

COMPARACIÓN DEL LÁSER CO₂ FRACCIONADO 10.600 NM VS LÁSER ERBIO: YAG 2.940 NM COMO TRATAMIENTO DEL SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

Zoed Fermín¹; Yda Morales²; Andrés Lemmo³

¹Médico Cirujano con especialidad en ginecología y obstetricia, Universidad Central de Venezuela, Hospital Clínico Universitario. Diplomado en ginecología regenerativa en la Universidad Tecnológica (TECH)

² Médico ginecólogo obstetra, Universidad Central de Venezuela Diplomado en ginecología estética, regenerativa y funcional de la Universidad Nororiental Gran Mariscal de Ayacucho.

³Médico Cirujano con especialidad en ginecología y obstetricia, Universidad Central de Venezuela. Especialista en estética Médica, Fundación Centro de Estudios de Medicina Estética. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela

RESUMEN

El Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGM) es uno de los motivos de consulta más frecuentes de la mujer en ginecología, presentándose con una prevalencia de 50 a 80% en la mujer posmenopáusica. Por lo cual es necesario ofrecer a las pacientes un tratamiento seguro, eficaz, y de adherencia en el tiempo. Este trabajo se propuso, comparar la eficacia y seguridad del láser de CO₂ 10.600nm. y del Er:YAG 2.940nm. en el tratamiento de los síntomas relacionados con el SGM. Para ello se evaluó de forma integral la salud vaginal, la incontinencia urinaria, la función sexual, análisis de biopsia y citología, antes y después de aplicar tres sesiones de tratamiento con el láser CO₂ y Er:YAG, de forma independiente, a dos grupos de mujeres de la consulta privada de ginecología. Se obtuvo para ambos protocolos (CO₂ y Er:YAG) una buena tolerancia de la intervención y altas tasas de satisfacción, además de similares valores de éxito en el aumento ($p<0,05$) de la salud vaginal, y disminución de la IUE, con una mejoría del tejido atrófico epitelial. En comparación con el láser Er:YAG, el láser CO₂ alcanzó mejores resultados en cuanto a la disminución de la severidad de los síntomas clínicos, un aumento del 39% de la función sexual, un mayor número de fibroblastos jóvenes y neovascularización en el epitelio. Ninguno de los protocolos descritos presento efectos adversos durante y después de aplicados en las pacientes con SGM. En conclusión, ambas plataformas láser, son una alternativa ambulatoria, segura, eficaz y bien tolerada para la restauración funcional vaginal, en el tratamiento del SGM.

Palabras clave: SGM, Láser, CO₂, Er:YAG, FSFI, Menopausia, Salud vaginal, Menopausia, Sexualidad.

COMPARISON OF 10,600 NM FRACTIONAL CO₂ LASER VS 2,940 NM ERBIO:YAG LASER AS TREATMENT OF GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE

ABSTRACT

Genitourinary Syndrome of Menopause (GMS) is one of the most frequent reasons for women's consultation in gynecology, presenting with a prevalence of 50 to 80% in postmenopausal women. Therefore, it is necessary to offer patients a safe, effective, and time-adherent treatment. This work proposes to compare the effectiveness and safety of the 10,600nm CO₂ laser and 2,940nm Er:YAG. in the treatment of symptoms related to GMS. For this, vaginal health, urinary incontinence, sexual function, biopsy analysis, and cytology were comprehensively evaluated before and after applying three treatment sessions with the CO₂ and Er:YAG laser, independently, to two groups. of women in private gynecology practice. Good tolerance of the intervention and high satisfaction rates were obtained for both protocols (CO₂ and Er:YAG), in addition to similar success values in increasing ($p<0.05$) vaginal health and decreasing SUI. , with an improvement in atrophic epithelial tissue. Compared with the Er:YAG laser, the CO₂ laser achieved better results in terms of reducing the severity of clinical symptoms, a 39% increase in sexual function, a greater number of young fibroblasts, and neovascularization in the epithelium. None of the described protocols presented adverse effects during and after application in patients with SGM. In conclusion, both laser platforms are a safe, effective, and well-tolerated outpatient alternative for vaginal functional restoration in the treatment of GMS.

Keywords: SGM, Laser, CO₂, Er:YAG, FSFI, Menopause, Vaginal health, Menopause, Sexuality.



Introducción

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) es una entidad caracterizada por un conjunto de signos y síntomas del tracto urogenital femenino: vulva, vagina, vejiga y uretra; que son causados por la deficiencia de los estrógenos y otros esteroides sexuales. Esta definición sustituye a partir de 2014 a la antigua atrofia vulvovaginal (AVV), vaginitis atrófica o atrofia urogenital, según establecimiento de la Sociedad Internacional para el estudio de la salud sexual de la mujer, y la Sociedad Norteamericana de Menopausia¹.

La deficiencia de estrógenos puede ocurrir en cualquier etapa en la vida de la mujer, siendo más común en la menopausia. La prevalencia del SGM es de 50-80% de las mujeres posmenopáusicas que consultan al ginecólogo, como lo demuestran Moral y col.² En el Estudio Genisse; tomando en cuenta que aún sigue siendo infradiagnosticado y no tratado, muchas veces porque la paciente culturalmente acepta como normal que estas molestias formen parte de la etapa menopáusica, y otras por omisión y falta de interrogatorio por el médico tratante. En Latinoamérica se presenta a edades entre 43,8 y 53 años, con promedio 48,6 años, y en Venezuela a los $48,7 \pm 4,6$ años³.

La pared vaginal está formada por 4 capas, nombradas de la superficie a la

profundidad: El epitelio escamoso estratificado no queratinizado rico en glucógeno; la capa subepitelial o lámina propia, capa de tejido conectivo denso compuesta por fibras de colágeno y de elastina, con presencia de gran cantidad de fibroblastos, perforada por pequeños vasos sanguíneos, linfáticos y nervios; la capa muscular constituida por dos capas de músculo liso: unas fibras circulares internas, y unas fibras longitudinales externas; y la adventicia, capa de tejido conectivo rica en fibras elásticas y colágeno⁴.

El tejido conectivo de la vagina está compuesto por una variedad de elementos celulares, fibroblastos y células musculares lisas, rodeadas por la matriz extracelular. Los fibroblastos son los responsables principales de la síntesis y secreción de las fibras de colágeno y elastina, las células musculares también los sintetizan, pero en menor cantidad. El colágeno y elastina son los componentes fundamentales que controlan las propiedades biomecánicas del tejido vaginal⁴. Las fibras de colágeno son más rígidas y determinan la fuerza y resistencia, mientras que las fibras de elastina proporcionan elasticidad a la pared vaginal.

En presencia de niveles bajos de estrógenos ocurren cambios anatómicos, histológicos y fisiológicos en el tracto urogenital: Disminución del contenido de las fibras de colágeno, elastina, y ácido

hialurónico; el epitelio vaginal se adelgaza, se torna pálido, se aplanan sus pliegues o rugosidades, disminuye la proliferación del músculo liso, se pierde la vascularización; y en consecuencia se pierde la capacidad de lubricación y elástica de la vagina, los tejidos se presentan friables y sensibles al tacto; igualmente, la flora vaginal cambia, disminuyendo los lactobacilos y en consecuencia el pH vaginal aumenta⁵.

El diagnóstico del SGM es básicamente clínico, se determina por los síntomas que refiere la paciente junto con los signos presentes al examen físico. Los síntomas más comunes que pueden manifestar las pacientes son: Resequedad vaginal (75%), dispareunia por disminución o ausencia de lubricación (38%), prurito o ardor vulvo-vaginal, y secreción vaginal (15% de los casos), también pueden referir sangrado poscoital, aumento de la frecuencia o urgencia miccional, nicturia, e infecciones urinarias a repetición⁶. Al examen físico los signos más prevalentes son: disminución de la humedad vaginal (93,7%), pérdida de arrugas o pliegues vaginales (78,4%)². Pudiendo también evidenciarse: Disminución de la turgencia y elasticidad en piel de la vulva y mucosa vaginal, estrechamiento del introito, eritema o palidez de la mucosa vaginal, fragilidad de los tejidos, pH alcalino, y prolapso de la mucosa de la

uretra^{2,6}. En relación a esto, la encuesta europea REVIVE confirmó que los síntomas del SGM son frecuentes en las mujeres menopáusicas, y tienen un impacto significativo en su calidad de vida, no obstante, la condición sigue siendo no diagnosticada, y subtratada, con una alta tasa de pacientes no satisfechas con los tratamientos ofrecidos en los cuatro países europeos encuestados⁷.

Las herramientas de evaluación más comunes que pueden respaldar el diagnóstico de la atrofia vaginal son: Cuestionarios validados como la escala analógica visual (VAS) de los síntomas de VVA, el índice de salud vaginal (VHI), y el índice de función sexual femenina (FSFI). Además, del índice de maduración Vaginal (VMI), el cual mide la proporción de células maduras escamosas, parabasales, intermedias, y superficiales en un frotis de células vaginales tomada de los dos tercios superiores de la vagina^{5,8}. En las mujeres premenopáusicas predominan las células intermedias y superficiales, y en presencia de atrofia vaginal hay predominio de células parabasales o intermedias.

En cuanto al tratamiento del SGM, su objetivo principal es lograr alivio de los síntomas, pero también debe contribuir a mejorar y restaurar la calidad y funcionalidad de la piel y mucosa del tracto genitourinario inferior, con un potencial mínimo de efectos

adversos. La elección de la terapia es individual, y va a depender de la gravedad de los síntomas, y de la seguridad para cada paciente, así como de su aceptación y preferencia.

Como alternativa no farmacológica, están considerados los dispositivos basados en energía como el láser, el cual ha sido estudiado más ampliamente en los últimos años, aumentando su aplicación en la práctica clínica⁹⁻¹¹. Los dos tipos de láser más utilizados en el tratamiento del SGM son el láser CO₂ microablative fraccionado 10.600 nm y el láser no ablativo Erbio:YAG 2.940 nm. Estos dos en virtud del cromóforo de sus longitudes de ondas: El agua, componente principal de la lámina propia de la mucosa vaginal¹².

Éstas dos longitudes de onda han sido evaluadas en numerosos estudios, con resultados satisfactorios en la mejoría de los signos y síntomas de SGM, siendo bien tolerados y con pocos o nulos efectos adversos¹¹⁻¹⁴; siendo necesario más estudios que determinen su eficacia y seguridad a largo plazo.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, cuasiexperimental, en el período comprendido entre julio y noviembre 2023; cuya muestra es no probabilística, constituida por 20 pacientes menopáusicas con diagnóstico

de Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGM) en base a síntomas y signos que presenten. Las pacientes seleccionadas fueron informadas del estudio y sus objetivos, se respondieron sus dudas y se les facilitó un consentimiento informado para leer, llenar y firmar.

Dentro de los criterios de inclusión para el estudio se consideró: Pacientes menopáusicas con síntomas del SGM; pacientes con vida sexual activa o no; pacientes con antecedente de Ca. de mama, en tratamiento o en remisión; se excluyeron de los grupos de estudio: Pacientes con prolapso vaginal grado II o mayor; pacientes que hayan recibido terapia de reemplazo hormonal sistémica o local vaginal, dentro de los últimos 6 meses; pacientes con trastornos mentales; antecedente de uso de láser vaginal o vulvar en los últimos 10 meses; presencia de sangrado genital; presencia de infección vulvar o vaginal activa, presencia de infección urinaria.

La muestra se dividió en forma aleatoria en 2 grupos: grupo A, constituido por 10 pacientes tratadas con una sesión de láser CO₂ fraccionado 10.600 nm. Mensual, en vagina, hasta completar 3 sesiones consecutivas, en consulta privada de ginecología en la Clínica Leopoldo Aguerrevere. Y el grupo B, integrado por 10 pacientes que recibieron tratamiento con láser Erbio:YAG 2.940

nm. mensual en vagina, por 3 sesiones consecutivas, en consulta privada de ginecología en la Unidad Médico Estética Láser UNIMEL.

La severidad de los síntomas del SGM se evaluó con la Escala Visual Analógica (EVA), basada en un score de 0 a 10, donde 0 indica ausencia de disconfort y 10 indica el mayor grado de disconfort posible.

Asimismo, para la evaluación de los signos del SGM, se empleó el Índice de Salud Vaginal (VHI)¹⁵; la salud sexual se evaluó utilizando el Índice de la Función Sexual Femenina (FSFI)¹⁶; la incontinencia urinaria de esfuerzo con el cuestionario ICIQ-SF¹⁷. Por otro lado, la histología se evaluó a través del Índice de Madurez Celular, en la citología y la biopsia de la pared vaginal, mientras el grado de satisfacción general del tratamiento se evaluó mediante la Escala de Lickert de 5 puntos.

La información general de cada paciente, historia clínica, y examen físico, fue recopilada en un formato de datos diseñado para tal fin. Previo al tratamiento, se realizó la evaluación ginecológica inicial, utilizando el VHI para evaluar los cambios de elasticidad vaginal, el volumen del líquido, el pH vaginal, la integridad epitelial, y la humedad de la vagina, reportando los hallazgos macroscópicos de atrofia urogenital. Se tomó

muestra para citología vaginal, para determinar el índice de madurez celular, y biopsia de la pared vaginal tomada en la pared lateral derecha del tercio inferior de la vagina mediante técnica de biopsia, procesadas en un servicio de anatomía patológica.

Se realizó el tratamiento con láser vaginal y vulvar, siguiendo el protocolo de una sesión mensual hasta completar tres sesiones consecutivas. Para el grupo A, se utilizó el Láser CO2 fraccionado microablativo de 10.600 mm, de 60W de potencia máxima, de origen asiático, sin anestesia local, con los parámetros: Potencia de 30W, tiempo de emisión 1,000 us, distancia entre puntos de 1,000 mm, en función de la severidad de la atrofia. Para el grupo B, se utilizó el Láser Erbio:YAG (Fotona®), con los parámetros preestablecidos por la marca para realizar el protocolo de rejuvenescencia, con pieza vaginal de 360° y pieza de mano.

Luego de realizada cada sesión del tratamiento, cada paciente debe cumplir con las mismas indicaciones: Evitar relaciones sexuales por 72 horas, no tomar AINES hasta 5 días después de la sesión, evitar el uso de cualquier crema vaginal posterior al procedimiento. El seguimiento de las pacientes se realizó a los 1 y 3 meses de la última sesión de láser.

El análisis de los resultados se presenta con medidas de tendencia central, media \pm desviación estándar (DE), frecuencia (número de casos) y porcentaje donde corresponda. Se realizó una tabla de contingencia para todos los parámetros evaluados y un análisis descriptivo de los datos utilizando el programa Prism v.8.0.2 para Windows (GraphPad Software, USA). Se compararon las frecuencias mediante un chi-cuadrado y las medias de los valores para los diferentes resultados obtenidos de

ambos protocolos aplicados, antes y después del tratamiento, utilizando la prueba t-Student de dos colas. Se aceptó significancia estadística para todo $p \leq 0,05$.

Resultados

En el presente estudio se evaluaron un total de 20 mujeres, de las cuales 10 fueron tratadas con láser CO₂ fraccionado (grupo A), y las otras 10 con láser Er:YAG (grupo B).

Tabla 1. Severidad de los síntomas de las pacientes incorporadas al estudio antes del tratamiento

	Grupo A: Láser CO ₂ fraccionado	Grupo B: Láser Er:YAG	P
Edad (Años \pm DE)	54,3 \pm 6,3	58,2 \pm 9,0	0,278 ^a
Síntomas n(%)			
Resequedad	10 (100)	9 (90)	0,216 ^b
Dispareunia	8 (80)	4 (40)	0.06
Falta de lubricación	9 (90)	3 (30)	0.006*
IUE	3 (30)	3 (30)	1.0
Sensación de peso en genitales	1 (10)	0 (0)	0.89
Prurito	0 (0)	3 (30)	0.72
EVA n(%)			
Leve	0 (0)	1 (10)	0,214 ^b
Moderado	6 (60)	8 (80)	
Intenso	4 (40)	1 (10)	
VHI (media \pm DE)	12,0 \pm 2,2	12,8 \pm 2,9	0,497 ^a
FSFI (media \pm DE)	18,7 \pm 5,9	16,0 \pm 9,5	0,471 ^a
ICIQ-SF (media \pm DE)	6,9 \pm 2,1	3,5 \pm 1,4	0,198 ^a
Acción en la pérdida de orina n(%)			
Nunca	3 (30)	6 (60)	0,475 ^b
Al acabar de orinar	1 (10)	0 (0)	
Antes de llegar a wc	1 (10)	1 (10)	
Tos, estornudo, ejercicio	5 (10)	3 (30)	
Biopsia n(%)			
Epitelio sin atrofia	1 (10)	3 (30)	0,356 ^b
Epitelio atrófico	8 (80)	7 (70)	

	Grupo A: Láser CO2 fraccionado	Grupo B: Láser Er:YAG	P
Edad (Años ± DE)	54,3 ± 6,3	58,2 ± 9,0	0,278 ^a
Síntomas n(%)			
Resequedad	10 (100)	9 (90)	0,216 ^b
Dispareunia	8 (80)	4 (40)	0.06
Falta de lubricación	9 (90)	3 (30)	0.006*
IUE	3 (30)	3 (30)	1.0
Sensación de peso en genitales	1 (10)	0 (0)	0.89
Prurito	0 (0)	3 (30)	0.72
EVA n(%)			
Leve	0 (0)	1 (10)	0,214 ^b
Moderado	6 (60)	8 (80)	
Intenso	4 (40)	1 (10)	
Liquen escleroso	1 (10)	0 (0)	
Citología n(%)			
Frotis atrófico	8 (80)	0 (0)	0,002 ^b
Acción estrogénica baja	0 (0)	4 (40)	
Acción estrogénica intermedia	2 (20)	4 (40)	
Acción estrogénica definida	0 (0)	2 (20)	

^at de Student; ^btest Chi-cuadrado; p<0,05 considerado estadísticamente significativo

En la tabla 1 se describen las características clínicas iniciales de ambos grupos; las pacientes tenían un rango de edad de 44 a 78 años, éstas no tuvieron diferencias significativas cuando se compararon ambos grupos de tratamiento. De la misma manera, ambos grupos no presentaron diferencias en cuanto a los síntomas, los cuales eran diversos y se presentaban en conjunto: resequedad vaginal, dispareunia, falta de lubricación, incontinencia urinaria, sensación de peso en región genital, y prurito. Con una severidad de

los síntomas de tipo moderado, un 60% en el grupo A y un 80% para el grupo B (tabla 1). Ambos grupos de mujeres presentaban atrofia vaginal, dado a que el VHI fue menor de 15. El FSFI y ICIQ-SF tampoco presentaron diferencia significativa entre ambos grupos. La mayoría de las pacientes presentaban un epitelio atrófico (grupo A: 80% y grupo B: 70%), acorde con los resultados de citología, en el cual el grupo A, presentó un frotis atrófico (80%) y el grupo B con acción estrogénica baja (40%) e intermedia (40%).

Tabla 2. Cambios en la severidad de la sintomatología post tratamiento con láser CO2 fraccionado o Er:YAG

n(%)	Grupo A: Láser CO2 fraccionado			Grupo B: Láser Er:YAG		
	antes	después	p	antes	después	p
Ninguno	0 (0)	0 (0)	0,002	0 (0)	2 (20)	0,002
Leve	0 (0)	10 (100)		1 (10)	7 (70)	
Moderado	6 (60)	0 (0)		8 (80)	1 (10)	
Intenso	4 (40)	0 (0)		1 (10)	0 (0)	

Test Chi-cuadrado; $p < 0,05$ considerado estadísticamente significativo

Posterior al tratamiento con láser CO2 y Erb:Yag, en ambos grupos se pudo observar cambios significativos de los síntomas de resequead vaginal, dispareunia, falta de lubricación, IUE, y prurito (tabla 2). En los pacientes tratados con láser CO2 fraccionado, estos evolucionaron de intenso

(40%) y moderado (60%) a ser leve (100%). En contraste, las pacientes tratadas con láser Er:YAG evolucionaron de tener síntomas con severidad moderada (80%) e intenso (10%), a tener una sintomatología moderada (10%), leve (70%) y asintomáticas (20%).

Tabla 3. Cambios en el índice de la salud vaginal (VHI) postratamiento con láser CO2 fraccionado o Er:YAG

(media \pm DE)	Grupo A: Láser CO2 fraccionado			Grupo B: Láser Er:YAG		
	antes	después	p	antes	después	p
Elasticidad media	2,5 \pm 0,7	3,9 \pm 0,7	0,0004	2,5 \pm 0,7	2,9 \pm 0,6	0,18
Fluidez y constancia de la secreción	2,4 \pm 0,7	3,5 \pm 0,7	0,003	2,6 \pm 0,5	3,6 \pm 0,5	0,0004
pH	1,8 \pm 0,6	3,3 \pm 0,5	<0,0001	1,7 \pm 0,5	3,2 \pm 0,8	<0,0001
Mucosa epitelial	3,1 \pm 1,0	4,2 \pm 0,6	0,008	3,4 \pm 1,0	4,6 \pm 0,5	0,003
Hidratación	2,2 \pm 0,8	4,0 \pm 4,5	<0,0001	2,6 \pm 0,7	3,7 \pm 0,5	0,0007
Puntuación	12,0 \pm 2,2	18,9 \pm 2,5	<0,0001	12,8 \pm 2,9	18,0 \pm 2,5	0,0005

t de Student; $p < 0,05$ considerado estadísticamente significativo

Todas las pacientes tratadas con ambos protocolos aumentaron su VHI ($p < 0,05$), y los diferentes factores que la componen, como la fluidez y consistencia de la secreción, pH,

mucosa epitelial e hidratación (tabla 3). Sin embargo, al comparar los resultados obtenidos después del tratamiento entre ambos protocolos, sólo se observó diferencia

significativa ($p=0,003$) para el parámetro de elasticidad media, en las pacientes tratadas con láser CO2 fraccionado.

Tabla 4. Cambios en el índice de la función sexual femenina (FSFI) postratamiento con láser CO2 fraccionado o Er:YAG.

(media \pm DE)	Grupo A: Láser CO2 fraccionado			Grupo B: Láser Er:YAG		
	antes	después	p	antes	después	p
Deseo	2,6 \pm 0,7	4,6 \pm 0,8	<0,0001	2,9 \pm 1,6	3,7 \pm 1,0	0,225
Excitación	3,2 \pm 0,9	5,2 \pm 0,6	<0,0001	2,8 \pm 1,8	4,0 \pm 1,0	0,103
Lubricación	2,5 \pm 1,0	4,9 \pm 0,6	<0,0001	2,7 \pm 1,7	4,7 \pm 0,9	0,008
Orgasmo	3,6 \pm 1,5	5,3 \pm 0,9	0,006	2,4 \pm 1,7	3,8 \pm 1,3	0,077
Satisfacción	4,2 \pm 1,5	5,6 \pm 1,1	0,022	2,8 \pm 1,8	4,4 \pm 1,1	0,04
Dolor	2,6 \pm 1,5	4,8 \pm 1,1	0,001	2,2 \pm 1,8	4,1 \pm 1,2	0,01
Puntuación	18,7 \pm 5,9	30,5 \pm 3,3	<0,0001	16,0 \pm 9,5	24,8 \pm 5,5	0,029

t de Student; $p < 0,05$ considerado estadísticamente significativo

En cuanto a los resultados del FSFI se observó un aumento ($p < 0,05$) de la función sexual femenina en ambos grupos de pacientes, con un incremento del 38,7% en las mujeres tratadas con láser CO2 fraccionado y un 35,5% en las que se le aplicó láser Er:YAG (tabla 4). Para ello solo se incluyeron las pacientes que tenían una vida sexual activa, excluyendo sólo una paciente del grupo B. En cuanto a los

diferentes factores que comprende el test (deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor), todos presentaron un aumento significativo en el grupo que se le aplicó láser CO2 fraccionado, mientras que solo fue significativo en el grupo de Er:YAG, para los parámetros de lubricación, satisfacción y dolor.

Tabla 5. Cambios en el índice de la incontinencia urinaria (ICIQ-SF) postratamiento con láser CO2 fraccionado o Er:YAG

(media \pm DE)	Grupo A: Láser CO2 fraccionado			Grupo B: Láser Er:YAG		
	antes	después	p	antes	después	p
Frecuencia	1,9 \pm 0,6	0,6 \pm 0,4	0,03	1,6 \pm 0,6	0,5 \pm 0,3	0,07
Cantidad	2,0 \pm 0,5	0,8 \pm 0,4	0,04	0,8 \pm 0,3	0,4 \pm 0,3	0,17
Afectación	3,0 \pm 1,0	0,9 \pm 0,6	0,04	1,1 \pm 0,5	0,1 \pm 0,1	0,03
Puntuación	6,9 \pm 2,1	2,3 \pm 1,3	0,04	3,5 \pm 1,4	1,0 \pm 0,7	0,07

t de Student; $p < 0,05$ considerado estadísticamente significativo

Asimismo para ambos protocolos aplicados el ICIQ-SF disminuyó, pero fue sólo significativo ($p=0,04$) cuando se aplicó el láser CO₂ fraccionado, mientras

que las pacientes tratadas con el láser Er:YAG reportaron solo una mejora significativa ($p=0,03$) en la afectación de la pérdida de la orina.

Tabla 6. Comparación en los resultados de la biopsia y citología, antes y después del tratamiento con láser CO₂ fraccionado o Er:YAG

	Grupo A: Láser CO ₂ fraccionado		Grupo B: Láser Er:YAG	
	antes	después	antes	después
Biopsia n(%)				
Epitelio Escamoso de tipo mucoso con atrofia	8 (80)	0 (0)	7 (70)	4(40)
Epitelio escamoso con papilas	0	0 (0)	3 (30)	6 (60)
Inflamación crónica	2 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neovascularización	1 (10)	10 (100)	4 (40)	10 (100)
Hiperplasia de la capa basal	2 (20)	7 (70)	0 (0)	0 (0)
Liquen Escleroso	1 (10)	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Fibroblastos jóvenes	0	9 (90)	0 (0)	0 (0)
Acantosis glucogénica	0	5 (50)	1 (10)	1 (10)
Edema y Congestión	0	5 (50)	0 (0)	0 (0)
Acantosis papilomatosis	0	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Citología n(%)				
Frotis atrófico	8 (80)	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Acción estrogénica baja	0 (0)	0 (0)	4 (40)	1 (10)
Acción estrogénica intermedia	2 (20)	8 (80)	4 (40)	6 (60)
Acción estrogénica definida	0 (0)	1 (10)	2 (20)	3 (30)

En la tabla 6 se reporta los cambios en los resultados obtenidos de la biopsia y citología realizadas en ambos grupos, antes y después del tratamiento. En general, se observó en el epitelio un aumento al 100% y 90%, en cuanto a la neovascularización y aparición de fibroblastos jóvenes, respectivamente, con una disminución del componente atrófico en las

pacientes tratadas con láser CO₂ fraccionado. Sin embargo, aunque también hubo un aumento al 100% de la neovascularización y una disminución del componente atrófico en las pacientes tratadas con láser Er:YAG, este último fue en menor medida al compararlo con los resultados obtenidos de las pacientes tratadas con láser CO₂ fraccionado.

Tabla 7. Comparación en la población de células parabasales, intermedias y superficiales, antes y después del tratamiento con láser CO₂ fraccionado ó Er:YAG

Células (media ± DE)	Grupo A: Láser CO ₂ fraccionado			Grupo B: Láser Er:YAG		
	antes	después	p	antes	después	p
parabasales	64,5 ± 12,4	37,0 ± 10,4	0,106	40,0 ± 13,2	13,0 ± 6,1	0,08
intermedias	34,5 ± 11,8	55,0 ± 9,4	0,192	59,0 ± 12,9	83,0 ± 5,6	0,104
superficiales	1,0 ± 1,0	8,5 ± 3,6	0,063	1,0 ± 1,0	4,0 ± 2,2	0,232

t de Student; p<0,05 considerado estadísticamente significativo

Al comparar los cambios citológicos en la tabla 7, hubo un aumento de las células superficiales e intermedias, con una disminución de las parabasales, en las

pacientes después de aplicar el protocolo de láser CO₂ fraccionado y el de Er:YAG, sin embargo para ambos protocolos ninguno de estos cambios fueron significativos.

Tabla 8. Niveles de tolerancia en el tratamiento con láser CO₂ fraccionado o Er:YAG y satisfacción (Likert) de los resultados obtenidos postratamiento.

Tolerancia	Grupo A Láser CO ₂ fraccionado	Grupo B Láser Er:YAG	p
nada	0 (0)	1 (10)	0,172
leve	10 (100)	6 (60)	
moderado	0 (0)	2 (20)	
intenso	0 (0)	1 (10)	
Satisfacción			
muy satisfecha	5 (50)	6 (60)	0,653
totalmente satisfecha	5 (50)	4 (40)	

test Chi-cuadrado; p<0,05 considerado estadísticamente significativo

Finalmente, todas las pacientes reportaron estar entre muy y totalmente satisfechas con los resultados obtenidos para ambos protocolos láser, siendo el más tolerado el láser CO₂ fraccionado (tabla 8).

Discusión

Entre los protocolos para el tratamiento del SGM con dispositivos basados en energía, se han descrito la radiofrecuencia, el HIFU, y el

láser. De ésta última plataforma, los más estudiados y aceptados son el láser de CO₂ fraccionado y el láser Er:YAG. Empleando cada modalidad diferentes energías para penetrar y estimular el tejido vulvovaginal¹⁸. Estos poseen múltiples beneficios, como un mínimo tiempo de inactividad, disminución de riesgos y efectos secundarios, así como una mayor adherencia al tratamiento a largo plazo.

En este trabajo se presenta un estudio en una población de mujeres venezolanas que presentaban SGM, con sintomatología variada, entre las más frecuentes: resequead y dispareunia, con puntuaciones bajas de VHI y FSFI, inferiores a 15 y 26, respectivamente, indicando atrofia vaginal¹⁹ y disfunción sexual²⁰, acompañados de altos valores de ICIQ-SF, que indica una debilidad en la musculatura del suelo pélvico¹⁷. Acorde a la sintomatología, los estudios del tejido confirmaron, un epitelio escamoso de tipo mucoso con atrofia, o de acción estrogénica entre definida e intermedia, con predominio de células parabasales o intermedias para ambos grupos de estudio, confirmando la atrofia presente en el conducto vaginal^{5,8}.

En este estudio se evidencia, que aunque ambos protocolos son eficaces en el tratamiento del SGM, el láser CO2 posee mayores ventajas en comparación al láser Er:YAG, debido a obtener mejores resultados satisfactorios, en cuanto a la disminución de la severidad de la sintomatología clínica, aumento de la función sexual, lograr un epitelio con mayor número de fibroblastos jóvenes y neovascularización, además de una mayor tolerancia al tratamiento, según los resultados obtenidos. Estos resultados coinciden con diversos estudios clínicos^{12,21}, una revisión sistemática realizada por Filippini y col¹² de la efectividad de la

terapia con láser CO2 en el SGM, indicaron que en 12 artículos de 459 participantes en total, su obtuvo aumentos significativos ($p < 0,001$) postratamiento al mes, 3, 6 y 12 meses del VHI y FSFI, con una disminución de la gravedad de los síntomas, especialmente ($p < 0,05$) en la resequead, dispareunia, prurito y ardor vaginal. Asimismo, reportado en el estudio de Ortiz y Rodríguez²¹ realizado en un grupo de mujeres venezolanas, reportaron postratamiento con láser CO2, una mejoría clínica en la fuerza del piso pélvico y en la función sexual. Lo cual es resultado del mecanismo de acción descrito, que el calor generado por el láser de CO2 desnaturaliza las proteínas presentes en el epitelio, desencadenando la expresión de factores de crecimiento, incluido el TGF-beta, que es responsable de la activación del proceso fibrogénico²².

En cuanto al VHI e ICIQ-SF, ambos protocolos alcanzaron resultados similares satisfactorios, mayores de 15 para VHI, incluyendo un aumento significativo para la mayoría de los factores que intervienen en este índice: fluidez y constancia de la secreción, mucosa epitelial, hidratación y pH. De igual manera, ambos láseres estimulan la neocolanogénesis y la neovascularización, lo que revitaliza la elasticidad e hidratación de la mucosa genital²³. Asimismo, índices

semejantes de ICIQ-SF, fueron alcanzados en otros estudios de intervención láser^{24,25}, que señalan que después de la aplicación de esta tecnología se genera un engrosamiento del epitelio, fortaleciendo la pared vaginal, especialmente del compartimento anterior que sostiene la vejiga y la uretra, debido a la remodelación y síntesis de las fibras de colágeno, disminuyendo la IUE en estas pacientes²⁵.

Por otro lado, con el aumento de la edad, los puntajes del FSFI caen significativamente, especialmente a partir de los 40 años, traducido en un deterioro objetivo de la sexualidad femenina²⁰. Se pudo observar en este estudio, un incremento de la función sexual y una mejoría en todos sus componentes (deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor) con el uso de ambos tipos de láser, pero solo fue estadísticamente significativo en el tratamiento con láser CO₂. En cambio, en el grupo donde se empleó la plataforma Er:YAG, aunque aumentaron significativamente los valores totales del FSFI, su puntuación continuó siendo menor de 26, reflejando disfunción sexual en este grupo de mujeres.

Múltiples son los trabajos histológicos que indican un aumento del espesor y restauración de las estructuras epiteliales, con una mayor deposición de colágeno, en intervenciones con plataformas basadas en

energía a nivel vaginal^{5,26-28}. Todos estos cambios beneficiosos ayudan a restaurar la fisiología vaginal normal y mejorar la función sexual. En un ensayo de control aleatorio en mujeres con SGM intervenidas con láser CO₂, realizado por Gaspar y col²², las muestras histológicas mostraron un aumento en la actividad de los fibroblastos, los componentes fibrilares y la neogénesis en la matriz extracelular, así como una mejora en el espesor del epitelio vaginal y la concentración de glucógeno dentro del epitelio. Así también, Zerbinati y col²⁸ con biopsias de la mucosa vaginal, observaron un aumento del espesor del epitelio vaginal con un mayor almacenamiento de glucógeno dentro de las células epiteliales, así como una activación de la síntesis de colágeno por parte de los fibroblastos en la lámina propia. Mientras que Lapii y col²⁹, realizaron un estudio en el que se obtuvieron biopsias vaginales de 18 pacientes con IUE, las cuales fueron tratadas con láser Er:YAG, evidenciando cambios morfométricos, los cuales reflejaban un aumento del contenido de glucógeno epitelial y del espesor de la capa epitelial en un 64,5%, además de un aumento de los fibroblastos activos y de la neocolagenogénesis, y un aumento de la densidad de los capilares. Similarmente, las pacientes evaluadas en el presente estudio, en ambos grupos disminuyó el epitelio atrófico y

aumentó la neovascularización. Pero, aunque no se evidenció un aumento de la proliferación de los fibroblastos con el láser Er:YAG, en contraste con los resultados obtenidos con láser CO₂, se obtuvo un aumento del epitelio escamoso con papilas, representando una mejoría epitelial^{5,26}.

Altos niveles de satisfacción y ningún efecto adverso fueron reportados por nuestras pacientes para ambos tipos de láser, lo cual va en concordancia con los diferentes reportes encontrados en la literatura^{12,21,30,31}. Los trabajos actuales informan que los dispositivos basados en energía son bien tolerados y dan lugar a complicaciones limitadas e infrecuentes^{32,33}. Entre las limitaciones encontradas para este reporte, encontramos un pequeño número de participantes, la falta de un grupo control, ya sea de mujeres menopáusicas asintomáticas o con un tratamiento placebo, así como un seguimiento a largo plazo. Sin embargo, los resultados de este trabajo, demuestran a la plataforma láser como una alternativa terapéutica en mujeres con contraindicación de terapia de reemplazo hormonal, antecedente de cáncer de mama, tumores sensibles a los estrógenos³⁴.

Conclusiones

Ambas plataformas láser (CO₂ y Er:YAG), son una alternativa ambulatoria, segura, eficaz y bien tolerada para el tratamiento de los

síntomas, y la restauración funcional vaginal, en el tratamiento del SGM.

Además de su eficacia, se demuestra que ambos dispositivos son rentables, bien tolerados, no requieren sedación, ni tiempo de inactividad para las pacientes, sin efectos secundarios, y con una buena tasa de adherencia al tratamiento.

Se obtuvo para ambos protocolos (CO₂ y Er:YAG) una buena tolerancia de intervención y altas tasas de satisfacción, además de similares valores de éxito, en el aumento significativo de la salud vaginal y una disminución de la IUE, con un descenso de las células parabasales y del tejido atrófico epitelial.

Referencias bibliográficas

1. Portman DJ, Gass MLS, Kingsberg S, Archer D, Bachmann G, Burrows L, et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. *Menopause* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 6];21(10):1063–8. Available from: <https://academic.oup.com/jsm/article-abstract/11/12/2865/6958055>
2. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillán C, González PM, et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. *The GENISSE study*. *Climacteric* [Internet]. 2018 Mar 4 [cited 2024 Apr 6];21(2):167–73. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13697137.2017.1421921>

3. La Veglia R, Parilli M. Consideraciones generales. *Rev Obs Ginecol Venez* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 6];78(Supl 1):S4–12. Available from: <https://sogvzla.org/wp-content/uploads/2022/04/5Capitulo.pdf>
4. De Landsheere L, Munaut C, Nusgens B, Maillard C, Rubod C, Nisolle M, et al. Histology of the vaginal wall in women with pelvic organ prolapse: A literature review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* [Internet]. 2013 Dec [cited 2024 Apr 6];24(12):2011–20. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00192-013-2111-1>
5. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 6];49(2):137–59. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lsm.22637>
6. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 6];215(6):704–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293781630518X>
7. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: Evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric* [Internet]. 2016 Mar 3 [cited 2024 Apr 6];19(2):188–97. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1107039>
8. Mension E, Alonso I, Tortajada M, Matas I, Gómez S, Ribera L, et al. Genitourinary syndrome of menopause assessment tools. *J Midlife Health* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 6];12(9):99–102. Available from: https://journals.lww.com/jomh/fulltext/2021/12020/genitourinary_syndrome_of_menopause_assessment.4.aspx
9. Palacios Gil-Antuñano S, Cancelo Hidalgo MJ, González Rodríguez SP, Manubens M, Sánchez Borrego R. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Progresos Obstet y Ginecol* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 6];62(2):141–8. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-184909>
10. Angelou K, Grigoriadis T, Diakosavvas M, Zacharakis D, Athanasiou S. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 6]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/29859-the-genitourinary-syndrome-of-menopause-an-overview-of-the-recent-data.pdf>
11. Duarte Jeremías M, Vargas Chaves S. Tratamiento local del síndrome genitourinario en la menopausia. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 6];5(9):e570. Available from: <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/570>
12. Filippini M, Porcari I, Ruffolo AF, Casiraghi A, Farinelli M, Uccella S, et al. CO₂-Laser therapy and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 1];19(3):452–70. Available from: <https://academic.oup.com/jsm/article-abstract/19/3/452/6961232>

13. Arêas F, Valadares ALR, Conde DM, Costa-Paiva L. The effect of vaginal erbium laser treatment on sexual function and vaginal health in women with a history of breast cancer and symptoms of the genitourinary syndrome of menopause: A prospective study. *Menopause* [Internet]. 2019 [cited 2024 Apr 6];26(9):1052–8. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2019/09000/The_effect_of_vaginal_erbium_laser_treatment_on.17.aspx
14. Sathaworawong A, Manuskiatti W, Phatihattakorn C, Ungaksornpairote C, Ng JN. The efficacy of erbium-doped yttrium aluminum garnet (Er:YAG) laser in the treatment of decreased sexual sensation: a randomized, placebo-controlled trial. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2022 [cited 2024 Apr 6];37(1):581–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-021-03305-1>
15. Di Pace R, Portuesi R. Vaginal health index score and urogenital syndrome of menopause. *Gazz Medica Ital Arch per le Sci Mediche* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 6];177(12):741–4. Available from: <https://www.minervamedica.it/pdf.php?cod=R22Y2018N12A0741>
16. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The female sexual function index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* [Internet]. 2000 [cited 2024 Apr 1];26(2):191–205. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/009262300278597>
17. Maritza Busquets C, Ramón Serra T. Validación del cuestionario international consultation on incontinence questionnaire short-form (ICIQ-SF) en una población chilena usuaria del fondo nacional de salud (FONASA). *Rev Med Chil* [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 6];140(3):340–6. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872012000300009&script=sci_arttext&tln=en
18. Bujnak A, Crowder CA, Krychman ML. Energy-Based Devices for Functional Vaginal Problems: Issues and Answers. *Curr Sex Heal Reports* [Internet]. 2021 [cited 2024 Apr 1];13(1):1–13. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11930-021-00302-x>
19. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 Apr 6];294(4):841–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-016-4118-6>
20. Blümel M JE, Binfa E L, Cataldo A P, Carrasco V A, Izaguirre L H, Sarrá C S. Índice de función sexual femenina: un test para evaluar la sexualidad de la mujer. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2004 [cited 2024 Apr 1];69(2). Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v69n2/art06.pdf>
21. Ortiz L, Rodríguez A. Tratamiento de la hiperlaxitud vaginal sintomática mediante láser CO2 como opción terapéutica no convencional. *Rev Latinoam Ginecol Regen* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 6];2(1):27–34. Available from: https://www.researchgate.net/publication/377845767_Tratamiento_de_la_hiperlaxitud_vaginal_sintomatica_mediante_laser_co2_como_opcion_terapeutica_no_convencional

22. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal Fractional CO2 Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation. *Am J Cosmet Surg* [Internet]. 2011 [cited 2024 Apr 6];28(3):156–62. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/074880681102800309>
23. Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. *Int J Women's Dermatology* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 6];2(3):85–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352647516300107>
24. Martínez Pizarro S. Láser fraccionado de CO2 para el tratamiento de pacientes con síndrome genitourinario de la menopausia. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2020;88(5):353–5. Available from: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0300-90412020000500353&script=sci_arttext
25. Pardo JI, Solà VR, Morales AA. Treatment of female stress urinary incontinence with Erbium-YAG laser in non-ablative mode. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 7];204:1–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030121151630313X>
26. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Apr 6];49(2):160–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/lsm.22569>
27. Salvatore S, França K, Lotti T, Parma M, Palmieri S, Candiani M, et al. Early regenerative modifications of human postmenopausal atrophic vaginal mucosa following fractional CO2 laser treatment. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 6];6(1):6–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816317/>
28. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 Apr 1];30(1):429–36. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10103-014-1677-2>
29. Lapii GA, Yakovleva AY, Neimark AI, Lushnikova EL. Study of Proliferative Activity of Vaginal Epithelium in Women with Stress Urinary Incontinence Treated by Er:YAG Laser. *Bull Exp Biol Med* [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 6];163(2):280–3. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10517-017-3784-0>
30. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 1];23(10):1102–7. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2016/10000/An_assessment_of_the_safety_and_efficacy_of_a.9.aspx
31. Bojanini B, Mejía C. Laser treatment of vaginal atrophy in post-menopause and post-gynecological cancer patients. *J Laser Heal Acad* [Internet]. 2014 [cited 2024 Apr 1];1:65–71. Available from: https://www.laserandhealthacademy.com/media/objave/academy/priponke/65_71_bojanini_laha_2014_1.pdf

32. Wallace SL, St Martin B, Lee K, Sokol ER. A cost-effectiveness analysis of vaginal carbon dioxide laser therapy compared with standard medical therapies for genitourinary syndrome of menopause-associated dyspareunia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 6];223(6):890.e1-890.e12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937820306402>
33. Di Donato V, D'Oria O, Scudo M, Prata G, Fischetti M, Lecce F, et al. Safety evaluation of fractional CO₂ laser treatment in post-menopausal women with vaginal atrophy: A prospective observational study. *Maturitas* [Internet]. 2020 [cited 2024 Apr 6];135:34–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512219309892>
34. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca FLA, Santiago LHS, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO₂ laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 1];25(1):21–8. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/fulltext/2018/01000/Randomized,_double_blind,_placebo_controlled.6.aspx