



**EFFECTOS DEL LASER MIXTO DE LONGITUDES DE ONDA “10,600 nm”
(CO₂) + “1,540 nm” (Er:Glass) EN EL SINDROME GENITOURINARIO DE LA
MENOPAUSIA**

JUAN SALINAS PEÑA

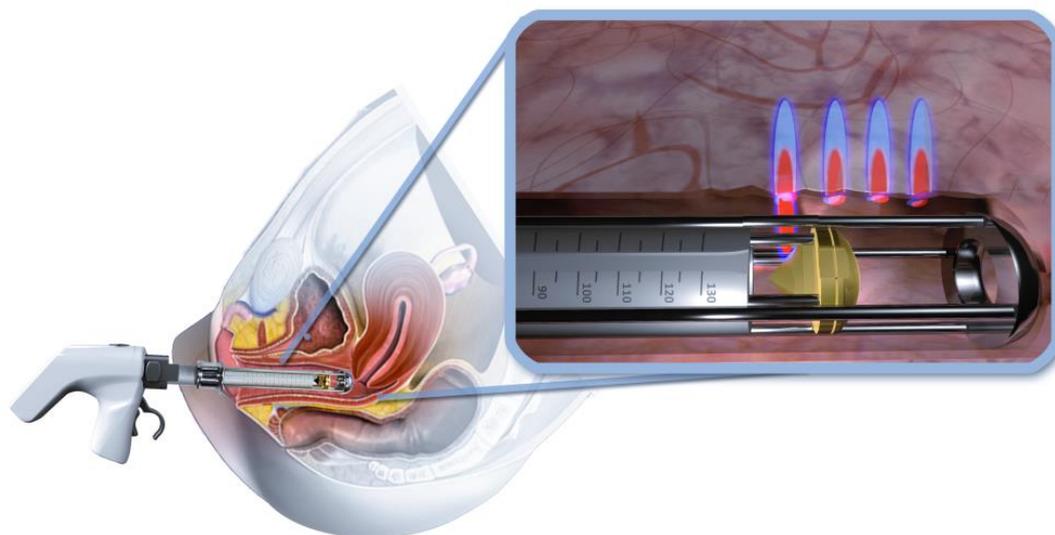
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

EFECTOS DEL LASER MIXTO DE LONGITUDES DE ONDA "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) EN EL SINDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

JUAN SALINAS PEÑA



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EFECTOS DEL LASER MIXTO DE LONGITUDES DE ONDA "10,600 nm"(CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) EN EL SINDROME
GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA.
JUAN SALINAS PEÑA

JUAN SALINAS PEÑA

**"EFECTOS DEL LASER MIXTO DE LONGITUDES DE ONDA "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm"
(Er:Glass) EN EL SINDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA"**

TESIS DOCTORAL

DIRIGIDA POR LA PROFESORA ROSA SOLÀ ALBERICH

Y

EL DOCTOR PERE CAVALLÉ BUSQUETS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGÍA



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

REUS

2024



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado "Efectos del láser mixto de longitudes de onda "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) en el síndrome genitourinario de la menopausia", que presenta Juan Salinas Peña para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina y Cirugía de esta universidad.

Reus, 9 de Julio 2024

Los directores de la tesis doctoral

Profesora. Rosa Solà Alberich
Catedrática de Medicina Interna
Universitat Rovira i Virgili

Dr. Pere Cavallé Busquets
Profesor asociado de Ginecología y Obstetricia
Universitat Rovira i Virgili

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer de manera muy especial a la Profesora Rosa Solà su esfuerzo, conocimiento, perseverancia y dedicación. Por mostrarme la luz en la oscuridad, por su ayuda desinteresada, por aguantar mis momentos de desánimo, por ayudarme y guiarme, y sobre todo por creer en mí y siempre estar ahí.

Agradezco al Dr. Pere Cavallé, por haberme permitido realizar uno de los pocos estudios con esta tecnología en la sanidad catalana y española.

Quisiera agradecer la comprensión de Rosalía mi mujer y mis hijas Aina y Eva a las cuales les he restado tanto tiempo de su atención. Quisiera reconocer el apoyo incondicional de Rosalía, sin la cual no hubiera podido tirar este proyecto adelante. Solo espero que se sientan tan orgullosos de mi como yo de ellas.

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a la empresa italiana **QUANTA SYSTEM S.P.A** cuya colaboración fue fundamental para la realización de este estudio. Su generosa contribución no solo incluyó la provisión del láser, recursos técnicos y económicos, sino también la valiosa orientación de sus profesionales en la implementación de un protocolo de tratamiento seguro y efectivo. Sin su apoyo y compromiso con la innovación científica, este trabajo no habría sido posible.

Agradecer a la Dra. Sara Tameish su apoyo en el proyecto de investigación, a los compañeros del Servicio de Ginecología del Hospital Sant Joan de Reus que han colaborado de una manera u otra, a Núria Cuevas, auxiliar de pruebas especiales, por hacer que los procedimientos se desarrollaran de manera eficiente y segura.

A Carmen Guilarte citóloga del Hospital Sant Joan de Reus por su dedicación en proyecto de investigación.

Y a las personas que me han ayudado con todos los trámites necesarios para llevar la investigación adelante, Meritxell Torres Paisal del Comitè Ètic d'Investigació amb Medicaments (CEIm-IISPV) e Isaac Francín Daimiel, Tècnic Suport a la Docència Departament de Medicina i Cirurgia Universitat Rovira i Virgili y a Marcos Elizalde por su ayuda desinteresada.

Una mención muy especial a mi padre el Dr. Juan Salinas, por transmitirme su pasión por la medicina y sus valores como persona, también a mi querida madre y a mi apreciado suegro Ignasi Solé, que en paz descansen.

ABREVIATURAS

AH: Ácido Hialurónico

AV: Atrofia Vaginal

CM: Cáncer de Mama

CV: Calidad de Vida

CO2: Dióxido de Carbono

DBE: Dispositivos Basados en Energía

DHEA: Dehidroepiandrosterona

EA: Eventos Adversos

Er:YAG: Erblio-ytrio-aluminio-garnet

EV: Estrógenos Vaginales

EVA: Escala Visual Analógica

DSP: Disfunciones del Suelo Pélvico

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos

HSP: Proteína de Choque Térmico

IA: Inhibidores de la Aromatasa

IMV: Índice de Maduración Vaginal

ISV: Índice de Salud Vaginal

LÁSER: Amplificación de Luz por Emisión Estimulada de Radiación

LE: Liqueen Escleroso

PGI: Impresión Global de Mejora de la Paciente

PGS: Satisfacción Global de la Paciente

RE: Receptores Estrogénicos

RF: Radiofrecuencia

SERM: Modulador Selectivo de Receptores de Estrógenos

SGM: Síndrome genital de la menopausia

SP: Suelo Pélvico

THS: Tratamiento Hormonal Sustitutivo

VMV: Valor de Maduración Vaginal

INDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Síntomas y signos urogenitales del SGM relacionados con la deficiencia de estrógenos, cambios fisiológicos y anatómicos.....	17
Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la AV con otras patologías	22
Tabla 3. Características basales de las participantes.....	72
Tabla 4. VMV al inicio y a 3 y 9 meses de la intervención.....	74
Tabla 5. Cambios en el EVA para los síntomas de SGM a lo largo del estudio	77
Tabla 6. Impresión Global de Mejora de la paciente y Satisfacción Global de la paciente con el tratamiento expresado en pacientes y %	79
Tabla 7. Dolor durante cada uno de los 3 tratamientos que constituyen la intervención.....	80
Tabla 8. Eventos adversos referidos a la semana de finalizar cada uno de los tres tratamientos en el grupo láser y en el grupo placebo.....	81

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Cascada de los mecanismos de la atrofia vaginal.....	14
Figura 2. Longitud de onda.....	36
Figura 3. Interacción del láser con los tejidos biológicos.....	41
Figura 4. CONSORT 2010 Flow Diagram.....	71
Artículo	103

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	3
1. DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA.....	3
2. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA	3
3. EPIDEMIOLOGÍA DEL SGM.....	4
4. FISIOLÓGÍA DEL APARATO UROGENITAL FEMENINO	9
5. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SGM	12
6. DIAGNÓSTICO DEL SGM	17
7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SGM.....	22
8. TRATAMIENTOS DEL SGM	23
8.1. Tratamientos no medicamentosos	24
8.2. Tratamientos no hormonales	25
8.3. Tratamientos hormonales	30
8.4. Dispositivos Basados en Energía (DBE).....	34
JUSTIFICACIÓN.....	57
HIPÓTESIS	61
OBJETIVOS.....	62
MATERIAL Y MÉTODOS	63
RESULTADOS	70
DISCUSIÓN.....	82
FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO.....	87
CONCLUSIONES	89
PERSPECTIVAS DE FUTURO	91
BIBLIOGRAFÍA.....	92

RESUMEN

Introducción: El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) es una condición crónica y progresiva. Los eventos adversos (EA) o contraindicaciones de la terapia hormonal, ha generado un creciente interés en los láseres como una opción terapéutica.

En concreto, el láser de longitud de onda no ablativa de "1,540 nm" (Er:Glass), proporciona un efecto hipertérmico más profundo en la mucosa vaginal que el "10,600 nm" (CO2). Este efecto térmico en profundidad del "1,540 nm" (Er:Glass), podría revertir los cambios atróficos y permitir una reducción en la potencia y agresividad del láser "10,600 nm" (CO2).

Así, el objetivo del estudio fue evaluar el efecto y seguridad de un láser con una combinación de longitudes de onda de "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass), utilizando una potencia baja de CO2 de 5W, en la atrofia vaginal (AV) y los síntomas del SGM en mujeres menopaúsicas.

Material y Métodos: Se ha realizado un ensayo aleatorizado, simple ciego y controlado con placebo en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus, España. Reclutamos 31 mujeres posmenopáusicas con síntomas de SGM refractarios a los tratamientos de primera y segunda línea, y con un grado de AV medida con el valor de maduración vaginal (VMV) <50%. Las participantes fueron aleatorizadas para recibir intervención con láser o placebo, y la intervención consistía en 3 tratamientos mensuales administrados durante 3 meses consecutivos.

Un Modelo Lineal General evaluó las diferencias intra-intervención. Se aplicó un modelo ANCOVA ajustado por edad para evaluar las diferencias entre intervenciones. La variable principal fue evaluar el efecto en el VMV. Las variables secundarias incluyeron la evaluación

del pH vaginal y los síntomas del SGM (sequedad vaginal, prurito vaginal, dispareunia, disuria y quemazón vaginal) mediante la escala visual analógica (EVA) a los 3 y 9 meses post-intervención. Además, se ha valorado el dolor durante los tratamientos, los EA a la semana de cada uno de los tres los tratamientos de la intervención a los 3 y 9 meses, la impresión global de gravedad y la satisfacción de las pacientes con el tratamiento.

Resultados: 27 pacientes completaron el estudio; 14 fueron asignadas aleatoriamente al grupo de láser y 13 al grupo de placebo. A los 3 meses, el VMV aumentó en el grupo de láser ($44,5\% \pm 4,4$) en comparación con el grupo de placebo ($27,7\% \pm 6,3$) ($P = 0,033$). A los 3 meses, la impresión global de mejora era superior en las pacientes con intervención láser comparado con el grupo placebo ($P=0,030$). También a los 9 meses, la satisfacción en el grupo láser fue superior mostrando una tendencia a la significación estadística comparado con el grupo placebo ($P=0,051$).

Para los síntomas de SGM, a los 9 meses, la dispareunia disminuyó en el grupo de láser en comparación con el grupo de placebo ($P = 0,049$). El pH vaginal se mantuvo sin cambios. La intervención con láser fue bien tolerada, con EA leves.

Conclusiones: El uso secuencial de las longitudes de onda de "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) en el tratamiento del SGM mejoró la AV y aumentó la impresión global de mejora de las pacientes a los 3 meses de la intervención comparado con el grupo placebo. Adicionalmente, el láser redujo la dispareunia y mostró una tendencia al aumento de la satisfacción de las pacientes a los 9 meses. Los EA con el láser fueron leves, autolimitados a las 72h de cada uno de los tratamientos mientras que no se observaron EA a los 3 y a los 9 meses.

En nuestro estudio, la intervención con láser ha demostrado ser efectivo, seguro y bien tolerado.

INTRODUCCIÓN

En el siglo XXI surge el concepto de **salud vaginal** entendido como "el estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no provoca sintomatología local y permite una vida sexual satisfactoria". Esta definición pone de manifiesto los cambios fisiológicos de la vagina con la edad, que se manifiesta con diversos síntomas y la estrecha relación entre sexualidad y salud vaginal (1).

1. DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA

La menopausia se define como el "cese natural de la menstruación durante al menos 12 meses consecutivos, resultado de la pérdida de actividad folicular ovárica" (2). Este proceso forma parte del climaterio, que abarca tanto la perimenopausia (etapa de transición hacia la menopausia) como la posmenopausia (se refiere a la fase de la vida que viene después de la menopausia) (2).

2. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

La menopausia se relaciona con el SGM, conocido por diferentes nombres a lo largo del tiempo, como "atrofia vulvo-vaginal", "vulvo-vaginitis atrófica" o "atrofia urogenital", entre otros (3).

Sin embargo, todos estos términos presentan limitaciones. La atrofia vaginal (AV), describe únicamente la apariencia o aspecto que presenta la vagina, pero no los síntomas. Además, ninguno de estos términos incluye la sintomatología urinaria frecuentemente asociada al SGM. También cabe señalar que la palabra "atrofia" puede tener connotaciones negativas para algunas mujeres (4).

Con el fin de reemplazar estas terminologías consideradas inexactas, la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer y la Sociedad Norteamericana de Menopausia,

en mayo de 2013, durante una conferencia de consenso en Chicago, EE. UU, definieron el término SGM (3).

Este término más amplio y específico permite una mejor comprensión de la patología y de los múltiples órganos involucrados en la sintomatología del SGM, que se define como una colección de síntomas y signos asociados a disminución en los niveles de estrógenos y otros esteroides sexuales, que implican cambios en los labios mayores/menores, clítoris, vestíbulo/introito, vagina, uretra y vejiga.

El SGM incluye, pero no se limita a la AV y puede presentar otros síntomas y signos (5).

- Síntomas genitales: como sequedad vaginal, quemazón vaginal e irritación.
- Síntomas sexuales: como falta de lubricación, incomodidad o dolor, y deterioro de la función sexual.
- Síntomas urinarios: como urgencia, disuria e infecciones recurrentes del tracto urinario.

Esta nueva definición de SGM, abarca adicionalmente múltiples síntomas y signos, algunos de ellos asociados a otras patologías con fisiopatología y tratamientos diferentes, que podrían llevar a confundirse con otras condiciones patológicas como la vejiga hiperactiva, la incontinencia urinaria de esfuerzo, la vejiga dolorosa, o enfermedades de la vulva como el liquen escleroso (LE), el liquen plano, la neoplasia vulvar intraepitelial, la vulvodinia o el cáncer (4).

A pesar de la similitud de signos y síntomas del SGM con otras afecciones, este término más amplio y específico, permite una mejor comprensión del SGM y de los múltiples órganos involucrados en su sintomatología.

3. EPIDEMIOLOGÍA DEL SGM

EL SGM está estrechamente relacionado con la longevidad de la especie humana. Desde la antigüedad, diversas culturas, entre ellas la babilónica, griega, romana, india y china, han

documentado casos de superveniencia a edades avanzadas. Hoy en día, el ser humano más longevo cuya edad ha sido verificada por gerontólogos es la mujer Jeanne Calment, de Arles, Francia, quien falleció a los 122 años de edad (6).

Se ha establecido una asociación entre la longevidad de la mujer con la fecundidad a una edad más avanzada y con una menopausia tardía (6,7). Sin embargo, en las sociedades occidentales, la edad de la menopausia se ha mantenido relativamente constante durante al menos el último siglo, y oscila entre los 46,7 y 50,1 años (8).

El aumento en la esperanza de vida en los países occidentales, incluyendo España, ha sido un fenómeno constante y sostenido en el tiempo, de acuerdo con datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística. En el año 2024, la esperanza de vida al nacer para las mujeres españolas alcanzó los 85,9 años, lo que representa una de las cifras más altas a nivel mundial, y la expectativa para el 2030 es rebasar los 90 años (9).

En consecuencia, la mayoría de la población femenina vivirá aproximadamente el 40% de sus vidas en la etapa de la menopausia, la cual se está desplazando hacia la mediana edad de la vida (10). Este incremento de vida en menopausia tiene importantes implicaciones en la calidad de vida (CV) de las mujeres afectadas por el SGM. Sin embargo, se estima que tan solo el 20-25% de las mujeres afectadas, buscarán tratamiento para este problema, lo que deja a un número considerable de mujeres en riesgo de no recibir atención profesional durante un tercio de sus vidas, pudiendo tener graves repercusiones en su bienestar y en su CV (11).

Este aumento en la expectativa de vida ha promovido una mayor dedicación de recursos y atención al bienestar, así como a la mitigación de los efectos del envejecimiento, incluido el sistema genitourinario. Sin embargo, resulta paradójico que el conocimiento por parte de la población sobre el SGM siga siendo tan limitado (11).

Factores como la vergüenza, los valores culturales o la aceptación de los síntomas como una consecuencia inevitable del envejecimiento podrían ser posibles explicaciones. No obstante, es responsabilidad del médico tomar la iniciativa para abordar este tema de manera proactiva, ayudando a las pacientes a comprender que la AV es una afección crónica y a explicar las diversas opciones terapéuticas disponibles para mejorar la CV de las mujeres afectadas por el SGM (12).

La prevalencia del SGM varía según los estudios, pero se acepta de manera general una prevalencia cercana al 50% de las mujeres menopáusicas (12).

Según el estudio internacional VIVA, publicado en el 2012, realizado en múltiples países sobre el SGM, aunque el 75% de las mujeres encuestadas manifestaron un impacto negativo en su CV, el 63% no identificaba los síntomas del SGM como un problema crónico que requiriera tratamiento, siendo los síntomas vasomotores como el enrojecimiento de la piel en cabeza, cuello y tórax, con un aumento de la frecuencia cardíaca, con calor corporal y transpiración, los más reconocidos por la mayoría de las pacientes (10).

En España, en 2005, un estudio llevado a cabo en mujeres de edades comprendidas entre 45 y 55 años, identificó que los sofocos eran los síntomas que más afectaban la CV de las pacientes, a pesar de no ser el síntoma más frecuente (13).

En 2018, se publicó el estudio GENISSE (14), que se realizó en una cohorte de mujeres posmenopáusicas de España cuyos objetivos principales fueron:

1. Determinar la prevalencia del SGM.
2. Determinar sus síntomas y signos.
3. Evaluar la asociación del SGM con problemas uroginecológicos de la menopausia.
4. Evaluar el impacto del SGM en la CV de las mujeres afectadas.

Se determinó que la prevalencia del SGM en la población española estudiada fue del 65% en mujeres hasta 5 años de menopausia y del 74 % más allá de 5 años. Además, los síntomas y signos fueron más graves en mujeres con más de 5 años de menopausia en comparación con aquellas con menor tiempo, lo cual puede explicarse por la naturaleza progresiva de la condición y el impacto del envejecimiento.

- *Los síntomas* más prevalentes encontrados fueron:
 - a. La sequedad vaginal en el 93,3%
 - b. En mujeres sexualmente activas:
 - La reducción de la lubricación en el 90,0%
 - La dispareunia en el 81,6%
- *Los signos* más prevalentes fueron:
 - a. Disminución de la humedad en el 93,7%
 - b. Pérdida de los pliegues vaginales en el 78,4%
 - c. Palidez vaginal en el 74,7%

La intensidad de los principales síntomas y signos del SGM fue mayoritariamente de moderados a severos.

- En el 67,9% de las mujeres con sequedad vaginal.
- En el 67,4% de las mujeres con reducción de la lubricación.
- En el 62,9% de las mujeres con dispareunia.

Un punto a destacar es que, aunque la mayoría de las mujeres en la menopausia mantienen actividad sexual, la incidencia de síntomas genitales fue prácticamente la misma tanto en mujeres sexualmente activas (99,0%) como en aquellas que no lo eran (96,7%). Esto resulta relevante, ya que podría esperarse una menor incidencia de síntomas genitales en mujeres sexualmente activas debido a los beneficios esperables, como una mayor elasticidad vaginal

promovida por una vida sexual activa, el uso de juguetes sexuales o dilatadores vaginales que pueden aumentar el flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos genitales.

Asimismo, en la población española del estudio GINESSE de 2018 (14), se observó que el desarrollo del SGM se asoció de manera significativa con la presencia de patologías uroginecológicas.

- Incontinencia de esfuerzo (OR 3,30)
- Incontinencia mixta (OR 8,43)
- Vejiga hiperactiva (OR 18,44)
- Prolapso vaginal

El estudio GENISSE (2018) observó que, aunque la disuria y la frecuencia urinaria aumentada fueron los síntomas urinarios más comunes en mujeres con SGM, este síndrome también mostró tener un impacto emocional y físico adverso en mujeres menopáusicas (14).

Sin embargo, el estudio GINESSE, reveló que los síntomas genitales tienen un impacto limitado en las actividades cotidianas y el bienestar emocional de las mujeres españolas (15).

En contraste, en el mismo estudio GINESSE se evidenció una afectación moderada en la función sexual, particularmente en mujeres diagnosticadas con SGM, siendo significativamente mayor que en mujeres menopáusicas sin este diagnóstico.

Los resultados en la cohorte GINESSE de mujeres españolas estudiadas están en consonancia con los resultados del estudio italiano AGATA, publicado en el 2016, donde la prevalencia de mujeres diagnosticadas del SGM fue del 64,7 % al año de la menopausia y del 84,2 % a los 6 años de la menopausia (15).

En relación con la diferencia en la prevalencia reportada del SGM en otros estudios, la variabilidad podría atribuirse a la diversidad en los criterios diagnósticos empleados. Esto es debido a que la definición del SGM no especifica el número exacto de síntomas y/o signos

necesarios para su diagnóstico. Además, es plausible que la prevalencia también refleje una subestimación en la detección de esta patología debido al conocimiento limitado de la población femenina y a la falta de comunicación del problema al profesional de la salud (14).

4. FISIOLÓGÍA DEL APARATO UROGENITAL FEMENINO

El tracto genital y urinario inferior comparten un origen embriológico común en las mujeres. La uretra, el trígono de la vejiga, el vestíbulo vulvar y la parte superior de la vagina, derivan del seno urogenital primitivo rico en receptores de estrógenos (RE). Además de los RE, también se han identificado receptores para andrógenos y progesterona, los cuales desempeñan un papel relevante en la función reproductiva y sexual humana, esta última una función que puede verse afectada en el SGM.

Los labios mayores derivan también del seno urogenital, y son de origen ectodérmico (16).

La pared vaginal es rugosa y está compuesta por cuatro capas (17):

- 1. El epitelio escamoso estratificado no queratinizado superficial.**
- 2. La lámina propia.** Está constituida por un tejido conectivo que alberga un complejo entramado de pequeños vasos sanguíneos, vasos linfáticos y nervios. Predominantemente compuesta por fibras de colágeno, que son rígidas y resistentes a la deformación, y fibras de elastina, que confieren elasticidad al tejido, esta estructura desempeña un papel fundamental en el control de las propiedades biomecánicas de la pared vaginal (18).
- 3. La capa muscular.**
- 4. La adventicia.** Un tejido conectivo, rico en fibras de colágeno y elástico que sostiene la pared vaginal.

Los RE se encuentran distribuidos en diferentes partes del organismo y principalmente existen dos tipos: los RE α y los RE β . La acción de los estrógenos tiene lugar en las distintas capas de

la vagina a través de estos receptores. El RE α es el subtipo dominante que regula la homeostasis tisular mediada por estrógenos en el aparato reproductor femenino. Estudios indican que el estrógeno que es administrado por vía vaginal actúa principalmente a través del RE α vaginales (19).

Durante la etapa reproductiva de la mujer, los estrógenos juegan un papel esencial en el mantenimiento de la salud vaginal:

- *Estimulan la proliferación de capas de epitelio*, resultando en un predominio de células superficiales e intermedias y una baja proporción de células parabasales. Esto genera un epitelio más grueso, que forma pliegues vaginales adicionales, permitiendo la expansión de la superficie y la longitud de la vagina durante la excitación sexual (11).
- *Desarrollan fibras musculares lisas y de colágeno* que aseguran una buena vascularización y una lubricación adecuada mediante la trasudación de fluidos de los vasos sanguíneos, juntamente con la secreción de las glándulas endocervicales y de Bartolino (1).
- *Estimulan el grosor del epitelio vaginal*.
- *Dificultan la invasión de microorganismos* a través de la membrana basal.

La interacción del estrógeno con receptores específicos es por tanto, un factor clave en la regulación de la fisiología de la vagina y del tracto urinario inferior, considerado el principal regulador. Esta interacción y la abundancia de RE en el tracto urogenital explica por qué la caída de los niveles endógenos de estrógenos pueda producir la patología asociada al SGM (20).

Además, la presencia de RE en los sistemas autonómicos y neuronas sensoriales en la vagina y la vulva, sugiere que la terapia con estrógenos tópicos, y en menor medida los estrógenos sistémicos, podrían disminuir la densidad de las neuronas nociceptoras sensoriales en la vagina y reducir las molestias asociadas al SGM (21).

De igual importancia, es el proceso de exfoliación constante de las células del epitelio escamoso estratificado ricas en glucógeno, y que son sustrato nutritivo para las bacterias de la microbiota vaginal dominada en la mujer premenopáusica por los lactobacilos de Doderline, bacterias indispensables para mantener el equilibrio y la homeostasis vaginal. Estos lactobacilos producen ácido láctico y otras sustancias químicas como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) que mantienen el pH vaginal en un nivel ácido óptimo entre 3,5 y 4,5 protegiendo al tracto urogenital de infecciones vaginales y urinarias recurrentes (8).

Para facilitar la exfoliación de las células del epitelio escamoso, el tejido conectivo de la lámina propia actúa como soporte metabólico esencial.

Dicho tejido conectivo rico en vasos sanguíneos que se extienden como pequeños capilares dentro de las papilas suministran nutrientes, oxígeno y otras moléculas a las capas de células intermedias y superficiales, permitiendo que las células epiteliales realicen adecuadamente sus funciones y mantengan la homeostasis de la mucosa vaginal.

Finalmente, en la misma capa adventicia se encuentra la sustancia fundamental, compuesta por glucosaminoglicanos, proteoglicanos, glicoproteínas multiadhesivas y ácido hialurónico (AH), es un componente importante de la matriz extracelular del tejido conectivo de la capa adventicia de la vagina. Esta sustancia fundamental representa la parte más permeable de la matriz extracelular y es responsable del alto estado de hidratación (turgencia) de la mucosa vaginal. En la vagina sus componentes, ricos en grupos polares, tienen la capacidad de enlazar grandes cantidades de moléculas de agua, contribuyendo así a mantener la salud y la función óptima de la mucosa vaginal (22).

5. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SGM

- Etiología:

La menopausia es un proceso natural que puede asociarse con el SGM. Dicho SGM ocurre debido a la disminución gradual en la producción de ovocitos a lo largo del tiempo, pero también puede darse en situaciones fisiológicas como el posparto y la lactancia, o ser provocado por condiciones patológicas, como la diabetes, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia cardíaca crónica, la amenorrea hipotalámica y la hiperprolactinemia (23). Además, el SGM está también relacionado con la edad, el tabaco y el alcohol, cuyas consecuencias pueden afectar de manera significativa la función sexual y la CV de las mujeres, incluso en aquellas que no son sexualmente activas (12).

Sin embargo, las causas que han demostrado tener una mayor repercusión en la severidad de los síntomas del SGM incluyen:

- La insuficiencia ovárica primaria.
- La ooforectomía bilateral, debido a un descenso brusco y persistente de los niveles de estrógenos y andrógenos (24).
- El uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina o inhibidores de la aromatasas (IA), utilizados en el cáncer de mama (CM), al bloquear la conversión de andrógenos a estrógenos durante largos periodos de tiempo e inducir un profundo estado de hipoestrogenismo (25).
- Los tratamientos contra el cáncer como la radioterapia pélvica, o la quimioterapia pueden causar un daño directo en los tejidos diana y en los ovarios, y por tanto disminuir la producción de hormonas sexuales (26).

El déficit estrogénico en la menopausia puede tener consecuencias negativas para la salud, tanto a corto como a largo plazo. Estas consecuencias pueden manifestarse de manera local

o sistémica, y presentarse de forma temporal o crónica. Entre las consecuencias se incluye el aumento del riesgo de enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y deterioro cognitivo. En relación con las consecuencias locales en los órganos genitales externos, la presentación y la duración de los síntomas del SGM son heterogéneas y varían considerablemente entre mujeres (27).

- *Fisiopatología:*

En el SGM, se produce una disminución en la renovación epitelial y una ausencia de la descamación de células superficiales de las capas de la vagina. Existe además una pérdida de colágeno, de mucopolisacáridos y AH, junto con una reducción progresiva en la perfusión de los tejidos, lo que resulta en un adelgazamiento y palidez del epitelio de la vulva y la vagina.

Ocasionalmente, se puede observar eritema con petequias, junto con una disminución en la función de barrera, pliegues vaginales menos pronunciados y menor elasticidad en los tejidos.

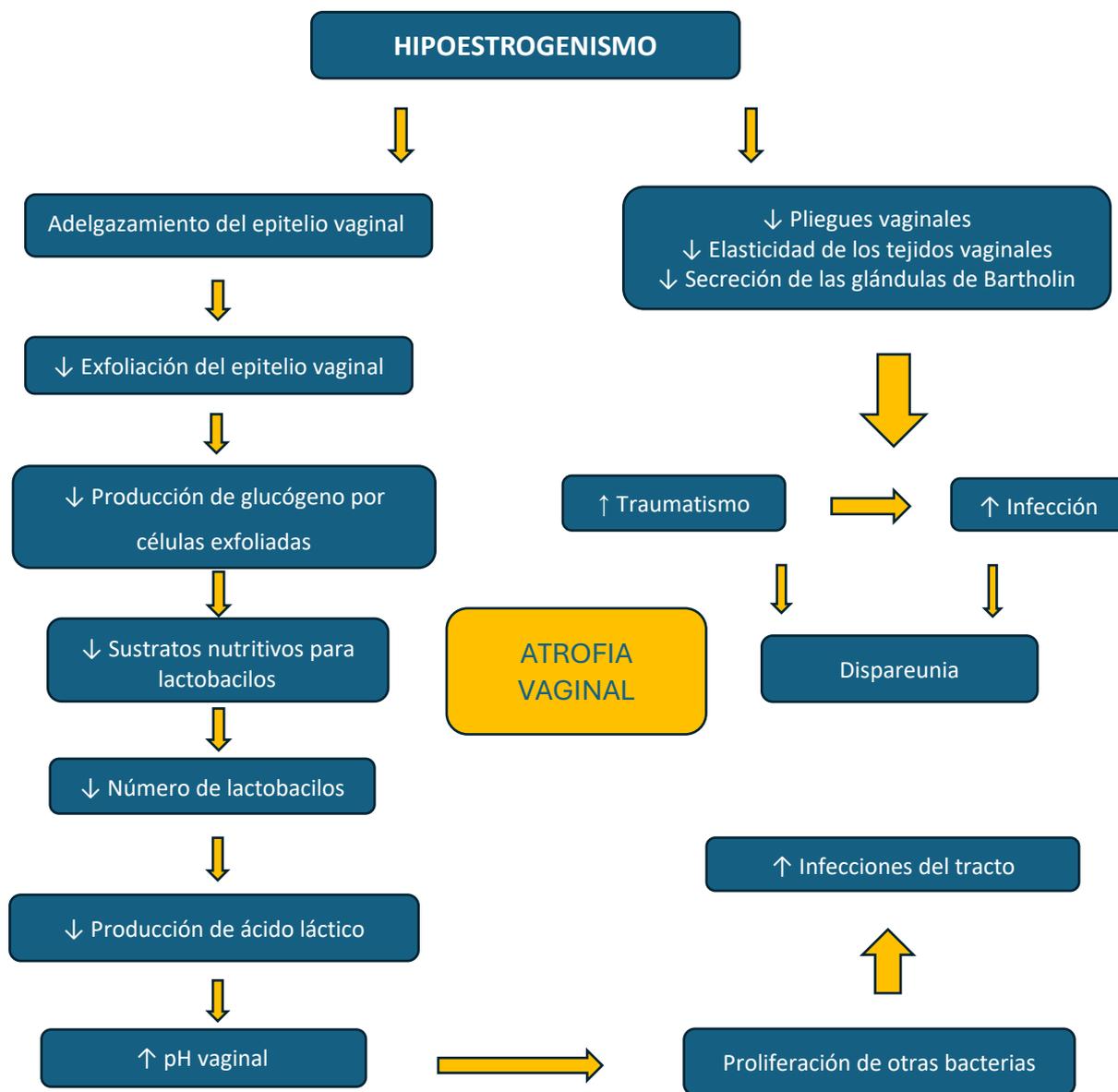
Estos cambios pueden provocar un acortamiento y estrechamiento de la vagina.

Existe además, una reducción en la actividad secretora de las glándulas de Bartolino, lo que resulta en sequedad vaginal y un aumento de la susceptibilidad de la mucosa vaginal al traumatismo y al dolor durante las relaciones sexuales.

La dispareunia o coito doloroso, a su vez, conduce a una disminución del deseo sexual y al miedo al coito. A medida que la frecuencia del coito disminuye, la lubricación vaginal también disminuye aún más. En algunos casos, las mujeres pueden experimentar vaginismo secundario, que es una contracción involuntaria y persistente de los músculos que rodean la abertura de la vagina, lo que limita aún más la penetración vaginal (8).

La **Figura 1** muestra la cascada de acontecimientos que llevan a la patología.

Figura 1. Cascada de los mecanismo de la atrofia vaginal



Fuente de información: modificada de Naumova I (7).

Además, se consideran:

- **A nivel citológico:** El SGM en la vagina, se caracteriza por un aumento de las células parabasales y una marcada disminución de las células intermedias y superficiales.

La función del tejido conectivo experimenta un descenso significativo durante la menopausia. Se observan cambios en los fibroblastos, cuyos citoplasmas muestran un menor tamaño. Además, las células presentan una disminución en el número de orgánulos, especialmente del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi. Estos orgánulos están involucrados en la síntesis y renovación de los componentes moleculares de la matriz extracelular, funciones que experimentan una reducción notable en la menopausia (22,28,29).

- **A nivel de microbiota:** En la vagina se observa una disminución de la prevalencia de *Lactobacillus*, alcalinización del pH vaginal (pH>5,0) y un aumento en el crecimiento de la flora gramnegativa, incluida la flora fecal, *Streptococos* del grupo B, *Estafilococos* y coliformes. Esto hace que las mujeres menopáusicas sean más susceptibles a infecciones vaginales y del tracto urinario, así como a procesos inflamatorios en los órganos pélvicos, que pueden conducir a un síndrome de dolor pélvico asociado al SGM (30).
- **A nivel de suelo pélvico (SP):** El SP es una estructura anatómica compleja con componentes musculares y fasciales controlados neurológicamente y con una función biomecánica específica. Por lo comentado, el SP es esencial para la estabilidad de la cintura pélvica, la continencia, la micción, la defecación, la función sexual y el parto (31).

La etiología de las disfunciones del suelo pélvico (DPS) es multifactorial, pero la disminución de los niveles hormonales tiene un papel destacado.

Las DSP abarcan una amplia variedad de síntomas y cambios anatómicos relacionados con el funcionamiento anormal de la musculatura del SP.

Los aspectos clínicos de las DSP pueden ser urológicos, ginecológicos o colorrectales y, a menudo, están interrelacionados (32).

Los RE se han identificado tanto en las estructuras de sostén de los órganos pélvicos, como los ligamentos útero-sacros y la vagina, así como en sus estructuras de sostén y en los músculos elevadores del ano. En comparación con las mujeres premenopáusicas, las mujeres menopáusicas presentan un descenso del 75% del colágeno de tipo I, principal componente relacionado con la fuerza tensora de los tejidos. Este descenso del colágeno de tipo I produce una pérdida de fuerza de las estructuras de sostén y se dan, especialmente, en la menopausia, y está relacionada con un aumento de DSP, como el prolapso genital y la incontinencia fecal, que aumenta con el paso del tiempo (33).

- **A nivel del tracto urinario:** Estudios epidemiológicos relacionan la menopausia con un aumento de la incontinencia urinaria, a la vez que otros estudios histológicos han observado, un acortamiento de la uretra, adelgazamiento de la mucosa uretral, disminución de la contractilidad del esfínter uretral y reducción de la capacidad vesical (34,35).

Paralelamente, estudios mecanicistas evidencian en modelo animal, que los niveles bajos de estrógeno amplifican la liberación de acetilcolina basal provocada por el llenado de la vejiga, que condiciona un aumento en la frecuencia urinaria y una disminución del volumen miccional.

A pesar de que la terapia con estrógenos ha conseguido revertir los efectos del hipoestrogenismo en estos tejidos, los mecanismos moleculares de los estrógenos sobre el control de la función del esfínter uretral y la inestabilidad del músculo detrusor son todavía desconocidos (35).

Actualmente y dada la imposibilidad de poder separar las DSP del proceso natural de envejecimiento y a las comorbilidades asociadas, no es posible sacar conclusiones definitivas sobre el papel de la menopausia en el desarrollo y progresión de las DSP (35).

6. DIAGNÓSTICO DEL SGM

El diagnóstico del SGM es relativamente sencillo y no requiere de pruebas diagnósticas complejas. Se basa en la presencia de **al menos dos síntomas, o un signo y un síntoma**, considerados como desagradables, asociados con la menopausia y no atribuibles a otra causa (3) descritos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Síntomas y signos urogenitales del SGM relacionados con la deficiencia de estrógenos, cambios fisiológicos y anatómicos.

SÍNTOMAS		SIGNOS
Vulva	Sensación de dolor o quemazón	Enrojecimiento o inflamación en la zona vulvar
	Sensación de sequedad o irritación	Pérdida de la almohadilla de grasa labial
	Susceptibilidad a irritantes químicos y físicos, lesiones mecánicas e infecciones.	Resorción de labios menores y mayores
		Acortamiento o fimosis del prepucio
		Exposición excesiva del clítoris
		Pérdida de vello púbico
Vagina	Sequedad vaginal	Adelgazamiento del epitelio vaginal y alteración de la queratinización
	Falta de lubricación	Petequias, microfisuras, ulceración e inflamación
	Dispareunia	Acortamiento, fibrosis, obliteración de la cúpula vaginal y/o estrechamiento del introito vaginal
	Picor	Aplanamiento de rugosidades vaginales
	Sensación de quemazón	Impacto adverso en la cicatrización de heridas mecánicas y postoperatorias.
	Dolor	Índice de maduración vaginal anormal: disminución del porcentaje de células de la capa superficial, aumento del porcentaje de células parabasales
	Leucorrea	Disminución del contenido de glucógeno en las células epiteliales vaginales

"Efectos del láser mixto de longitudes de onda "10,600 nm" (CO2) +" 1,540 nm" (Er:Glass) en el SGM"

	Susceptibilidad a lesiones mecánicas	Modificación de la microbiota vaginal
		Aumento del pH vaginal por encima de 5,0
		Infiltración de la capa submucosa por linfocitos y células plasmáticas
Tracto Urinario	Disuria, nicturia y urgencia. Incontinencia urinaria	Disminución de la capacidad de almacenamiento de la vejiga urinaria.
	Infecciones urinarias recurrentes	Disminución de la presión máxima de la contracción del músculo detrusor de la vejiga urinaria durante la micción
	Disfunción de vaciado vesical	Disminución del umbral de sensibilidad de la vejiga urinaria a la distensión (primera sensación de urgencia)
		Disminución de la presión de cierre de la uretral
		Disminución de la perfusión del plexo venoso periuretral
		Disminución del flujo uretral de orina
		Índice de maduración uretral anormal: disminución del porcentaje de células de la capa superficial, aumento del porcentaje de células parabasales
		Trastornos de la biosíntesis de colágeno dentro del tejido conectivo periuretral

Fuente: información modificada de Sturdee D W and Panay N (36,37).

Entre todos los síntomas mencionados, los más prevalentes son la sequedad vaginal (75%), la dispareunia (38%), picazón, leucorrea y dolor vaginal (15%) (36).

DIAGNÓSTICO:

1. Historia clínica: debe incluir:

- Descripción de alguno de los síntomas del SGM detallados en la **Tabla 1**.
- Momento de aparición, duración, nivel de malestar asociado y efecto en la CV.
- Estatus menopáusico.
- Dado el impacto negativo en la CV sexual de las parejas sexualmente activas, es útil incluir una historia sexual que abarque la(s) relación(es) de pareja, el nivel actual, tipos de actividad sexual, y el efecto de los síntomas del SGM en la vida sexual y en las relaciones de pareja para determinar las estrategias de manejo.

2. Exploración física: debe realizarse con delicadeza a fin de no dañar más un tejido friable, y evitar molestias a la paciente. Se recomienda el uso de un espéculo de pequeño tamaño y lubricante, así como extremar el cuidado a nivel del introito vaginal, donde pueden encontrarse zonas de debilidad con tendencia a fisurarse fácilmente con la distensión del tejido.

3. Tests objetivos: para valorar la salud vaginal y vulvar.

- **Índice de Salud Vaginal (ISV)**. Para evaluar cuantitativamente la salud vaginal, el ISV Incluye la evaluación de la elasticidad, el volumen de flujo, el pH, la integridad epitelial y la humedad vaginal, en una escala de 1 (ausente) a 5 (excelente) (1).
- **Índice de Salud Vulvar**. Este índice diagnostica el grado de afectación vulvar y evalúa cinco apartados: 1) los labios mayores y los labios menores; 2) el clítoris, 3) la apariencia y la elasticidad del introito; 4) el color, 5) las molestias /dolor (1).

Aunque otros tests no son necesarios para el diagnóstico y no se utilizan de manera generalizada, si se emplean en estudios clínicos o para evaluar la eficacia de los tratamientos.

Entre estos tests se encuentran:

- ***El Índice de Maduración Vaginal (IMV).***

El cálculo del IMV, deriva de la evaluación de una muestra de epitelio vaginal. El IMV cuantifica el estado estrogénico del epitelio vaginal. Para ello, se obtiene un porcentaje tres tipos de células epiteliales vaginales: parabasales, intermedias y superficiales (38).

- ***El Valor de Maduración Vaginal (VMV).***

Para el cálculo del VMV, se emplean varias fórmulas que representan el porcentaje de células escamosas parabasales, intermedias y superficiales presentes en un frotis vaginal, obteniendo así un valor específico mediante el uso de una fórmula determinada.

La diversidad de fórmulas disponibles y la falta de consenso sobre cuál es la fórmula ideal representan un inconveniente al comparar estudios. De manera general, se aceptan los valores bajos VMV como indicativos de una menor cantidad de células superficiales, que sugiere AV (37).

El VMV es una forma económica para evaluar el estado hormonal en las mujeres. A menudo se usa el VMV como una medida para evaluar el efecto de las terapias hormonales sobre la AV o como parte de los criterios de inclusión para la participación en estudios relacionados con la AV (37).

El VMV pueden también utilizarse como un indicador cualitativo del efecto estrogénico en el epitelio vaginal, donde cifras entre 0-49% refleja poco o ningún efecto estrogénico, 50-64% un efecto moderado y entre 65-100% un entorno dominado estrógenos (39).

- ***La medición del pH vaginal.***

El pH vaginal se considera una herramienta útil, efectiva y económica. Los estudios han demostrado que un pH vaginal superior a 5,0 se asocia con una disminución del estradiol sérico y la menopausia (40). La obtención del pH puede realizarse desde diferentes localizaciones de la vagina, aunque la toma de muestra de la pared vaginal lateral se ha correlacionado adecuadamente con la citología e histología de la vagina. Además, el pH es una prueba objetiva para la evaluación del epitelio vaginal y para el seguimiento del efecto de los estrógenos en la AV (41).

En investigación, las medidas objetivas deben formar parte importante en la valoración de la AV (37).

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE SGM

Existen numerosos diagnósticos diferenciales a considerar al evaluar el SGM, ya que muchos trastornos pueden causar prurito vulvovaginal, irritación o dispareunia, como se observa en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la AV con otras patologías.

PATOLOGÍA	SÍNTOMAS Y SIGNOS PRINCIPALES
Infección vaginal	Leucorrea, prurito vaginal, mal olor
Reacciones alérgicas	Eritema, edema, prurito vaginal, ocasionalmente ampollas y dolor
Liquen plano	Placas eritematosas dolorosas, con bordes blanquecinos o violáceos, podría extenderse a vagina
Liquen escleroso	Placas de marfil y rosa que se fusionan en forma de mariposa en un tejido arrugado y similar a la cera. Pueden resultar en la aglutinación de los labios y del capuchón del clítoris.
Úlceras y grietas en la zona genital externa asociadas con enfermedades sistémicas: Behçet.	Hay úlceras intensamente dolorosas, con bordes rojos y una base amarillo-blanca, que a menudo son bilaterales y tienen forma de perforación.
Úlceras y fisuras en los genitales externos asociados con enfermedades sistémicas: Enfermedad de Crohn	Lesiones inflamatorias mixtas, fisuras y úlceras en forma de "corte de cuchillo" de severidad variable. Pueden progresar a fístulas, más comúnmente en sitios perianales o rectovaginales. También puede haber un marcado edema vulvar sin dolor. Asociado a la enfermedad de Crohn.
Úlceras vulvares agudas o úlceras de Lipschütz	Úlceras genitales agudas y dolorosas de la vulva o la vagina inferior. Pueden aparecer en adolescentes o mujeres jóvenes no sexualmente activas.
Otras úlceras vulvo-vaginales	Enteropatía por gluten, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Stevens-Johnson, pioderma, pénfigo vulgar, penfigoide, entre otros.
Tumores del tracto urogenital	Se presenta como lesiones neoplásicas multifocales elevadas o erosionadas de color rojo, blanco u oscuro, o como una úlcera solitaria con bordes elevados o indurados.
Enfermedad de Paget extramamaria	Placa eczematosa, descamativa y de color rojo ladrillo, con borde claramente delimitado y, a veces, superficie rugosa.

Fuente: información modificada de Naumova I, 2018 (7).

El prurito, la irritación y el cambio de color en la piel de la vulva pueden ser secundarios a infecciones o dermatitis de contacto. La microscopía o un cultivo vaginal pueden ayudar en la evaluación y diagnóstico de una infección por hongos.

El historial de higiene vulvovaginal puede orientar a la identificación de posibles irritantes y correlacionarlos con el inicio de los síntomas (7).

El LE es una enfermedad inflamatoria de la vulva de etiología desconocida, que es más común en mujeres prepuberales y menopáusicas. Los síntomas principales de LE incluyen prurito vaginal y dispareunia. A diferencia de las mujeres con SGM que suelen tener un adelgazamiento y palidez del epitelio vulvar, las mujeres con LE presentan placas blancas y pápulas que pueden localizarse en labios mayores, menores y periné. Otra característica distintiva del LE son los cambios estructurales como la reabsorción de los labios menores y fimosis del capuchón del clítoris. El LE tratado inadecuadamente está asociado con un mayor riesgo de carcinoma de células escamosas (42). Pero también hay que tener en cuenta que hasta el 15% de los casos de LE vulvar pueden ser asintomáticos o pasar desapercibidos, y ser fácilmente malinterpretados como atrofia vulvar, lo que puede dificultar el diagnóstico para profesionales con menos experiencia en patología vulvar (43).

8. TRATAMIENTOS DEL SGM

De acuerdo con los datos publicados, es esencial que tanto el paciente como el profesional presten atención a los síntomas del SGM, a fin de poder instaurar un tratamiento precoz y eficaz, siendo probablemente el mejor momento, durante la transición hacia el inicio de la menopausia.

En consecuencia, los principales objetivos del tratamiento del SGM son:

1. Restaurar la fisiología urogenital.
2. Aliviar los síntomas.

Existen múltiples alternativas terapéuticas que dependerán de la severidad de los síntomas, las preferencias de la persona y la historia médica.

Se consideran tratamientos de primera línea: los hidratantes, lubricantes y probióticos.

8.1. Tratamientos no medicamentosos.

Medidas higiénico-dietéticas.

Se sugiere seguir las siguientes recomendaciones de acuerdo con el Consensus Statement -

Urogenital Atrophy publicado en 2022 (30) y otros autores:

- *Estilo de vida.* Se considera importante llevar un estilo de vida saludable, ya que no sólo es beneficioso para la salud en general, sino también para la salud genitourinaria.
- *Dejar de fumar.* El tabaco aumenta el metabolismo de los estrógenos, disminuye los estrógenos y, por tanto, puede empeorar los síntomas del SGM.
- *Mantener una dieta saludable y evitar el sobrepeso y la obesidad.* Un IMC superior a 27 kg/m² y el sedentarismo aumenta el riesgo de sequedad vaginal probablemente por la disminución de vascularización del aparato genitourinario (44).
- *Realizar actividad física.* Se recomienda que las mujeres realicen ejercicio aeróbico, como caminar, de intensidad moderada durante al menos 150 minutos por semana o de intensidad vigorosa durante al menos 75 minutos. Además, se recomienda hacer actividades de fortalecimiento muscular al menos dos días a la semana. Los ejercicios de Kegel son especialmente beneficiosos para fortalecer el suelo pélvico, aumentar el tono vaginal y la oxigenación de los tejidos, lo que ayuda a mejorar el SGM. Se aconseja realizar los ejercicios de Kegel de manera preventiva, incluso en ausencia de DSP.

En el caso de no poder alcanzar los tiempos de ejercicio recomendados, se sugiere que la mujer permanezca lo más activa posible (45,46).

- *Moderar el consumo de alcohol.*

- **Mantener una vida sexual activa.** Las mujeres que tienen relaciones sexuales o que se masturban con regularidad mejoran la elasticidad, la lubricación, la vascularización de la vagina y suelen presentar menos síntomas de SGM. Además, el fluido seminal durante la eyaculación contiene esteroides sexuales, prostaglandinas y ácidos grasos esenciales, que ayudan a mantener el tejido vaginal (30).
- **Estiramiento suave de la vagina.** Algunas mujeres pueden tener un estrechamiento vaginal o una hipertonía del SP, que puede limitar la penetración vaginal. El estiramiento suave de la vagina con el uso de dilatadores vaginales lubricados de tamaños graduados (o un dilatador expansible), puede desempeñar un papel importante en la restauración y el mantenimiento de la función vaginal para la penetración (47).

8.2. Tratamientos no hormonales.

1. **Hidratantes vaginales:** Los hidratantes vaginales son polímeros hidrofílicos insolubles y reticulados, con una bioadhesividad característica que les permite adherirse al epitelio de la pared vaginal al retener agua. Además, la formulación de los hidratantes vaginales puede incluir una variedad de excipientes que afectan el pH y la osmolalidad (48). Estos productos están diseñados específicamente para aliviar la sequedad vaginal y mejorar la hidratación de la mucosa vaginal, y se presentan en forma de geles, cremas o supositorios para su aplicación vaginal.

Los hidratantes vaginales se recomiendan como una primera opción de tratamiento para síntomas leves y moderados de AV, según la Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia, y son de especial utilidad para aquellas mujeres que no pueden usar estrógenos tópicos o sistémicos, como en determinados cánceres ginecológicos hormono-dependientes (8).

Existen una gran variedad de hidratantes vaginales en el mercado, sin embargo, deben elegirse teniendo en cuenta que sean similares al pH corporal (es decir, alrededor de 3,5 con un rango de 3-5) y a la osmolalidad (de 380 mOsmol/kg, con un rango de 200-600 mOsmol/kg) a fin de reducir las posibilidades de irritación endotelial y los efectos secundarios. Además, los hidratantes vaginales deben estar libres de parabenos, sustancias químicas disruptoras endocrinas, con capacidad de influir en el sistema endocrino humano y cuyo impacto con su uso crónico es desconocido (49).

Recientemente, dos estudios han demostrado que preparados hidratantes vaginales tópicos basados en AH son efectivos para aliviar los síntomas vulvo-vaginales, similar a los estrógenos vaginales (EV). Por lo tanto, los hidratantes vaginales pueden considerarse como una alternativa al tratamiento basado en estrógenos (50).

Los hidratantes vaginales, a diferencia de los lubricantes, son absorbidos por la piel y se adhieren a la mucosa vaginal imitando las secreciones naturales. Se aplican regularmente de 2 a 3 veces por semana, según la severidad de los síntomas y no únicamente antes de las relaciones sexuales. Los efectos de los hidratantes son a largo plazo, pudiendo durar hasta tres o cuatro días (51), y aunque pueden disminuir el pH vaginal a niveles premenopáusicos, no mejoran el IMV (52).

2. Lubricantes vaginales: Son preparados a base de agua, silicona, aceite mineral o aceite vegetal, y se aplican en la vagina, vulva o pene antes o durante la actividad sexual. Su función es reducir la fricción y, por lo tanto, el traumatismo en los tejidos, así como disminuir o aliviar la incomodidad y el dolor (8).

Los lubricantes están indicados principalmente para mujeres, donde la sequedad vaginal es el principal problema durante las relaciones sexuales. Sin embargo, hay escasa información publicada sobre la seguridad de los lubricantes a base de aceites, su efecto

en la motilidad de los espermatozoides y las propiedades de los condones (53). También existe evidencia de un aumento en el riesgo de desarrollar vaginosis bacteriana y candidiasis vaginal (54).

3. Ácido hialurónico: El AH es un polisacárido del tipo de glucosaminoglucanos compuesto por repetitivos disacáridos poliméricos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina unidos por enlaces β .

El AH ayuda a mantener la función epidérmica y la reepitelización, estabilizando la matriz extracelular de los queratinocitos basales y formando una película de agua extracelular en el epitelio vaginal. Un estudio que comparó el efecto del AH con placebo observó, cambios positivos más pronunciados en IMV en el grupo de AH. También en mujeres con antecedentes de CM, tratadas con IA, y en mujeres que habían recibido irradiación pélvica por un carcinoma endometrial, las escalas de evaluación vaginal, el pH vaginal y el índice de función sexual femenina, mejoraron significativamente hasta 26 semanas después del uso del gel de AH.

Otros estudios han observado resultados similares del gel de AH cuando se compararon con estrógenos tópicos o hidratantes con base acuosa (55).

Existe una técnica novedosa de administración del AH, que consiste en la inyección intradérmica de AH en la región vulvovaginal. En todos los cuestionarios utilizados de evaluación de respuesta del SGM, se observó una mejora significativa de los síntomas después de 2 y 6 semanas, pero el beneficio disminuía después de 6 o 12 meses de seguimiento (56).

Se han reportado algunos EA con el uso de AH, pero la mayoría han ocurrido después de la administración intradérmica. Estos EA incluyen reacciones locales como hematomas,

eritema, hinchazón y, raramente, EA más severos como necrosis tisular, infección o complicaciones pulmonares (48).

4. Fitoestrógenos: Son compuestos químicos no esteroideos derivados de plantas, suplementos herbales, soja y vitex, entre otros. Se descubrió que una dieta rica en soja tenía efectos beneficiosos sobre la calidad de la mucosa vaginal y mejoraba el IMV (57). Los fitoestrógenos se usan en mujeres posmenopáusicas que tienen una contraindicación para usar estrógenos o simplemente no desean usar hormonas. Sin embargo, dado que los fitoestrógenos no han sido probados adecuadamente para mejorar el SGM, no pueden ser recomendadas para el tratamiento de la AV (55).

5. Gel de Calostro: El calostro es una secreción de las glándulas mamarias que puede aparecer al final del embarazo y en los primeros días del posparto. El calostro contiene una gran concentración de proteínas y vitaminas, fundamentalmente A y C. Además de modulador de la respuesta inmunitaria y promover la acción antibacteriana en el neonato, el calostro contiene inmunoglobulinas, lactoferrina y citoquinas, así como un factor de crecimiento epidérmico.

Considerando el daño epitelial de la mucosa vaginal en mujeres posmenopáusicas y las frecuentes alteraciones de los factores de defensa local, el calostro podría ayudar a restaurar la integridad de la mucosa. Un estudio usando una combinación de calostro bovino y productos adicionales, como visnadina y prenilflavonoides, resultó en una mejora del ISV. Sin embargo, se necesitan más evidencia para poder recomendar este gel (55).

6. Vitaminas: La vitamina D induce la expresión de las proteínas RhoA y Ezrin en las células vaginales. Estas proteínas promueven la reepitelización, de manera similar a lo que se observa después del uso de estrógenos (58).

Un estudio doble ciego, controlado con placebo, demostró que el uso de vitamina D vaginal mejoraba el IMV, reducía el pH, y aliviaba la sequedad en mujeres con AV (59).

Un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo sobre la AV en pacientes con CM demostró que la combinación de vitamina D y vitamina E en forma de supositorios vaginales, redujo significativamente tanto la AV como en el IMV, comparado con placebo (60).

7. Probióticos: Son microorganismos vivos que pueden ejercer efectos beneficiosos sobre la salud. La ausencia de *Lactobacillus vaginalis* (principalmente *L. iners* y *L. crispatus*) se correlaciona, aunque no es universalmente aceptado, con sequedad vaginal moderada/severa, según algunos estudios, pero aún no existe evidencia de que la suplementación oral con prebióticos y probióticos pueda tratar o prevenir la AV (55).

No se han publicado estudios aleatorizados comparados con placebo para tratar o prevenir la AV con probióticos, pero si hay estudios en pacientes con infecciones urinarias recurrentes tratadas con EV y probióticos que demuestran una disminución de las infecciones, de la bacteriuria y leucocituria (55).

8. Niosomas: Están surgiendo nuevos productos que involucran la combinación de propiedades de hidratación y lubricación, además de acelerar la reparación de la mucosa cervicovaginal atrófica. Este producto está basado en niosomas, vesículas que contienen AH, β -glucano, oligosacáridos de α -glucano, o la seta *Coriolus versicolor*, o la planta *Centella asiática*, o productos del árbol *Azadirachta indica* y *Aloe vera*. La encapsulación en niosomas permite una mayor capacidad de penetración de los componentes, que han demostrado tener efectos hidratantes, reparadores y antiinflamatorios, así como capacidad para preservar el equilibrio de la microbiota vaginal (61).

9. Inyecciones autólogas:

- a. **Inyección de grasa o lipofilling:** Se utiliza en medicina regenerativa por sus propiedades tróficas. El rejuvenecimiento vulvovaginal se realiza mediante la inyección de micrograsa en los labios mayores y nanograsa en la vagina de pacientes con síntomas del SGM (62). Se observó un beneficio en la sequedad y la dispareunia, con un 80% de las pacientes reportando una normalización de los síntomas del SGM. No se observaron EA importantes.
- b. **Plasma Rico en Plaquetas:** No hay ensayos controlados aleatorizados. Pacientes con SGM y mujeres con CM diagnosticadas de AV y dispareunia, fueron tratadas con inyecciones de Plasma Rico en Plaquetas junto con AH. Después de una sola inyección, la puntuación del ISV mejoró significativamente y la disfunción sexual femenina disminuyó (63).

10. Terapia de Oxígeno Hiperbárico Tópico: En un estudio piloto, la oxigenación de la vagina bajo alta presión atmosférica, seguida de la aplicación de AH, demostró disminuir la sensación de quemazón vaginal y mejorar significativamente la hidratación, elasticidad y bienestar, lo que llevó a una recuperación de la actividad sexual (64).

8.3. Tratamientos hormonales

A pesar de que la patogenia del SGM es el hipoestrogenismo, la mayoría de sociedades científicas consideran el tratamiento hormonal con estrógenos como una segunda línea de tratamiento después de los hidratantes vaginales (65).

Vías de administración de la terapia hormonal:

A. Terapia Sistémica:

1. Terapia Hormonal Sustitutiva (THS): el papel principal de la THS en la menopausia es aliviar los síntomas vasomotores (sofocos, sudoraciones nocturnas y trastornos del sueño), prevenir o revertir el SGM, prevenir la pérdida ósea y las fracturas, y mejorar

aspectos relacionados con la CV, como la fatiga debido a la privación del sueño y los cambios de humor (66). Por tanto, la THS estaría indicada cuando el SGM se presenta con síntomas vasomotores y sistémicos que afectan la CV.

La THS se puede administrar por vía oral, a través de parches transdérmicos, implantes subcutáneos, pomadas cutáneas, «sprays» de absorción transcutánea o, incluso, por vía intranasal (65).

La prescripción de THS presenta unas limitaciones:

1. Falta de efectividad en el 26% de las mujeres, que continuarán experimentando los síntomas de SGM (67).
2. Necesidad de una evaluación del riesgo/beneficio debido a un aumento del CM y enfermedad tromboembólica.

2. Modulador Selectivo de los Receptores de Estrógenos (SERM):

- **Ospemifeno**

Este es el único SERM aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para el tratamiento de la dispareunia de moderada a grave. En Europa, la Agencia Europea de Medicamentos, ha aprobado el SERM para el tratamiento de la AV en mujeres posmenopáusicas que no son candidatas a terapia local con EV (68).

Ospemifeno no es un agonista de los RE en la mama, por lo que es seguro administrarlo en mujeres con antecedentes de CM que hayan completado el tratamiento, incluida la terapia adyuvante. Además, el Ospemifeno no actúa sobre el endometrio, por lo que no aumenta el riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio (69).

Ospemifeno ha mostrado efectos positivos en la AV y la dispareunia comparables a los EV, además de mejorar el epitelio y el pH vaginal (69). Los estudios con ospemifeno muestran

un aumento significativo en el porcentaje de células superficiales del epitelio vaginal y una disminución en el porcentaje de células parabasales (70).

- ***El complejo estrogénico selectivo para tejidos***

Combina estrógenos conjugados con un SERM, el acetato de bazedoxifeno, mejora los síntomas vasomotores, la CV y la AV en mujeres posmenopáusicas, sin aumentar el riesgo de hiperplasia endometrial (71).

B. Terapia local:

- ***Tratamiento estrogénico vaginal:*** La Sociedad Norteamericana de Menopausia, recomienda los EV, como una segunda línea de tratamiento para grados de AV leves. Sin embargo, los estrógenos se consideran de elección especialmente cuando:

- a) Los síntomas genitourinarios son moderados o severos.
- b) Los síntomas de SGM no responden a tratamientos no hormonales.
- c) La AV constituye el único problema.
- d) No existen contraindicaciones para el uso local de estrógenos (65).

Los principios activos utilizados en el tratamiento estrogénico vaginal son estradiol, estriol, y el promestrieno que están disponibles, en óvulos o comprimidos vaginales, cremas o anillos vaginales.

La crema de estradiol de baja dosis ha demostrado, a partir de la cuarta semana, aliviar la dispareunia, mejorar la citología vaginal y reducir el pH en comparación con placebo. Se ha observado una mejoría en la sequedad vaginal y la irritación (72), que alcanza el 80-90% de los casos (11).

La absorción de los EV de administración tópica a dosis bajas en el torrente sanguíneo es mínima, y el nivel de estradiol sérico no supera el valor fisiológico para el período

posmenopáusico. Sin embargo, EV pueden causar algunos EA sistémicos, como sangrado vaginal o tensión mamaria (73).

La terapia estrogénica local está contraindicada en algunas mujeres con sangrado vaginal o uterino no diagnosticado y es controvertida en mujeres con neoplasias estrógeno dependientes como el CM o el cáncer de endometrio (74).

- Dehidroepiandrosteriona (DHEA): es una prehormona esteroidea. El mecanismo de acción de la DHEA en la vagina probablemente se deba a su metabolización local en androstenediona, testosterona, estradiol y estrona.

Este tratamiento con DHEA introduce el concepto de intracrinología, para describir la síntesis de esteroides en las mismas células donde se ejerce la acción de estos esteroides.

Las enzimas específicas del tejido vaginal transforman la DHEA en pequeñas cantidades y adecuadas de estrógenos y andrógenos para una acción estrictamente intracelular y local, lo que previene la aparición de cambios en los esteroides sexuales séricos (75).

La seguridad y eficacia de la DHEA en el tratamiento de la AV y la dispareunia, llevó a la FDA a aprobar su uso en mujeres con SGM (76).

La DHEA intravaginal podría ser utilizada en mujeres que no son candidatas para la terapia local con EV. Sin embargo, en Europa, para la DHEA intravaginal aún se aplican las mismas contraindicaciones que para los estrógenos locales (50).

- Testosterona: La crema de testosterona tópica se ha utilizado para el tratamiento de afecciones vulvovaginales, aunque con una eficacia limitada (77). Los datos que respaldan el uso de crema de testosterona vaginal para el tratamiento del SGM son limitados. Un ensayo piloto de 4 semanas con 20 mujeres posmenopáusicas con CM encontró que la testosterona vaginal mejoró la dispareunia, la sequedad vaginal y el IMV sin aumentar el

estradiol (74,78). Sin embargo, los datos de ensayos clínicos existentes son insuficientes para recomendar el uso de testosterona vaginal para el SGM (74).

8.4. Dispositivos Basados en Energía (DBE)

Los DBE ofrecen diferentes tipos de energía dirigidos a tejidos específicos del cuerpo, entre ellos, los vaginales. Además, la identificación de contraindicaciones a terapias hormonales en cánceres prevalentes, como el CM y el cáncer de endometrio, así como en condiciones hormono-dependientes como la endometriosis, junto con la preferencia de algunas mujeres por evitar el uso de hormonas en el SGM, debido a la incomodidad de su aplicación, interferencia con la espontaneidad sexual y otros inconvenientes, ha impulsado el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas, como los DBE.

Entre estas modalidades destaca especialmente el uso de DBE, que emiten formas de energía térmica como la radiofrecuencia (RF) o el láser (50).

Los DBE se desarrollaron para rejuvenecer la piel de la cara, el cuello y el cuerpo (79). En la actualidad se aplica en la vagina para tratar el SGM, la incontinencia urinaria o la laxitud vaginal (80,81).

Los DBE producen el calentamiento de los tejidos, promueven la desnaturalización del colágeno, contracción de sus fibras, retracción de los septos fibrosos y una respuesta inflamatoria leve que activa los fibroblastos. Este proceso de calentamiento facilita una neocolagenización, neoelastogénesis y reorganización de las fibras de colágeno, lo que conduce a la remodelación del tejido (82).

Los DBE más estudiados son:

1. RF.
2. Láser vaginal.

1) RF

La RF es un nuevo tratamiento alternativo para el SGM (79). Los dispositivos de RF con fines médicos generan un campo eléctrico que produce una corriente eléctrica oscilante. Esta corriente induce un movimiento de traslación de átomos y moléculas cargadas, que favorece la oxigenación, nutrición y vasodilatación de los tejidos. Este movimiento molecular es también el responsable del aumento de la temperatura local (83).

Actualmente, existen varios dispositivos de RF disponibles en el mercado. Ninguna de estas tecnologías requiere anestesia, y en promedio, la duración del tratamiento oscila entre 15 y 30 minutos.

Un tratamiento completo con RF consiste en tres sesiones, separadas de 4 a 6 semanas entre ellas. Es un tratamiento tolerable, aunque se ha asociado a dolor con temperaturas superficiales en la piel que excedan los 45°C.

Hasta temperaturas de 47°C, no se han reportado quemaduras térmicas en el tejido vaginal tratado con RF, sin embargo, se han observado quemaduras y ampollas cuando la temperatura excede los 55°C (84). El procedimiento no requiere de tiempo de recuperación, por lo que las pacientes pueden reanudar sus actividades normales el mismo día.

2) Láser vaginal

El profesor Albert Einstein fue quien en 1917 sentó los conceptos teóricos para la construcción de un láser en su tratado "La Teoría Cuántica de la Radiación" (85).

La palabra LÁSER es un acrónimo de las siglas en inglés "*Light Amplification of Stimulated Emission of Radiation*" (Amplificación de Luz por Emisión Estimulada de Radiación). La generación de la radiación láser se fundamenta en la emisión estimulada de luz por un

medio activo que se encuentra en un estado excitado, inducido por una fuente de bombeo (86).

Su aplicación en dermatología comenzó en 1961, cuando el dermatólogo estadounidense Dr. Leon Goldman utilizó el primer láser de rubí para tratar lesiones pigmentadas y tatuajes. Desde entonces, profesionales de diferentes campos médicos han desempeñado un papel fundamental en la evolución del uso de láseres en medicina. Hoy en día, la mayoría de las especialidades médicas emplean láseres para tratar multitud de trastornos y enfermedades (87).

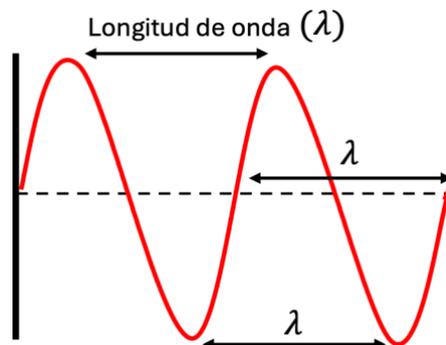
Generalidades del láser, características físicas y seguridad

La luz es un sistema muy complejo de energía radiante compuesto por ondas y paquetes de energía conocidos como fotones.

El espectro electromagnético se organiza según la **longitud de estas ondas**.

La longitud de onda se define, como la distancia entre dos puntos consecutivos con la misma fase en un instante de tiempo de una onda electromagnética periódica, como se detalla en la **Figura 2**. La longitud de onda se simboliza como λ y generalmente se expresa en metros (m), en nanómetros (nm) o micrómetros (μm). La longitud de onda determina el color de la luz láser.

Figura 2. Longitud de onda



Fuente de información: modificada de Jelínková H (86).

La luz láser tiene **tres características únicas** que la diferencia de la luz convencional (86).

- **Directividad (rectitud) o colimación:** La transmisión de luz ocurre de manera paralela sin una divergencia significativa del haz, incluso sobre largas distancias.
- **Monocromaticidad:** Las ondas de luz en un rayo láser son todas del mismo color o longitud de onda.
- **Coherencia:** Todas las ondas de luz se mueven juntas de forma temporal y espacialmente en perfecta sincronización, mientras viajan en fase entre sí a través del espacio.

Los láseres operan en diferentes **regiones del espectro electromagnético** (88), y suelen recibir su nombre por el medio contenido dentro de su cavidad óptica, como el láser CO2 (dióxido de carbono) o el láser de erbio-ytrio-aluminio-garnet (Er:YAG).

El espectro electromagnético está compuesto por las siguientes regiones:

- Ultravioleta ("157-400 nm")
- Visible ("400-780 nm")
- Infrarroja cercana ("780-1,400 nm")
- Infrarroja media ("1,400-3,000 nm")
- Infrarroja lejana ("3,000-1 mm")

La longitud de onda es lo que diferencia a los tipos de láseres existentes, pero todos comparten cuatro componentes básicos (86).

A continuación, se detallan otros aspectos del láser:

1. **El medio de un láser.** Es el material que se encuentra dentro del láser y que, al ser estimulado, emite luz coherente o luz láser. Los medios pueden ser de diferentes tipos:
 - **Medio sólido.** Como el erbio (elemento químico metálico, de número atómico 68, del grupo de los lantánidos, de color gris oscuro, muy escaso en la corteza terrestre, que se

encuentra unido al itrio y al terbio en ciertos minerales, y se ha utilizado para fabricar filamentos de lámparas incandescentes. El símbolo es Er.

- Medio líquido. Como el láser de tinte que utiliza un medio líquido, como tintes orgánicos o colorantes, para generar el haz láser. Estos láseres se conocen como láseres de tinte debido al medio líquido que determina la longitud de onda específica del láser, o el láser de rubí que utiliza un cristal de rubí como medio activo. Aunque el rubí es un sólido, el láser de rubí se enfría con un medio líquido, como agua destilada, para mantener el cristal a una temperatura óptima para la emisión láser.

- Medio gaseoso. Como el CO2.

2. Una cavidad óptica o resonador. Es una estructura que rodea el medio, y está diseñada para amplificar el proceso de emisión al mantener la luz reflejada dentro de la cavidad para generar una mayor intensidad de salida del haz láser (86).

3. Una fuente de alimentación o "bomba". Es el componente responsable de suministrar energía al medio láser para estimular la emisión de luz coherente. Esta energía puede provenir de diversas fuentes, como electricidad, luz, o incluso otros láseres. La función principal de la fuente de alimentación es proporcionar la energía necesaria para excitar los átomos, iones o moléculas en el medio y estimular la emisión de fotones coherentes.

4. Un sistema de entrega. Generalmente una fibra óptica o un brazo articulado con juntas reflectantes por donde se emite la luz láser.

Los láseres pueden ser de dos tipos principales (85).

- i. Láseres ablativos: Dispositivos que emiten luz láser capaz de vaporizar o eliminar las capas superficiales de tejido de manera controlada. Cuando esta ablación se realiza en una escala microscópica, se denomina **microablación**.

- ii. Láseres no ablativos: Dispositivos que crean microcolumnas de daño térmico preservando las capas superficiales del epitelio, lo que reduce los EA y mejora la recuperación. Sin embargo, la eficacia sigue siendo algo limitada, por lo que se requieren más sesiones para obtener un resultado satisfactorio sobre la patología dérmica tratada (89,90).

Existen unos **conceptos claves** que han facilitado la aplicación de esta tecnología láser en dermatología y ginecología, y que se detallan a continuación:

1. Fototermólisis selectiva

La fototermólisis selectiva es un principio utilizado en tratamientos láser dermatológicos para destruir de manera específica tejidos o estructuras en la piel sin dañar el tejido circundante. Fue descrita por los doctores Anderson y Parrish en 1980 (92), con el fin de optimizar la seguridad y eficacia de los láseres, focalizando su energía en un objetivo específico o **cromóforo**, como el pigmento de la piel, los vasos sanguíneos o los folículos pilosos.

Cada cromóforo en los tejidos absorbe de manera distinta las longitudes de onda del espectro electromagnético. Estos cromóforos son sustancias dentro del tejido biológico con la capacidad de absorber luz en función de longitudes de onda específicas. Los cromóforos más comunes incluyen la hemoglobina, la melanina, el tejido conectivo y el agua. En el caso de la mucosa vaginal, que está compuesta en un 90% por agua, los láseres con longitudes de onda "10,600 nm" (CO2) y el "2,940 nm" (Er:YAG), son los más usados en ginecología por su gran afinidad por este medio, lo que permite su absorción y garantiza su efectividad.

2. Fototermólisis fraccional

La fototermólisis fraccional se utiliza para promover la regeneración y el rejuvenecimiento de ciertas afecciones cutáneas (91). En la mucosa vaginal se aplica, con el objetivo de

contrarrestar el proceso natural de envejecimiento, convirtiendo los láseres en plataformas de activación celular y rejuvenecimiento tisular (22).

Esta técnica de rejuvenecimiento y reparación de la piel, desarrollada en dermatología por Manstein en 2004, consiste en la creación de múltiples columnas de microlesiones térmicas en la piel rodeadas, de tejido sano que facilita una recuperación más rápida y reduce el riesgo de EA (91).

Estas microlesiones se logran mediante el fraccionamiento controlado del haz de luz, utilizando un conjunto de lentes que enfocan el haz en un punto específico o una serie de puntos dentro del tejido diana, permitiendo concentrar la energía en áreas más pequeñas y específicas. La comprensión se realiza con escáneres capaces de controlar la forma, el tamaño, la densidad y la profundidad de los puntos láser dentro del área de tratamiento, lo que permite una mayor precisión y control sobre el tratamiento.

3. Absorción de la energía láser

Para que el láser produzca un efecto biológico en un órgano diana, la energía debe ser absorbida. La energía radiante o luz, se transforma en otra forma de energía, generalmente calor, que es la que desencadena la cascada de efectos de restauración del tejido. Por el contrario, si la luz del láser es reflejada en la superficie de la piel o transmitida completamente, no habrá ningún efecto biológico, como se ilustra en la **Figura 3** (85).

Con el fin de maximizar la absorción y mejorar la eficacia del tratamiento, es imprescindible la correcta selección de la longitud de onda en función del cromóforo predominante presente en el tejido a tratar.

Figura 3. Interacción del láser con los tejidos biológicos.



Fuente de información: modificada de Goldberg DJ (85).

En el SGM, el cromóforo es el agua. Los dos láseres más utilizados por su afinidad por el agua son: el láser "10,600 nm" (CO2) y el láser "2,940 nm" (Er:YAG), ambos de naturaleza ablativa.

Tipos de láseres de aplicación vaginal:

1. Láser "2,940 nm" (Er:YAG): características generales.

- El láser "2,940 nm" (Er:YAG), es un láser de estado sólido cuyo medio láser activo es el granate de aluminio e ytrio dopado con erbio (Er:Y3 Al5 O12). "Dopante" se refiere a un material que se introduce en un medio activo para modificar sus propiedades ópticas y electrónicas de manera que pueda generar emisión láser.
- Los láseres Er:YAG suelen emitir luz con una longitud de onda de "2,940 nm", que corresponde a luz infrarroja media con características ablativas.
- Su coeficiente de absorción por el agua es 16 veces mayor que el del láser de "10,600 nm" (CO2).

- Su profundidad de penetración está restringida a 1-3 μm de tejido por J/cm^2 , en contraste con los 200-300 μm del láser "10,600 nm" (CO2) (92).
- Esta profundidad de penetración superficial es una característica del láser "2,940 nm" (Er:YAG) que permite una vaporización o eliminación cutánea precisa, con un daño térmico mínimo en los tejidos circundantes.
- El tratamiento con láser "2,940 nm" (Er:YAG), se asocia a menor incomodidad postoperatoria, eritema y edema más leve, y los tiempos de cicatrización en general son más rápidos en comparación con el láser de "10,600 nm" (CO2). Por otro lado, el tratamiento con láser de "10,600 nm" (CO2), reduce el sangrado debido a su capacidad para fotocoagulación de los vasos sanguíneos de diámetro menor de 0,5 mm, aunque el sangrado puede aumentar con sucesivos pases (93).

2. Láser "10,600 nm" (CO2): características generales.

El láser de "10,600 nm" (CO2) es uno de los láseres más antiguos *de estado gas*, desarrollado por Kumar Patel en los Laboratorios Bell en 1964 (94).

Es un láser ablativo que emite luz en una longitud de onda de "10,600 nm". Esta luz tiene una alta afinidad por el agua, lo que facilita su absorción por las moléculas de agua presentes en los tejidos como la piel y la mucosa vaginal. Debido a esta propiedad, el láser "10,600 nm" (CO2) es altamente efectivo en tejidos hidratados.

Se considera un láser de alta potencia, fácil de manejar, los gases no son tóxicos y es el láser más utilizado como bisturí.

La profundidad de penetración de esta luz depende del contenido de agua en el tejido, y no se ve significativamente afectada por la presencia de melanina o hemoglobina (92). Por lo tanto, el láser "10,600 nm" (CO2) es eficaz para tratar una variedad de condiciones cutáneas,

debido a la capacidad de penetración en las capas de la piel sin ser absorbido por los pigmentos naturales, minimizando así el riesgo de daño en la piel circundante. Sin embargo, su efectividad puede verse limitada en tejidos con bajos niveles de agua, ya que la absorción de la luz por el agua es fundamental para su acción terapéutica.

El tratamiento con láser "10,600 nm" (CO2) se realiza mediante unas sondas vaginales de diferentes calibres, que varían entre 19 y 38 mm, y están diseñadas para adaptarse a las dimensiones vaginales tanto de las mujeres premenopáusicas como las menopáusicas.

La mayoría de los sistemas de láser se operan manualmente emitiendo energía a un ángulo de 90º, otros ofrecen una emisión circular de 360º. Algunos láseres son completamente automáticos y otros láseres son operador dependiente.

Aplicaciones del láser "10,600nm" (CO2) y otras longitudes de onda en ginecología.

El láser "10,600nm" (CO2) ha sido ampliamente empleado en ginecología, dermatología y cirugía plástica durante las últimas cinco décadas (94).

Concretamente en Ginecología las numerosas indicaciones del láser incluyen:

- a. Cirugía laparoscópica.
- b. Cirugía histeroscópica con el láser diodo 980 nm.
- c. Reproducción asistida.
- d. Patología del tracto genital externo.

Efectos del láser "10,600nm" (CO2) en la mucosa vaginal.

Para lograr los efectos deseados del láser en la mucosa vaginal, es imprescindible el fraccionamiento del haz láser y una selección adecuada de los parámetros. Esto ayuda a evitar posibles daños secundarios por sobrecalentamiento (22).

Selección de los parámetros del láser:

1. **Longitud de onda** del láser.
2. **Densidad de energía:** Energía que se aplica en una determinada área (J/cm²).
3. **Potencia:** Energía emitida en 1 segundo. Se mide en vatios (W).
4. **Duración del pulso:** Tiempo durante el cual se emite la energía láser en forma de un pulso único (emisión breve y controlada de energía). La duración del pulso puede variar ampliamente, desde femtosegundos hasta milisegundos.
5. **Tiempo de permanencia (dwell time):** Se refiere al tiempo total durante el cual la energía láser se aplica a un área específica del tejido. En algunos contextos, el tiempo de permanencia puede incluir la duración de múltiples pulsos o el tiempo total en el que el láser está activado en un punto específico durante un tratamiento.
6. **Diámetro del punto:** Tamaño o amplitud del área sobre la cual se distribuye la energía del pulso láser.
7. **Densidad de puntos:** Cantidad de puntos o microcolumnas de tratamiento láser que se aplican por unidad de área en la superficie del tejido tratado. Se expresa típicamente en términos de puntos por centímetro cuadrado (puntos/cm²) o por milímetro cuadrado (puntos/mm²). Una mayor densidad de puntos implica que se están aplicando más puntos láser por unidad de área, lo que aumenta la agresividad del tratamiento.

Sin embargo, es importante considerar las características fisiológicas del tejido diana, ya que estas influyen directamente en la activación celular que impulsa la restauración tisular.

Características fisiológicas del tejido diana:

1. La absorción.
2. La hidratación del tejido.
3. La oxigenación del tejido.

4. El suministro sanguíneo.
5. El grado de queratinización (en el caso de la piel).
6. Las propiedades aislantes (tejido adiposo).

Efectos del láser de "10,600nm" (CO2) en la regeneración tisular.

La regeneración tisular viene precedida por la destrucción tisular termo-mecánica (ablación) producida por el láser "10,600 nm" (CO2), generalmente se extiende 200-300 µm en el tejido y es seguida por la contracción del colágeno inducido por el calor y la neocolagénesis. Esta ablación ocurre a temperaturas entre 45º y 50º C en la zona que rodea al tejido vaporizado, es decir eliminado.

Como parte del proceso de cicatrización de heridas, las células reaccionan a este aumento de temperatura emitida por el láser con una respuesta de choque térmico, que se puede definir como un cambio temporal en el metabolismo celular caracterizado por la producción de unas proteínas conocidas como proteínas de choque térmico (HSP).

El rápido aumento de calor pulsado por el láser puede estimular la expresión de ADN y ARN para las HSP, sin ocasionar la muerte celular por lesión directa.

Estudios en la piel han evidenciado que la proteína HSP70 desempeña un papel importante en la expresión coordinada de factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta, (TGF-β). El TGF-β es un componente clave en la respuesta inflamatoria, en el proceso fibrogénico, y en la producción de nuevo colágeno y matriz extracelular (95).

En relación a los cambios regenerativos, análisis microscópicos y ultraestructurales comparativos de biopsias de la mucosa vaginal, tomadas antes y después del tratamiento con láser fraccional de "10,600 nm" (CO2), han mostrado los siguientes cambios (29):

1. Un epitelio más grueso con una capa basal de células proliferativas estrechamente unidas.

2. Un almacenamiento significativo de glucógeno en las células epiteliales grandes que forman las capas intermedia y superficial.
3. Un alto grado de exfoliación epitelial con células superficiales llenas de glucógeno que se desprenden en la superficie epitelial.
4. En los fibroblastos, se observa un retículo endoplásmico rugoso extendido y vesículas para la síntesis y almacenamiento de moléculas de procolágeno, así como un aparato de Golgi bien desarrollado con vesículas asociadas para la glicosilación de proteínas y la síntesis de componentes moleculares de la sustancia fundamental, como glicoproteínas, proteoglicanos y glicoproteínas multiadhesivas. Estas características respaldan la idea de una maquinaria estructural activa para la síntesis de componentes moleculares de la matriz extracelular (22).
5. Un contenido rico en vasos sanguíneos en el tejido conectivo, que estimula y apoya la actividad de los fibroblastos y los capilares, que penetran en las papilas recién formadas en el lado inferior del epitelio engrosado para un mejor soporte metabólico. Todos estos hallazgos microscópicos y ultraestructurales respaldan una reactivación metabólica de los componentes conectivos de la mucosa vaginal debido al efecto de fotobioestimulación directa, con remodelación de colágeno tras la aplicación de fototermólisis ablativa y no ablativa con láser fraccional. Estos efectos observados en la vagina se habían demostrado previamente en la piel (29).

Fases de regeneración en el tejido vaginal posterior al tratamiento con láser "10,600 nm" (CO2) (96)

- **Primera fase:** Aparece un leve *edema* que persiste durante dos o tres días después del tratamiento. Durante este período se liberan mediadores químicos que aún no han sido completamente estudiados.
- **Segunda fase:** Se produce la *proliferación* con formación de nuevo colágeno y neovascularización. Esta fase tiene una duración aproximada de 30 días desde la finalización de la primera fase, por lo que es aconsejable que el intervalo entre sesiones sea de al menos un mes.
- **Tercera fase:** Se produce la *remodelación*, que dura de 30 a 40 días después de la segunda fase. Incluye la maduración de las fibras de colágeno, neovascularización y aumento de la lubricación y la acidez vaginal.

Una vez finalizada esta tercera fase, la mucosa vaginal recupera su fisiología y funcionalidad. Según un estudio en dermatología, la neocolagénesis puede continuar durante varios meses después de hacer un rejuvenecimiento facial, que implica la eliminación de la piel para facilitar la regeneración de una nueva piel (96).

Efecto del láser "10,600nm" (CO2) en la biomecánica de la vagina.

El SP femenino y la vagina pueden ser evaluados mediante una técnica recientemente desarrollada de imagen táctil vaginal, la cual evalúa con alta precisión los parámetros biomecánicos del SP y la vagina, incluyendo:

- La elasticidad del tejido.
- El soporte pélvico.

- La función muscular pélvica.

Dada la eficacia demostrada del tratamiento láser en diversas patologías ginecológicas, se quiso averiguar si el tratamiento de toda la circunferencia vaginal con un láser de "10,600 nm" (CO2), tendría algún impacto en los parámetros biomecánicos vaginales (97). El estudio concluyó que tras el tratamiento con el láser vaginal de "10,600 nm" (CO2), la elasticidad y la firmeza vaginal aumentaban significativamente, así como la fuerza de contracción de la muscular pélvica comparado con el estado basal (97). Adicionalmente, el tratamiento mejoró el flujo sanguíneo hacia la vagina, y la remodelación de la matriz extracelular, mejorando la elasticidad y la humedad del tejido vaginal, lo que promueve una mejor tonificación muscular y la restauración de un epitelio vaginal saludable (97).

Como resultado final, el láser de "10,600 nm" (CO2) vaginal, favoreció una mejor continencia urinaria y una mejora en la función sexual.

Evidencia de la seguridad del láser "10,600 nm" (CO2) en el SGM

Es fundamental garantizar la seguridad y evaluar los impactos a corto, medio y largo plazo del láser vaginal. El 30 de julio de 2018, la FDA emitió una advertencia sobre el uso de DBE, incluidos láseres y RF, para el rejuvenecimiento y procedimientos cosméticos vaginales, así como para el tratamiento de la incontinencia urinaria y trastornos genitales relacionados con la menopausia. Estos procedimientos con DBE pueden llevar a EA graves, incluyendo quemaduras vaginales, cicatrices, dolor durante las relaciones sexuales y dolor recurrente/crónico (98).

Aunque los estudios revisados hasta la fecha no han informado de EA graves, la precaución sigue siendo la norma (99). Actualmente, la evidencia sobre la eficacia y seguridad de los dispositivos de energía térmica para la AV está en constante crecimiento.

El protocolo estándar más común para el láser vaginal consta de tres sesiones de láser con un intervalo de 4–6 semanas entre cada una. Varios estudios han evaluado los efectos de protocolos alternativos que incluyen una cuarta y quinta sesión de láser (100).

Los EA más comúnmente reportados fueron, una sensación transitoria de quemazón y dolor o malestar leve durante la inserción y/o rotación de la sonda vaginal durante el procedimiento. Sin embargo, este malestar tiende a disminuir después de tres sesiones, ya que la tolerabilidad general del procedimiento mejora con el incremento en el trofismo vaginal (98).

En consecuencia, la buena tolerabilidad y la escasa aparición de EA durante el tratamiento con láser vaginal favorecen su implementación en un entorno ambulatorio, sin requerir anestesia local inyectada.

Además, los estudios con seguimiento de más de 12 meses, en su mayoría utilizando 3 sesiones de láser, no han reportado complicaciones graves genitourinarias relacionadas con el procedimiento tanto para el láser "2,940 nm" (Er:YAG) como para el láser "10,600nm" (CO2). Por lo tanto, basándose en esta evidencia y en el uso de parámetros previamente establecidos para el láser "10,600 nm" (CO2), que oscilan entre 20 y 40W, se puede concluir que el láser vaginal ha demostrado ser un procedimiento seguro para el tratamiento de los síntomas de AV relacionados con el SGM (101).

Otro aspecto que puede influir en la bioactivación del tejido vaginal y en los posibles EA, es la heterogeneidad en los estudios realizados con los láseres de "10,600nm"(CO2), y de "2,940 nm" (Er:YAG). Esta heterogeneidad hace referencia a :

- El diseño de los estudios, no solo entre estudios prospectivos/retrospectivos de un solo brazo, sino también entre RCTs.
- Las diferentes potencias adoptadas.

- La cantidad total de energía entregada.
- El modo de administración (efecto microablativo o no ablativo, la administración fraccionada, la profundidad de penetración, etc).

Evidencia de efectos del láser "10,600 nm" (CO2) en el SGM

Eficacia del láser "10,600nm" (CO2) comparado con placebo en RCT

Cinco RCTs (102-106) incluyeron a 278 mujeres, compararon el láser "10,600 nm" (CO2) microablativo fraccionado con placebo. Un RCT no mostró efectos del láser sobre el SGM comparado con placebo. Los autores sugirieron que esta falta de resultados podría deberse al tamaño reducido de la muestra de mujeres incluidas en el estudio. (102). Dos RCTs concluyeron que el tratamiento con láser vaginal de "10,600nm" (CO2), fue superior al placebo tanto en la mejora de los síntomas de AV como en la función sexual (103,104), mientras que otros dos RCTs informaron de una mejoría comparable entre el tratamiento láser y el placebo (105,106).

Eficacia de láser vaginal "10,600nm" (CO2) comparada con EV en RCT.

Cinco RCTs incluyeron a 254 mujeres. Dos RCTs demostraron una eficacia similar o superior de los EV sobre el láser vaginal "10,600nm" (CO2) en la mejora de la salud vaginal, los síntomas de AV y la función sexual (107,108). Mientras que tres RCT mostraron una superioridad del láser vaginal en la AV y en la mejora de la función sexual en comparación con los estrógenos (109–111).

Otros estudios prospectivos de un solo brazo, dos estudios prospectivos de doble brazo y seis estudios retrospectivos de un solo brazo informaron que la terapia con láser vaginal de "10,600nm" (CO2) es efectiva para restaurar la salud vaginal, mejorar los síntomas de AV y la función sexual (101).

Sin embargo, los principales resultados del tratamiento con láser vaginal están relacionados con la mejora de los síntomas del SGM, generalmente evaluados a través las EVA.

En todos los estudios realizados con láser, que evaluaron la sequedad vaginal, la quemazón vaginal, el prurito vaginal y la dispareunia mostraron una mejora significativa en comparación con el inicio del estudio. Además, debido a la mejora en los síntomas de AV, aumentó la proporción de mujeres sexualmente activas, y mejoró la función sexual (101).

Evidencia de la seguridad del láser CO2 en el SGM asociado a pacientes con CM

El CM, es el cáncer más prevalente entre las mujeres ,y representa un importante problema de salud pública a nivel mundial. Según los datos de GLOBOCAN 2020 proporcionados por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, la incidencia del CM está aumentando globalmente, aunque la mortalidad está disminuyendo de manera constante (112). Sin embargo, este incremento en la supervivencia se ve contrarrestado por el deterioro en la CV de las pacientes, debido al estado de hipoestrogenismo provocado por los tratamientos del CM, los cuales son responsables del desarrollo del SGM en mayor grado que las mujeres con menopausia natural (113).

Varios estudios han demostrado que los IA desempeñan un papel importante en la aparición de síntomas menopáusicos, incluyendo AV severa, dispareunia y sofocos. Estas terapias hormonales con IA, recomendadas para reducir el riesgo de recidiva del CM, inevitablemente conducen a la esterilidad temprana y al fracaso ovárico prematuro, precediendo así al inicio temprano de los síntomas menopáusicos secundarios (26,114).

Además de la terapia endocrina, que incluye agentes liberadores de hormona luteinizante, SERMs como el tamoxifeno, y los IA que suprimen la función ovárica y endometrial, existen

otras fuentes de gonadotoxicidad, como la quimioterapia, que causa la destrucción de los folículos ováricos.

Las mujeres premenopáusicas bajo tratamiento, experimentarán amenorrea inducida por la quimioterapia. Por otro lado, las mujeres jóvenes con mutaciones genéticas en BRCA1 y BRCA2 que se someten a una salpingo-ooforectomía bilateral preventiva, desarrollarán una menopausia temprana inducida quirúrgicamente, y una amenorrea permanente secundaria, exacerbando o precipitando una AV de manera precoz y más severa (115).

El manejo del SGM en pacientes con CM es muy similar a de la población general con SGM, pero con algunas excepciones. Según las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, el enfoque de primera línea para el manejo del SGM en personas que han tenido CM y reciben terapia hormonal como tratamiento del CM es optar por terapias no hormonales, que, si bien no pueden revertir la AV, si pueden aliviar los síntomas de sequedad vaginal.

En pacientes con CM, cuando los síntomas de la AV son refractarios a tratamientos de primera línea como los hidratantes vaginales, el uso de estradiol vaginal o DHEA se pueden considerar una opción segura para mejorar la CV de las pacientes. Sin embargo, surge la preocupación de la absorción sistémica de las cremas y anillos vaginales que contienen estrógenos en pacientes que están recibiendo terapia con IA (116).

Si bien se debate sobre los niveles circulantes adecuados de estrógenos en el CM, es fundamental destacar que no existe un umbral seguro validado para evitar la recidiva. Comúnmente se asume que los niveles de estrógenos del rango posmenopáusico sería el objetivo, aunque no está claro si mantener estos valores es suficiente para reducir el riesgo de recurrencia del CM (117).

Ante las limitaciones de los estrógenos tópicos vaginales en pacientes con CM, existen enfoques emergentes novedosos, como los SERM, el complejo estrogénico selectivo para tejidos, y los inhibidores de la neuroquinina B, que han mostrado una actividad prometedora en el manejo de los síntomas del SGM con una actividad hipotética neutral en el CM.

Sin embargo, se continúa requiriendo investigaciones adicionales en mujeres con CM para evaluar la seguridad y eficacia de estos fármacos (118).

Otra terapia emergente como alternativa a la medicación para el tratamiento de la AV en este sector de la población, es el láser vaginal. En 2018 un estudio prospectivo demostró que en pacientes con CM, el láser de "10,600 nm" (CO2) en vagina, activaba los mecanismos antiinflamatorios y provocaban cambios tanto a nivel biomolecular como morfológico en los tejidos (119).

Posteriormente, dos estudios prospectivos recientes, demostraron que el láser de "10,600 nm" (CO2) vaginal es seguro y efectivo, después de 6 meses y 2 años de seguimiento en pacientes con antecedentes de CM (119,120).

Aunque la efectividad de los láseres vaginales, tanto de "10,600 nm" (CO2) como de "2,940 nm" (Er:YAG), ha sido estudiada, equivalentemente, a los estudios realizados en población general con SGM, la variabilidad en el número de sesiones realizadas y los diferentes parámetros aplicados dificultan la interpretación de los resultados (121). De manera similar, los seguimientos limitados de 1 hasta 24 meses también plantean dificultades en la evaluación de su efectividad a largo plazo (122).

Considerando la terapia antiestrogénica adyuvante en el CM, no se observaron diferencias significativas en la salud vaginal cuando se evalúan los siguientes síntomas del SGM: laxitud vaginal, reducción de la sensibilidad durante las relaciones sexuales, flatulencia vaginal y/o leucorrea, sequedad, picazón y/o escozor, sangrado, dispareunia y disuria. Los síntomas del

SGM y la función sexual no variaron entre las mujeres que recibían terapia hormonal antiestrogénica y aquellas que no la recibían. Por lo tanto, se sugiere que el uso de terapia adyuvante no afecta los resultados de la terapia láser (101,121).

3. Láser de "1,540 nm" (Er:Glass): características generales.

El "1,540 nm" (Er:Glass) es un tipo de láser que utiliza un cristal de vidrio dopado con iones de erbio como medio activo. Opera en la región del infrarrojo medio, lo que le confiere propiedades no ablativas.

Aunque tanto el "2,940 nm" (Er:YAG) como el "1,540 nm" (Er:Glass) están dopados con erbio y operan en la región del infrarrojo medio, difieren en el medio activo: Er:YAG (cristal de granate de itrio y aluminio) y el Er:Glass (iones de erbio). Esta diferencia otorga al "1,540nm" (Er:Glass) propiedades no ablativas, mientras que al "2,940 nm" (Er:YAG) le confiere características ablativas.

El láser de longitud de onda "1,540 nm" (Er:Glass), muestra menos afinidad por el agua en los tejidos vaginales en comparación con el láser "10,600 nm" (CO2) y menos aún que el láser "2,940 nm" (Er:YAG), lo que le permite depositar la energía en el tejido a profundidades superiores a 1000 µm, incluso alcanzar selectivamente profundidades de 2,5 mm, con aumentos de temperatura controlados entre 40 y 45 °C (123,124).

Se ha demostrado, que la temperatura superficial máxima (Tmax) de la epidermis alcanzada después de la terapia con láser no ablativo, tiene un impacto en los cambios histológicos.

- Cuando la Tmax está por debajo de 45°C, se observan muy pocos cambios histológicos.
- Con una Tmax de 45–48°C, es más probable observar crecimiento del colágeno dérmico y mejoras clínicas.
- Una Tmax por encima de 48°C, forma vesículas discernibles debido a la separación de la

epidermis y la dermis.

Pero es la temperatura superficial de la epidermis de 40–48°C, la que se ha correlacionado con una temperatura dérmica de 70°C, probablemente porque afecta la vasculatura dérmica, lo que inicia una cascada de eventos inflamatorios que incluye la proliferación de fibroblastos y una aparente regulación al alza de la expresión de colágeno (125).

Esta temperatura alcanzada, 40-48°C, tanto en la dermis como en la epidermis es reversible, y tiene importantes efectos biológicos de biostimulación.

En modelos animales, se ha demostrado que la longitud de onda "1,540 nm" (Er:Glass) puede inducir la síntesis de nuevo colágeno y fortalecerlo sin dañar la epidermis subyacente, induciendo efectos tisulares similares a los de otros dispositivos de RF, pero con ventajas importantes como (124):

1. Mejor operabilidad.
2. Mayor gradiente térmico.
3. Tiempo de emisión más corto (milisegundos en lugar de segundos).
4. Selectividad del láser.

4. Láser Mixto de longitud de onda ablativa "10,600 nm"(CO2) + longitud de onda no ablativa "1,540 nm" (Er:Glass): características generales.

Este láser mixto combina un láser ablativo y uno no ablativo, y se caracteriza por su capacidad para activar ambas longitudes de onda de manera simultánea o secuencial. Esta combinación permite aprovechar las propiedades específicas de cada tipo de láser, ofreciendo una mejor alternativa terapéutica (126).

La aplicación conjunta de estas longitudes de onda de "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) en dermatología ha mostrado mejores resultados en el rejuvenecimiento de la piel en comparación con el uso de los láseres de forma individual (126).

En dermatología, el orden de la secuencia de las longitudes puede tener diferentes efectos. Cuando se utiliza primero el "1,540 nm" (Er:Glass) y posteriormente el "10,600 nm" (CO2), la longitud de onda de "1,540 nm" (Er:Glass) precalienta el tejido, permitiendo que el láser "10,600 nm" (CO2) alcance más fácilmente la temperatura deseada y la mantenga durante un tiempo ligeramente más prolongado, aumentando el volumen de coagulación en el tejido (124).

Sin embargo, cuando la secuencia es inversa, primero el "10,600 nm" (CO2) y después el "1,540 nm" (Er:Glass), se mantiene la temperatura de desnaturalización del colágeno (60 °C a 80 °C), durante más tiempo, en concreto, unos pocos segundos más que con la secuencia "1,540 nm" (Er:Glass) – "10,600 nm" (CO2). Por esta razón, la emisión en secuencia "10,600 nm" (CO2) y "1,540 nm" (Er:Glass) permite obtener un mayor efecto de coagulación y, por lo tanto, una mayor contracción del tejido (124).

Como resultado, la adición del efecto de calentamiento profundo de la longitud de onda de "1,540 nm" (Er:Glass) aplicado a la mucosa vaginal, permite reducir tanto la ablación del tejido como la potencia del láser de "10,600 nm" (CO2) (127), y por tanto, disminuir la agresividad del láser de "10,600 nm" (CO2) y el riesgo de EA (98).

En mujeres diagnosticadas de SGM moderado-severo, el único estudio publicado con este láser mixto de longitud de onda "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass)", mostró una mejora en la función sexual de las pacientes, evaluada mediante el cuestionario validado, Índice de Función Sexual Femenina (126). Además, las pacientes percibieron una mejora en la incontinencia urinaria leve-moderada (127). No obstante, no se evaluó el efecto de este láser medido de forma objetiva sobre la AV.

JUSTIFICACIÓN

Durante el último siglo, la edad media de la menopausia en países europeos ha sido constante, oscilando entre los 46,7 y 50,1 años (8). Además, según los datos publicados del 2024 por el Instituto Nacional de Estadística de España, la esperanza de vida al nacer para las mujeres en España es de 85,9 años, lo que significa que la mayoría de la población femenina llegará a vivir aproximadamente 30 años, un 40% de sus vidas inmersas en la menopausia (9).

La menopausia, como proceso fisiológico, se produce por un fallo ovárico que conlleva una disminución en los niveles de estrógenos, lo que puede manifestarse como signos y síntomas sistémicos y locales mayormente asociados al tracto urogenital (3). Este cuadro clínico se conoce actualmente como el SGM, una condición crónica y progresiva que puede tener un impacto físico, psicológico y sexual significativo (36,128). Por tanto el fallo ovárico es la causa principal de AV (129).

Entre 7 y 10 años después de la menopausia, se estima que un alto porcentaje de mujeres experimentan el SGM, en un 70% según un estudio español (14), y un 84,2% según un estudio italiano (15), lo que conlleva a importantes consecuencias físicas y emocionales. Por lo tanto, es fundamental su diagnóstico e iniciar un tratamiento adecuado y precoz.

Los principales síntomas relacionados con el SGM en población española son la sequedad vaginal en el 93,3%, la falta de lubricación en el 90 %, y la dispareunia en el 81,6%, con claros signos de AV en el 78,4% de la población estudiada (14).

El SGM requiere de una terapia a largo plazo por el riesgo de recurrencia al suspender el tratamiento (130). El tipo de tratamiento y la vía de administración dependerán de la gravedad de los síntomas, así como de las preferencias y expectativas de las pacientes (8).

El objetivo del tratamiento del SGM es restaurar la fisiología urogenital y el aliviar los síntomas. Existen tratamientos hormonales y no hormonales disponibles en el mercado. Según la Sociedad Norteamericana de Menopausia en el 2013, los hidratantes vaginales deben ser la primera línea de tratamiento para los síntomas de leve a moderados de AV o en mujeres con cánceres hormono-dependientes (65). Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos productos no revierten la atrofia y sus efectos son temporales, requiriendo aplicaciones periódicas. Considerando la fisiopatología del SGM, la reposición de los EV a dosis bajas son una alternativa válida, siendo el tratamiento de elección cuando la intensidad de los síntomas o signos son moderados o graves, y no hay contraindicación médica para su uso (65).

Es importante destacar, que el uso de EV puede presentar EA, tales como la aparición de leucorrea, candidiasis vaginal, dolor mamario, sangrado vaginal (131), así como escozor, e incomodidad en su aplicación (132).

Además, existen contraindicaciones para el uso de estrógenos en pacientes con ciertos tipos de cáncer ginecológicos hormono-dependientes, como el CM o de endometrio, lo que genera la necesidad de buscar alternativas terapéuticas no hormonales.

En los últimos años, la terapia vaginal no hormonal con láser ha demostrado ser efectiva para tratar la AV (8). Parece cumplir con uno de los objetivos del tratamiento, que es mejorar la fisiología urogenital, especialmente en lo que respecta a la AV.

El láser mejora la vascularización de la mucosa vaginal, estimula la síntesis de nuevo colágeno, engrosa el epitelio vaginal y permite restablecer el equilibrio de la mucosa, mejorando los síntomas de AV causada por la falta de estrógenos (133,134).

En relación con el SGM, los láseres más comúnmente utilizados son el láser ablativo de longitud de onda "10,600 nm"(CO2) y el láser ablativo de longitud de onda "2,940 nm" (Er: YAG) (135). Ambas longitudes de onda tienen afinidad por el agua intracelular presente en la

vagina, condición imprescindible para lograr estimular los fibroblastos del epitelio vaginal, promover la neocolagénesis, y por consiguiente revertir la AV. Sin embargo, y debido a esta alta absorción por el agua, estos láseres tienen una penetración superficial en el tejido, ya que la energía se absorbe rápidamente en las capas superficiales, provocando la ablación o evaporación del tejido.

El láser Er:Glass de longitud de onda "1,540 nm" es menos absorbida por el agua y por otros componentes del tejido. Esta longitud de onda, "1,540 nm" (Er:Glass) puede penetrar más profundamente en el tejido antes de ser absorbida o dispersada superficialmente.

Se considera que los láseres ablativos, que evaporan las capas superficiales del tejido, son más efectivos, pero también más agresivos que los láseres no ablativos. Los láseres no ablativos crean microcolumnas de lesión térmica, respetando las capas superficiales, lo que reduce los EA y mejoran la recuperación. Sin embargo, su eficacia es limitada en comparación con los láseres ablativos (136).

Hasta la fecha, la mayoría de estudios realizados con láser "10,600nm" (CO2) en AV, utilizan potencias de 20-40W (137), excepto un estudio francés que consiguió demostrar una mejoría de la función sexual en mujeres con SGM con potencias de 18W (138).

Con el fin de aprovechar los efectos sinérgicos de los dos tipos de longitudes de onda, surgió el láser mixto de "10,600 nm" (CO2) de efecto ablativo, y "1,540 nm" (Er:Glass) de efecto no ablativo. Esta combinación aprovecha las ventajas de ambos tipos de láseres, aportando una mayor penetración del láser "1,540 nm" (Er:Glass) en el tejido (123). Como resultado, este tipo de láser mixto aplicado a la SGM, reduce la posibilidad de EA asociados al láser ablativo "10,600 nm" (CO2), como sangrado vaginal, riesgo de infección o fibrosis (98).

Por todo lo comentado, emerge la importancia de nuestro estudio, que es evaluar la efecto y seguridad del láser mixto de longitud de onda combinada: de láser ablativo "10,600 nm" (CO2)

y del láser no ablativo "1,540 nm" (Er:Glass) sobre la AV en mujeres menopáusicas con síntomas de SGM.

HIPÓTESIS

La aplicación vaginal del láser mixto que combina las longitudes de onda "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) mejora la AV y reduce la sintomatología del SGM a corto y medio plazo, con una baja tasa de EA.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar el efecto y la seguridad del láser mixto de longitudes de onda, "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) en la AV en mujeres posmenopáusicas.

Objetivos específicos

1. Evaluar el efecto del láser mixto de longitudes de onda "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) en el VMV y el pH vaginal a los 3 y 9 meses de finalizar la intervención.
2. Evaluar el efecto del láser mixto de longitudes de onda "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) en los síntomas del SGM a los 3 y 9 meses de finalizar la intervención.
3. Determinar la seguridad del láser mixto "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) a los 3 y 9 meses de finalizar la intervención.
4. Evaluar la tolerabilidad del tratamiento, evaluando el dolor durante cada uno de los tres tratamientos que constituye la intervención con el láser mixto "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass).
5. Evaluar la impresión de mejora de la gravedad del SGM de la paciente , a los 3 y 9 meses de finalizar la intervención.
6. Evaluar el grado de satisfacción global con la intervención a los 3 y 9 meses de finalizarla.

El artículo científico está sometido al editor, bajo el título: **"Effects of a new mixed laser wavelength "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) on the genitourinary syndrome in postmenopausal women: a single-blind randomized parallel controlled trial"**. Página 106.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un ensayo prospectivo aleatorizado, paralelo, simple ciego, controlado con placebo en mujeres menopáusicas que presentaban síntomas del SGM, tratadas en el Hospital Universitari Sant Joan de Reus, España, desde mayo de 2019 hasta agosto de 2021.

1. Aspectos éticos.

El presente ensayo clínico se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética local en 2019 (Ref. CEIM: 047/2019). El estudio fue registrado en el Registro de Ensayos Clínicos, ClinicalTrials (NCT03956563). Los participantes proporcionaron consentimiento informado por escrito, antes de iniciar el estudio y pudieron retirarse del estudio en cualquier momento. La redacción del trabajo ha seguido los criterios CONSORT 2010.

2. Reclutamiento.

Criterios de inclusión.

Mujeres de hasta 65 años, diagnosticadas de menopausia espontánea o iatrogénica, según los criterios de la guía NICE (NG23) (139).

- Menopausia, en mujeres que no han tenido un período durante al menos 12 meses y no están usando anticonceptivos hormonales.
- Menopausia, basada en síntomas en mujeres sin útero.
- Firmar el consentimiento informado, antes de iniciar la visita.

Se requería que las participantes tuvieran al menos un síntoma del SGM, como sequedad vaginal, prurito vaginal, dispareunia, disuria o quemazón vaginal, con un VMV <50%, y que no hubieran respondido previamente a tratamientos de primera y segunda línea.

Criterios de exclusión.

- VMV 50-64% (moderada estrogenización) 65-100% (alta estrogenización).
- Imposibilidad de introducir el dispositivo láser.
- Historial o terapia vaginal basada en energía en los últimos 6 meses antes de la inclusión.
- Uso de terapia hormonal sustitutiva sistémica o local en los últimos 3 meses antes del estudio.
- Uso diario y efectivo de hidratantes, lubricantes o probióticos.
- Enfermedad oncológica de menos de 5 años.
- Prolapso genital grado III o superior, según la clasificación simplificada de *Pelvic Organ Prolapse Quantification*.
- Diabetes mal controlada.
- Índice de masa corporal $>40 \text{ kg/m}^2$
- Infección activa del tracto urinario, hematuria.
- Mujeres con herpes genital activo o recurrente.
- Metrorragia no diagnosticada.
- No estar en sus facultades mentales para firmar el consentimiento informado.
- Dificultad idiomática.
- No quisieran participar en el estudio.

Las participantes elegibles fueron asignadas al azar utilizando el sitio web Randomization.com (<http://www.randomization.com>). La asignación de los participantes a la intervención láser o placebo fue en una proporción de 1:1. El investigador principal (J.S.P) fue el único encargado de realizar los procedimientos y conocer la asignación de la intervención. Los participantes, la citóloga (C.G.C) y los otros investigadores (S.T, R.S.A, P.C.B) estuvieron cegados a toda la información clínica.

3. Intervención.

La intervención consistió en un tratamiento láser o placebo, administrados mensualmente durante 3 meses consecutivos, haciendo un total de tres tratamientos. Los tratamientos láser se realizaron utilizando unos parámetros estándar preseleccionados.

La intervención se realizó con longitudes de onda "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass). (Shelase, Youlaser MT, Quanta System S.p.A Via Acquedotto, 109, 21017 Samarate, Italia), y los parámetros de cada tratamiento fueron los siguientes:

- a) El primer pulso de "1,540 nm" (Er:Glass): a 8W, tiempo de permanencia 14 ms y 1 ms de retardo.
- b) El segundo pulso de "10,600 nm" (CO2): a 5W tiempo de permanencia 3 ms.
- c) Densidad de puntos: 150 puntos/cm².
- d) La energía en el equipo utilizado se medía 127,0 mJ/punto.

La intervención placebo siguió el mismo procedimiento, pero con una potencia de 0W.

Ambas intervenciones se realizaron sin anestesia tópica.

- a) El procedimiento implicó secar la vagina con una torunda, seguido de la inserción suave de una sonda vaginal que emitía láser en un patrón de 360° (dos pasadas con una rotación de 30°).
- b) El tratamiento láser se omitió en la entrada de la vagina.
- c) Para ayudar a la reepitelización vaginal, las pacientes recibieron instrucciones de aplicarse un óvulo vaginal Melagyn® Gynea, que contiene (extracto oleoso de aloe barbadensis, sílice coloidal, ácido láctico, cloruro de potasio, edetato disódico, clorhidrato de poli(hexametileno) biguanida (PHMB), gliceridos semisintéticos y agua purificada) durante tres días consecutivos después de cada intervención.

4. Medidas de evaluación objetivas para el SGM.

a) **VMV**: tomada mediante citología líquida en la visita de reclutamiento. Se obtuvo un frotis vaginal de la pared vaginal lateral utilizando un citobrush y se colocó en una solución de citología líquida PreservCyt. La muestra se procesó mediante ThinPrep5000 y se analizó por un único citopatólogo certificado.

El primer paso del análisis fue el cálculo del IMV, equivalente a las proporciones de células epiteliales en cada muestra clasificadas como parabasales (P, intermedias (I) y superficiales (S), (%P + %I + %S = 100%). Posteriormente, para combinar esta información en un solo puntaje que cuantifique la estrogenización, se calculó el VMV utilizando la fórmula donde cada tipo celular tiene un valor distinto [(1 x %superficial) + (0,5 x %intermedia) + (0 x %parabasal)] expresado como porcentaje (38).

El VMV se categorizó en 3 grupos: valores de 0-49% como ausentes/bajos, 50-64% como moderados y 65-100% niveles altos de estrógeno en el epitelio vaginal.

b) **pH vaginal**: el pH se midió utilizando tiras indicadoras de color fijo con un rango de pH de 0 a 14 (pH \geq 5 indicaba baja estrogenización, pH $<$ 5 indicaba buena estrogenización) (140).

5. Medidas de evaluación subjetivas para el SGM.

a) **Síntomas del SGM**: sequedad vaginal, prurito vaginal, dispareunia, disuria y quemazón vaginal, se midieron mediante una EVA, que es una herramienta de medición utilizada para evaluar la intensidad o frecuencia de estos síntomas subjetivos.

La EVA es una línea recta de 10 cm de longitud, el 0 (ausencia de síntomas) a 10 (síntomas graves). Las puntuaciones $<$ 4 indicaban síntomas leves, las puntuaciones \geq 4 a $<$ 8 síntomas moderados y \geq 8 síntomas graves.

- b) Dolor durante el tratamiento:** evaluado con una EVA (0-10): se evaluó el dolor experimentado inmediatamente después de haber realizado el tratamiento utilizando una EVA, donde (0) indicaba ausencia de dolor, (1-3) dolor leve, (4-6) dolor moderado y (7-9) dolor severo.
- c) Impresión Global de la Paciente (PGI):** evalúa la percepción del propio paciente sobre la gravedad de su enfermedad y el cambio en su estado de salud a lo largo del tiempo. Este cuestionario es una herramienta subjetiva que permite a las pacientes expresar su opinión sobre la eficacia de un tratamiento, así como cualquier mejoría o empeoramiento de sus síntomas. El PGI consiste en un cuestionario de escala Likert que evalúa el grado de mejoría o empeoramiento de los síntomas del SGM desde el inicio del tratamiento. La escala va de 1 (mucho peor) a 7 (mucho mejor). Se consideró una respuesta favorable si la calificación indicaba una puntuación de 5 (mejor), 6 (mucho mejor) o 7 (muchísimo mejor).
- d) Satisfacción Global de la Paciente (PGS):** es una medida que evalúa la percepción general de las pacientes sobre su tratamiento, incluyendo su eficacia, tolerabilidad y el impacto en su CV. La evaluación consiste en una escala Likert que iba de 1 (extremadamente satisfecha) a 9 (ligeramente insatisfecha). Se consideró una respuesta favorable, una puntuación de 3 (moderadamente satisfecha), 2 (muy satisfecha) y 1 (extremadamente satisfecha).

6. Los EA.

Los EA se evaluaron según la gravedad y la discapacidad resultante. Los EA se recogieron mediante una llamada telefónica una semana después de cada uno de los 3 tratamientos que constituyen la intervención, y de forma presencial a los 3 y 9 meses de seguimiento.

La gravedad de los EA se clasificaron según los Criterios Terminológicos Comunes para EV (CTCAE) v5.0 (141).

- **Grado 1 EA Leve:** Eventos caracterizados por síntomas que son fácilmente tolerados. Sin necesidad de intervención médica.
- **Grado 2 EA Moderado:** Eventos que causan suficiente incomodidad para interferir con las actividades habituales.
- **Grado 3 EA Severo:** Eventos caracterizados por malestar extremo, que afectan significativamente la función o incapacitan al individuo. Estos eventos son graves o médicamente significativos, pero no ponen inmediatamente en peligro la vida, a veces requieren hospitalización.
- **Grado 4:** Consecuencias potencialmente mortales. Eventos con riesgo inmediato para la vida, que requieren intervención médica urgente.
- **Grado 5:** Muerte relacionada con EA.

7. Análisis Estadístico

Tamaño de la muestra

El tamaño final de la muestra en nuestro estudio fue de 31 sujetos. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de menos de 0,2 en un contraste bilateral, se requirieron 14 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia igual o mayor a 9 % en el valor de AV. La desviación estándar (DE) estimada es de 8 (142). Se estimó una tasa de pérdida de seguimiento del 10%. Los resultados se expresan como media \pm 95% Intervalo de confianza (IC).

Otros datos están presentados como mediana (percentiles 25 - 75).

Se examinó la parametricidad de las variables y se realizó una transformación logarítmica de las variables si fuera necesario. Se utilizó ANOVA o la prueba de Mann Whitney para evaluar

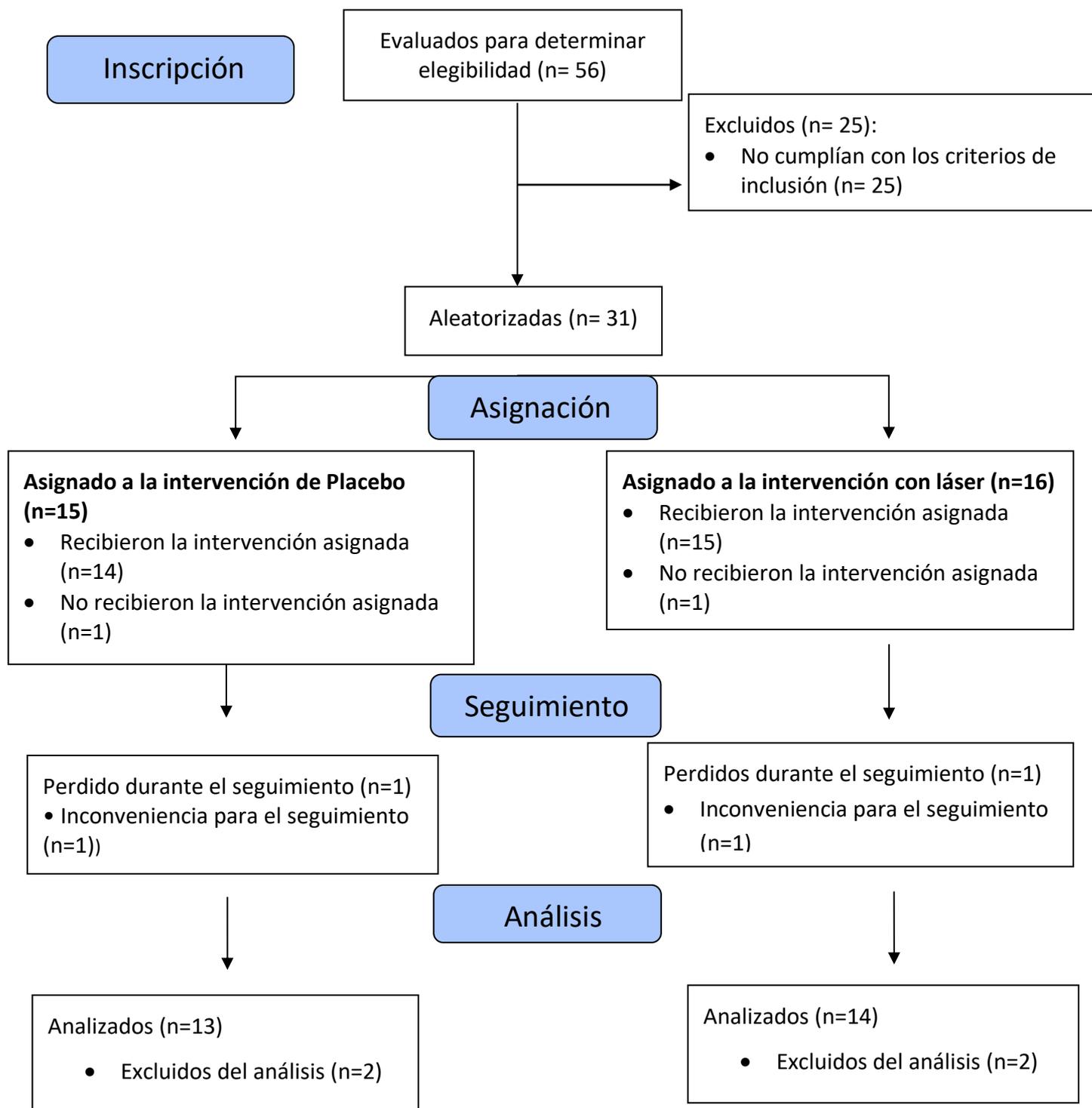
las diferencias entre las características iniciales entre ambos grupos de intervención. Las diferencias intra-intervención fueron evaluadas por un Modelo Lineal General. Se aplicó un modelo ANCOVA ajustado por edad para evaluar las diferencias entre las intervenciones. Las diferencias en la PGI del paciente fueron evaluadas por la prueba de Chi-cuadrado. Se definió la significancia estadística como un valor de $P \leq 0,050$ para una prueba bilateral. Realizamos los análisis utilizando SPSS para Windows, versión 21 (IBM corp., Armonk, NY, USA).

RESULTADOS

56 mujeres con síntomas del SGM fueron seleccionadas para el estudio. 25 mujeres no cumplieron los criterios de inclusión. Por lo tanto, 31 pacientes fueron aleatorizadas, pero 4 se perdieron en el seguimiento. En consecuencia, 27 participantes completaron el seguimiento de 3 y 9 meses: 14 en el grupo de láser y 13 en el grupo placebo, como se muestra en la **Figura 4**. Las pérdidas para asistir al seguimiento fueron debido a dificultades laborales o infección por COVID-19.

Figura 4.

CONSORT 2010 Flow Diagram



Las características de las participantes se muestran en la **Tabla 3**. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

Tabla 3. Características basales de las participantes.

	Grupo Láser	Grupo Placebo	P
	(n =14)	(n =13)	
Edad, y	57,6 ± 4,25	58,3 ± 4,13	0,653
Edad de menopausia, y	48,5 ± 6,10	50,5 ± 3,97	0,317
Peso, kg	69,5 ± 9,36	65,8 ± 8,60	0,292
Índice Masa Corporal, kg/m ²	26,8 ± 3,83	25,1 ± 3,06	0,219
Valor Maduración Vaginal, %	34,5 ± 13,6	30,7 ± 16,9	0,529
pH vaginal, U	6,29 ± 0,61	6,69 ± 0,48	0,067
Escala Visual Analógica (EVA)			
Sequedad	6,00 ± 3,21	6,00 ± 2,34	1,00
Prurito vaginal	3,0 (0,97-5,5)*	3,0 (0,00-6,0)*	0,470
Dispareunia	7,69 ± 1,97	6,75 ± 2,80	0,338
Disuria	4,5 (0,75-7,0)*	2,0 (0,50-5,5)*	0,583
Quemazón vaginal	4,86 ± 3,48	4,69 ± 3,09	0,898

Expresados como media ± desviación estándar, * mediana (percentiles 25-75). Escala Visual Analógica (EVA). P para ANOVA o prueba de Mann-Whitney. Resultados significativos en negrita y los resultados limítrofes en negrita cursiva.

VMV

En la **Tabla 4**, se muestran los valores del VMV al inicio, y a los 3 y 9 meses de finalizar la intervención en los dos brazos del estudio. A los de 3 meses de la intervención, se observó un aumento significativo en VMV en el grupo de láser (media ± DE), de (34,5% ± 3,6 a 44,5% ± 4,4) en comparación con el grupo placebo de (30,7% ± 4,7 a 27,7% ± 6,3), con un aumento de (media ± 95% IC) 12,4% (1,1; 24); P<0,033 a favor del grupo láser. A los 3 meses, también hubo un aumento significativo en el porcentaje de pacientes con mejoría del VMV (P=0,004) en el

grupo láser comparado con el placebo, la mejora en VMV respecto el inicio se observó en 12/14 pacientes (85,7%) en el grupo de láser, mientras que solo 4/13 pacientes (30,8%) en el grupo placebo (P=0,004).

A los 3 meses, el porcentaje de pacientes que alcanzaron una estrogenización moderada del VMV fue del 57,1% (8/14) después de la intervención láser y del 23,1% (3/13) después de la intervención placebo, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (P=0,072).

A los 9 meses después de las intervenciones, los valores de VMV y el porcentaje de pacientes con mejoría volvieron a niveles similares a los iniciales.

Tabla 4. VMV al inicio y a 3 y 9 meses de intervención..

Variable	Intervención								Cambios entre intervenciones			
	Grupo Láser (n=14)				Grupo Placebo (n=13)				Grupo láser versus Grupo placebo			
	Al inicio	3 meses	9 meses	P de tendencia	Al inicio	3 meses	9 meses	P de tendencia	A 3 meses	P	A 9 meses	P
VMV, %	34,5 ± 3,6	44,5 ± 4,4[‡]	29,3 ± 6,4 [¥]	0,002^a	30,7 ± 4,7	27,7 ± 6,3	31,6 ± 7,5	0,877 ^b	12,4 (1,1;24)		-8,94 (-27;9.3)	0,333
% de pacientes con mejora del VMV		85,7 12 de 14	42,9 6 de 14			30,8 4 de 13	53,8 7 de 13		54,9	0,004	-7,97	0,691
% de pacientes con mejora del VMV a estado estrogénico moderado		57,1 8 de 14	28,6 4 de 14			23,1 3 de 13	30,8 4 de 13		34,0	0,072	-2,2	0,901

Datos expresados como media ± error estándar, o media (Intervalo de Confianza del 95%, IC). Cambios entre intervenciones analizados mediante el Modelo ANCOVA ajustado por edad para VMV, y prueba de chi-cuadrado para el % de pacientes con mejoría. Tendencia a lo largo de los meses según el Modelo Lineal General: * P <0,05, ‡ P <0,005 versus su línea base, ¥ P <0,05 versus 3 meses; b, tendencia lineal; ^a, tendencia cuadrática, ^b, tendencia lineal. Diferencias significativas indicadas en negrita y las marginales en cursiva y negrita.

SÍNTOMAS DEL SGM

Los cambios en las características del SGM a lo largo del estudio en toda la población (n=27) se detallan en la **Tabla 5**.

De acuerdo con el objetivo secundario, se detallan: 1) Sequedad vaginal; 2) Prurito vaginal; 3) Dispareunia; 4) Disuria; y 5) Quemazón vaginal.

1. Sequedad vaginal:

- A los 3 y 9 meses, en la sequedad vaginal no se observó diferencia entre los dos grupos.
- A los 3 meses después de la intervención con láser, la sequedad vaginal disminuyó significativamente en comparación con el inicio (P=0,020), y esta disminución continuó siendo significativa a los 9 meses (P=0,021). En el grupo placebo, se observó una tendencia no significativa al descenso de la sequedad vaginal a los 3 meses (P=0,051), que desapareció a los 9 meses (P=0,253).

2. Prurito vaginal:

- A los 3 y 9 meses, en el prurito vaginal no se observó diferencia entre los dos grupos.
- Después de 9 meses de la intervención láser, se observó una disminución en el prurito vaginal en comparación con los valores iniciales (P=0,005), con valores que siguieron una tendencia lineal decreciente desde el inicio hasta los 9 meses (P=0,008).

3. Dispareunia:

- A los 9 meses, el grupo láser disminuyó la dispareunia comparado con el grupo placebo - 2,59 (P=0,049).
- A los 3 y a los 9 meses, la dispareunia disminuyó después de la intervención láser en comparación con el inicio (P=0,001) y (P=0,007), respectivamente.

4. Disuria:

- A los 3 y 9 meses, en la disuria no se observó diferencia entre los dos grupos.
- A los 9 meses, la disuria disminuyó en el grupo placebo en comparación con el inicio del estudio (P=0,008).
- A los 3 y a los 9 meses, después de la intervención láser, la disuria disminuyó en comparación con el inicio del estudio (P=0,029) y (P=0,001), respectivamente.

5. Quemazón vaginal:

- A los 3 y 9 meses, en la quemazón vaginal no se observó diferencia entre los dos grupos.
- A los 3 y a los 9 meses en la intervención láser, la quemazón vaginal disminuyó en comparación con el inicio (P=0,017) y (P=0,004), respectivamente.

Tabla 5. Cambios en el EVA para los síntomas de SGM a lo largo del estudio (n=27).

Variable	Fase de intervención				Fase de seguimiento				Cambios entre intervenciones Grupo láser versus Grupo Placebo			
	Al inicio	Post-T1	Post -T2	P de tendencia	3 meses	P de tendencia	9 meses	P de tendencia	Post-T1	Post-T2	3 meses	9 meses
Sequedad vaginal												
Grupo láser (n=14)	6,00 ±0,85	5,64 ± 0.71	4,36 ± 0,67	0,126	3,43 ± 0,69*	0,020	4,43 ± 0,91	0,021				
Grupo placebo (n=13)	6,00 ±0,65	6,23 ± 0,73	5,00 ± 0,83	0,282	4,50 ± 1,04	0,051	5,83 ± 0,70	0,253	-0,590 (-2,6; 1,6) P=0,586	-0,423 (-3,3; 2,5) P= 0,768	-0,680 (-3,6;2,2) P=0,634	-0,884 (-3,7;1,9) P=0,524
Prurito vaginal												
Grupo láser (n=14)	3,49 ±0,70	3,36 ± 0,52	2,64 ± 0,63	0,329	2,57 ± 0,78	0,314	1,21 ±0,50†	0,008				
Grupo placebo (n=13)	3,38 ±0,87	2,69 ± 0,79	2,75 ± 0,73 *	0,466	2,25 ± 0,74	0,246	2,50 ± 0,53	0,219	0,644 (-0,96; 2,2) P=0,414	-3,03 (-2,7;2,1) P= 0,801	0,401 (-2,2;3,0) P=0,757	-1,28 (-3,1;0,86) P=0,254
Dispareunia												
Grupo láser (n=10)	7,80 ±0,71	6,5 ± 0,98*	5,60 ± 0,86†	0,003	4,50 ± 0,91*	0,001	5,40 ± 1,10*	0,007				
Grupo placebo (n=12)	6,75 ±0,81	6,25 ± 1,09	5,50 ± 1,02	0,221	5,18± 1,15	0,148	5,45± 1,00	0,127	-0,600 (-4,3; 1,2) P=0,487	-1,67 (4,3;0,95) P=0,199	-2,20 (-4,5;0,86) P=0,058	-2,59 (-4,6;-0,004) P=0,049
Disuria												
Grupo láser (n=14)	3,86 ±0,73	2,71 ± 0,63	2,00 ± 0,60*	0,029	1,79 ± 0,57	0,021^a	0,79 ± 0,45[‡]	0,001				
Grupo placebo (n=13)	3,15 ±0,77	2,00± 0,59	3,00 ± 0,80	0,172	1,61 ± 0,57	0,220	1,00 ± 0,44†	0,008	-0,045 (-2,0; 1,9) P=0,963	-1,58 (-4,6; 1,4) P=0,283	-0,604 (-3,2; 1,9) P=0,630	-0,815 (-2,8; 1,2) P=0,406
Quemazón vaginal												
Grupo láser (n=14)	4,86 ± 0,93	3,50 ± 0,71*	3,15 ± 0,67*	0,038	2,36 ± 0,63*	0,017	2,08 ± 0,73†	0,004^a				
Grupo placebo (n=13)	4,69 ±0,86	4,69 ± 0,82	4,25 ±0,85	0,508	3,54 ±0,82	0,227	2,92 ± 0,67*	0,015^a	-1,32 (-3,4; 0,78) P=0,207	-1,02 (-4,1; 2,0) P=0,497	-1,27 (-4,0; 1,5) P=0,353	-0,856 (-3,0; 1,3) P=0,417

Post-T1; después del tratamiento placebo (Día 31); Post-T2; después del tratamiento láser (Día 61). EVA, Escala Visual Analógica: 0-10. Los datos se expresan como media ± error estándar o media (Intervalo de Confianza del 95%, IC). Los cambios intra-intervención se analizaron mediante un Modelo Lineal General. P para la tendencia desde el inicio, una tendencia lineal. * P <0,05, † P <0,01, ‡ P<0,001 versus el inicio. Los cambios inter-tratamiento se analizaron mediante un Modelo ANCOVA ajustado por edad. Resultados significativos en negrita y aquellos con P<0,7 en negrita itálica.

PH VAGINAL

Los resultados se evaluaron al inicio, después del tratamiento placebo, después del tratamiento láser y a los 3 y 9 meses posteriores a la intervención. No se observaron diferencias intra ni inter-intervención en ninguno de los puntos evaluados.

IMPRESIÓN Y SATISFACCIÓN

Como se ha comentado, la valoración de las pacientes se ha realizado mediante los cuestionarios PGI y la PGS.

a) La impresión de la gravedad del SGM de las participantes valorada con el PGI se describe en la **Tabla 6**.

A los 3 meses de la intervención, la PGI para los síntomas del SGM mejoró en la intervención láser en comparación con el placebo ($P=0,030$). En concreto, mediante el PGI, calificado como "mejor", "mucho mejor" o "muchísimo mejor", se observó en el 100% de las pacientes del grupo con láser en comparación con solo el 53,8% en el grupo placebo.

b) La satisfacción de las participantes con la intervención, valorada con la PGS, mostró una tendencia a la significación estadística en el grupo láser comparado con el placebo a los 9 meses ($P=0,051$), se describe en la **Tabla 6**.

A los 3 meses, en el cuestionario PGS, un 85,8% de las participantes manifestaron que estaban muy satisfechas o moderadamente satisfechas en el grupo de láser, en comparación con el 46,2% en el grupo placebo, mostrando una tendencia significativa ($P=0,068$).

A los 9 meses, el 43% del grupo de láser y el 23% del grupo placebo reportaron satisfacción, con una tendencia a la significación estadística ($P=0,051$).

Tabla 6. Impresión Global de Mejora de la paciente y Satisfacción Global del paciente con el tratamiento expresado en pacientes y %.

Variable	A 3 meses de la intervención			A 9 meses de la intervención		
	Grupo láser	Grupo placebo	P	Grupo láser	Grupo placebo	P
	(n =14)	(n =13)		(n =14)	(n=13)	
PGI para síntomas de SGM, n (%)	0,030			0,483		
Muchísimo peor	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Mucho peor	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Peor	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Igual	0 (0%)	6 (46,2%)		4 (28,6)	6 (46,2)	
Mejor	7 (50,0)	3 (23,0)		6 (42,9)	5 (38,5)	
Mucho mejor	6 (42,9)	4 (30,8)		2 (14,3)	0 (0%)	
Muchísimo mejor	1 (7,1)	0 (0%)		2 (14,3)	2 (15,3)	
PGS para síntomas de SGM, n (%)	Global 0,078			Global 0,127		
Extremadamente satisfecha	0 (0%)	1 (7,7)		0 (0%)	0 (0%)	
Muy satisfecha	5 (35,8)	4 (30,8)		1 (7,1)	3 (23,0)	
Moderadamente satisfecha	7 (50)	1 (7,7)	Satisfecha	5 (35,9)	0 (0%)	Satisfecha
Poco satisfecha	1 (7,1)	4 (30,8)	0,068	3 (21,4)	1 (7,7)	0,051
Ni satisfecha ni no satisfecha	1 (7,1)	3 (23,0)		3 (21,4)	7 (53,9)	
Algo insatisfecha	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Moderadamente insatisfecha	0 (0%)	0 (0%)		1 (7,1)	1 (7,7)	
Muy insatisfecha	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Extremadamente insatisfecha	0 (0%)	0 (0%)		1 (7,1)	1 (7,7)	

Datos expresados como media \pm desviación estándar. PGI , impresión global de mejora, evaluada mediante una escala de Likert. P por χ^2 , P para las diferencias entre 3 y 9 meses en la misma intervención. Prueba t de Student para muestras relacionadas.

DOLOR DURANTE EL TRATAMIENTO Y EA

En cuanto al dolor durante la intervención, la **Tabla 7**, muestra el dolor durante los tratamientos. Después del primero de los tres tratamientos que se aplican en la intervención, el dolor manifestado por las pacientes en el grupo de intervención láser fue mayor ($P=0,029$) que el manifestado por las pacientes en el grupo de intervención placebo. Sin embargo, no se observaron diferencias en la percepción del dolor entre los dos grupos durante los dos tratamientos posteriores de la intervención con láser.

Todas las participantes menos 4 pacientes, 2 en el grupo láser y 2 en grupo placebo, completaron exitosamente el protocolo del estudio.

Tabla 7. Dolor durante cada uno de los 3 tratamientos que constituyen la intervención.

	Grupo Placebo	n	Grupo Láser	n	P
Después 1er Tratamiento	1,0 (0,5-2,0)	13	2,5 (1,7-4,0)	14	0,029
Después 2 do Tratamiento	2,0 (1,0-4,0)	11	3,0 (2,0-4,0)	13	0,331
Después 3er Tratamiento	1,5 (1,0 -3,7)	12	3,0 (1,7-4,2)	14	0,231

Dolor evaluado en una EVA de 0 a 10. Datos presentados como mediana (percentiles 25-75).
 Resultados significativos en negrita. La intervención constaba de tres tratamientos.

Los EA con el láser fueron leves, autolimitados a las 72h de cada uno de los tratamientos mientras que no se observaron EA a los 3 y a los 9 meses. Los EA de cada uno de los 3 tratamientos de la intervención, se agrupan en la **Tabla 8**.

Los EA se clasificaron de **Grado 1 EA Leve**: Eventos caracterizados por síntomas que son fácilmente tolerados. Sin necesidad de intervención médica según los Criterios Terminológicos Comunes para EA (CTCAE) v5.0.

Los EA más frecuentemente fueron: aumento del flujo vaginal, sensación de calor, y dolor leve-moderado hasta 72 h de duración máxima, irritación del introito, edema vaginal leve, molestias leves al orinar, sangrado escaso, quemazón vaginal e infección vaginal. Estos EA no se observaron a los 3 y 9 meses de seguimiento.

Tabla 8: Eventos adversos referidos a la semana de finalizar cada uno de los 3 tratamientos en el grupo láser y en el grupo placebo

Eventos adversos	Frecuencia (total)	Grupo Láser (n=14) N% 10 casos (41,6%)	Grupo Placebo (n=13) N% 14 casos (58,3%)
Aumento de flujo vaginal	1 (3,7%)	1 (7,14%)	0
72h sensación leve de calor	1 (3,7%)	0	1 (7,7%)
Dolor leve-moderado de 48-72h duración	4 (14,8%)	1 (7,14%)	3 (23 %)
Irritación del introito	4 (14,8%)	3 (21,4%)	1 (7,7%)
Eritema vaginal leve	0	0	0
Edema leve	1 (3,7%)	0	1 (7,7%)
Molestias leves al orinar	5 (18,51%)	2 (14,2%)	3 (23 %)
Sangrado escaso	2 (7,4%)	1 (7,14%)	1 (7,7%)
Quemazón vaginal	2 (7,4%)	1 (7,14%)	1 (7,7%)
Infección vaginal	0	0	0

Los resultados corresponden a la suma de los EA de los 3 tratamientos de la intervención. Los EA fueron de categoría de grado leve. Los resultados EA se expresan en número y % de pacientes.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha confirmado nuestra hipótesis al verificar el efecto del láser mixto sobre la mejoría de la AV a los 3 meses de finalizar la intervención, y se evidenció que era seguro, al demostrar EA leves.

Este ensayo, aleatorizado, controlado con placebo y de ciego simple, ha mostrado una mejora media significativa del 12,4% en el VMV a los 3 meses del tratamiento con el láser mixto, comparado con el grupo placebo en pacientes posmenopáusicas.

Referente a la sensación de gravedad del SGM, en el presente estudio evaluado con el PGI, a los 3 meses de la intervención, el láser mixto mostró un efecto beneficioso sobre la impresión global de mejoría clínica de las pacientes: el 100% del grupo tratado con láser expresó sentirse "mejor", "mucho mejor" o "muchísimo mejor", en contraste con solo el 53% de las pacientes del grupo placebo. Dos estudios RCTs publicados, uno comparando el láser de CO2 con placebo (102), y otro comparando el láser de CO2 con EV (143), no encontraron diferencias en la percepción de mejora entre los grupos.

Además, las pacientes describieron una tendencia a la satisfacción con el tratamiento en un 85,8% de participantes, que manifestaron estar "muy satisfechas" o "moderadamente satisfechas" a los 3 meses en el grupo de láser, en comparación con el 46,2% en el grupo placebo. A los 9 meses, el doble de mujeres posmenopáusicas en el grupo láser persistían satisfechas con el tratamiento comparado con el placebo. En la misma línea de nuestros resultados, en un RCT, las pacientes que realizaron el tratamiento con el láser de CO2 y se comparó con EV se mostraron satisfechas con ambos tratamientos (143). Otros dos estudios prospectivos también informaron mejoras en los niveles de satisfacción con el tratamiento láser CO2 a los 3 meses (144,145).

A los 9 meses, se evidenció una disminución en la dispareunia después de completar la intervención con láser mixto comparado con el grupo placebo. Estudios prospectivos con láser CO2 han podido observar mejoras en la dispareunia en las mujeres tratadas con láser que se relacionan con mejoras en la función sexual sexual (122,146,147).

Debido al uso secuencial del láser no ablativo "1,540 nm" (Er:Glass) + "10,600 nm" (CO2) que permite depositar el calor en profundidad, se ha logrado reducir la potencia del láser "10,600 nm" (CO2) de 20-40W a 5W. Esta combinación de longitud de ondas podría ser la base de la mejoría del VMV.

En términos de significación clínica, se sugiere que un aumento del VMV de al menos un 9 % tras el tratamiento con láser, independientemente del grado inicial de atrofia, favorecería la maduración vaginal (142). En el presente estudio, se observó un incremento del VMV del 12,4 %, superior al valor propuesto.

Otra valoración es que a los 3 meses de la intervención con el láser mixto, las participantes mostraron un aumento superior al 50% en el VMV, alcanzando un estado estrogénico moderado (50-64%), en el 57,1% (8/14) de las mujeres en el grupo láser, en comparación con solo el 23,1% (3/13) de las mujeres en el grupo placebo. Estos resultados van en la línea con los hallazgos observados en la mejora del VMV a 3 meses de finalizar los 3 tratamientos de láser CO2 en el estudio prospectivo observacional de Pitsouni (148).

Sin embargo, en nuestro estudio el VMV volvió a los niveles iniciales a los 9 meses de seguimiento.

En el presente estudio, el declive observado en el efecto beneficioso sobre VMV a los 9 meses de seguimiento, resalta la necesidad de tratamientos adicionales entre el 3er y 9º mes para mantener los efectos sobre la AV a largo plazo.

Según nuestro conocimiento, hay escasos estudios realizados con láser sobre la valoración objetiva de la AV medida como VMV.

Las publicaciones que evaluaron el VMV tras el tratamiento con láser de "10,600 nm" (CO2) han mostrado resultados controvertidos. Tres RCTs compararon el láser de "10,600 nm" (CO2) con los EV. En uno de los RCTs, el efecto de los EV en el VMV fue superior al láser "10,600 nm" (CO2) (143). Dos estudio RCTs de 3 brazos, uno de ellos comparaba el láser de CO2 con otro grupo de EV y un tercer grupo con hidratante, obtuvo mejoras significativas en el VMV (Frost index of vaginal maturation) en el grupo de láser CO2 y en el grupo de EV, pero a favor del láser (110). El segundo RCT de 3 brazos, un brazo láser CO2 activo + placebo de EV, otro grupo de placebo láser CO2 + EV activos y un tercer grupo de láser CO2 + EV activos, halló mejoras similares en el VMV en los tres grupos, pero una mejora significativa en el VMV a 20 semanas en el grupo láser (140).

Tres estudios prospectivos no aleatorizados, han conseguido mejoras significativas en el VMV o IMV con el láser de "10,600 nm" (CO2) (100,147,148), mientras otro estudio prospectivo no observó ningún cambio significativo en el VMV con el láser "10,600 nm" (CO2) (149).

En definitiva, el tratamiento con láser "10,600 nm" (CO2) es prometedor para mejorar el SGM, pero se precisan estudios de calidad científica (150).

En cuanto al pH vaginal, no se demostró una diferencia significativa entre los dos grupos, lo que sugiere que el efecto de este láser mixto con los parámetros utilizados, no modifican las variables que influyen sobre el pH vaginal.

En relación al efecto de láser CO2 en el pH vaginal, tres estudios prospectivos hallaron diferentes resultados. Dos de los estudios informaron de una disminución en el pH vaginal <5 (151,152), mientras que el otro estudio prospectivo con láser de CO2 no evidenció una reducción en el pH (144).

Adicionalmente, un estudio retrospectivo multicéntrico con láser CO2 encontró una reducción en los valores del pH aunque se mantuvieron por encima de 5 (153).

En nuestro estudio, en el grupo placebo, como era de esperar, se observó "un efecto placebo" en los síntomas de sequedad vaginal a los 3 meses en relación al inicio del estudio. Adicionalmente, en el grupo placebo a los 9 meses hubo una mejora en la disuria y la quemazón en relación al inicio del estudio.

Estudios previos que emplearon el láser "10,600 nm" (CO2) y evaluaciones subjetivas para los síntomas del SGM, a través de las EVA, han mostrado resultados conflictivos. Dos RCTs, uno comparando el láser CO2 con placebo (102,106) y otro RCT que comparó el láser CO2 con EV (143), no hallaron diferencias significativas entre los grupos en relación con los síntomas del SGM. Sin embargo, otro RCTs comparando el láser CO2 con placebo, si hubo un beneficio en el grupo láser en los síntomas del SGM (103). Además, dos RCTs de tres brazos, uno comparando el láser de CO2 con EV y el tercer grupo con hidratante, evidenció mejoras del láser en el ISV (110). El otro RCT de tres brazos, un brazo láser CO2 activo + placebo de EV, otro grupo de placebo láser CO2 + EV activos y un tercer grupo de láser CO2 + EV activos, halló mejoras en la sequedad vaginal, la quemazón vaginal, y la dispareunia en el grupo láser (140).

Otros estudios prospectivos observacionales han reportado mejoras en los síntomas del SGM entre los que se encuentran, la sequedad vaginal, prurito, disuria, quemazón vaginal, y dispareunia en el grupo tratado con láser. (100,145,147,154,155).

Un estudio publicado por Mezzana et al. investigó el mismo láser mixto de "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass), evaluaba la función sexual femenina y la incontinencia urinaria (127). Los resultados demostraron una mejora significativa en la función sexual femenina, la satisfacción con la vida sexual y la reducción de la incontinencia urinaria, con EA mínimos. Sin embargo, Mezzana no evaluó el VMV (127).

En términos de seguridad, tanto en el grupo láser como en el grupo placebo, los EA más frecuentes, fueron leves, breves y autolimitados a las 72h de cada uno de los tres tratamientos del láser: aumento del flujo vaginal, sensación de quemazón vaginal, dolor leve o moderado de no más de 3 días de duración, irritación del introito vaginal, edema leve, molestias leves al orinar, y sangrado leve. En el grupo láser destaca la irritación del introito, a pesar de omitir el tratamiento de esta zona. Estos EA podrían explicarse porque la emisión de láser en la vagina, alcanza un centímetro del introito vaginal. Este tipo de EA observados en el presente estudio son comparables a los resultados de los EA reportados en 10 estudios RCTs, realizados con láser CO2 comparados con placebo o EV, aunque desconocemos la intensidad de los EA (156). En el presente estudio, las pacientes de ambos grupos manifestaron dolor leve siendo mayor en el grupo láser durante el 1er de los 3 tratamientos de la intervención. Posteriormente, en el 2do y 3er tratamiento la intensidad del dolor de carácter leve, se homogeneizó entre ambos grupos.

El dolor leve podría estar asociado con la inserción del dispositivo vaginal del láser en una vagina atrófica, a la que previamente se había retirado las secreciones con una gasa que podría generar también dolor a la paciente. Sin embargo, no fue necesario reducir la potencia del láser para completar el tratamiento.

FORTALEZAS Y DEBILIDADES DEL ESTUDIO

FORTALEZAS

- En primer lugar, hasta donde sabemos, es el primer estudio aleatorizado, paralelo y de ciego simple que utiliza un láser de longitud de onda mixta específicamente dirigido a mujeres con SGM.
- En segundo lugar, a partir del segundo tratamiento de la intervención, el dolor manifestado por las participantes en ambos grupos, láser y placebo, era comparable y aseguró que el tratamiento pudiera administrarse sin comprometer el cegamiento del estudio. Este hallazgo también resalta la excelente tolerabilidad de esta tecnología de láser mixto, incluso en mujeres con AV severa.
- En tercer lugar, el uso de variables objetivas, como el VMV, demostró la eficacia del láser mixto a los 3 meses, en el tratamiento del SGM.
- En cuarto lugar, todos los cuestionarios (puntuaciones EVA, PGI y PGS) utilizados en el estudio eran validados y fueron completados de forma independiente por las pacientes, reduciendo la posible influencia del investigador.

DEBILIDADES

- En primer lugar, una limitación es el tamaño de la muestra, que es pequeña y podría aumentar el riesgo de un error de tipo II (también conocido como falso negativo), lo que quizás limite la obtención de una mayor significancia estadística en todos los parámetros evaluados.
- En segundo lugar, existe una limitación inherente derivada de la omisión del tratamiento del introito vaginal. Esta decisión se tomó debido a la posibilidad de poder desvelar el cegamiento del estudio debido al malestar que puede causar el láser en este lugar

anatómico especialmente sensible y que podría reaccionar negativamente al calor sin anestesia. En consecuencia, la omisión del tratamiento del introito vaginal podría haber influido en los resultados del prurito vaginal y las mejoras limitadas en la dispareunia.

- En tercer lugar, el estudio coincidió con el brote de la pandemia de COVID-19, y desconocemos los posibles efectos psicológicos y físicos que pudo haber tenido en el grupo de pacientes en estudio y cómo podría haber influido.

CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas en este trabajo han sido las siguientes:

1. El láser mixto, que utiliza ambas longitudes de onda de manera secuencial, primer pulso el "1,540 nm" (Er:Glass) seguido del pulso de "10,600 nm" (CO2), genera cambios citológicos vaginales beneficiosos que conducen a una reducción en la AV a los 3 meses de finalizar la intervención con el láser en comparación con el grupo placebo en mujeres posmenopáusicas.
2. Además, el tratamiento con el láser mixto "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) reduce la dispareunia a los 9 meses de finalizar la intervención con el láser comparado con el placebo en mujeres menopáusicas.
3. A los 3 meses, la impresión global de mejora de los síntomas del SGM en mujeres posmenopáusicas fue del 100% en el grupo láser, en comparación con el 53% de las mujeres del grupo placebo.
4. A los 9 meses, el doble de mujeres posmenopáusicas manifestaron satisfacción con la intervención en el grupo láser en comparación con el grupo placebo.
5. El dolor de intensidad leve fue mayor en el grupo láser después del primer tratamiento, no obstante, el dolor se mantuvo en niveles leves y se equiparó al del grupo placebo en el segundo y tercer tratamiento, lo que sugiere una buena tolerancia a la intervención.
6. Los EA con el láser fueron leves, autolimitados a las 72h de cada uno de los tratamientos mientras que no se observaron EA a los 3 y a los 9 meses.
7. La longitud de onda "1540 nm" (Er:Glass) presente en el láser mixto "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) permite reducir la potencia del CO2 (de 30-40W a 5W) minimizando los EA, que son leves y fácilmente tolerados.

En resumen, la duración de la mejora en la AV y la impresión global de mejoría obtenida con el láser mixto de "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) es de 3 meses, mientras que la reducción de la dispareunia y una tendencia a la satisfacción se observan a los 9 meses después de la intervención en mujeres menopáusicas con SGM.

Estos resultados abren nuevas perspectivas para el tratamiento del SGM con este láser mixto.

PERSPECTIVAS DE FUTURO

La capacidad de este láser para ser activado de manera secuencial, el "1,540 nm" (Er:Glass) o el "10,600 nm" (CO2) indistintamente, o ambos de manera simultánea, brinda la oportunidad de realizar estudios con diferentes parámetros y conseguir protocolos específicos para diferentes patologías ginecológicas.

La mayor energía utilizada a expensas del "1,540 nm" (Er:Glass) con una menor potencia del CO2, podría explicar los resultados a corto plazo. Para conseguir resultados a más largo plazo, al igual que en estudios dermatológicos con láseres no ablativos, se podría considerar añadir más sesiones de tratamiento para optimizar los resultados.

Se necesitan investigaciones adicionales con un tamaño de muestra más amplio y un período de seguimiento más largo para evaluar el efecto a largo plazo y los efectos secundarios del láser mixto de "10,600 nm" (CO2) + "1,540 nm" (Er:Glass) para el tratamiento vaginal del SGM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquedano L, Sánchez S, Aznar T. Síndrome genitourinario de la menopausia, MenoGuía AEE. Primera edición 2020.
2. WHO Scientific Group on Research on the Menopause in the 1990s (1994 : Geneva S, Organization WH. Research on the menopause in the 1990s : report of a WHO scientific group [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1996. (WHO technical report series ; 866). Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/41841>
3. Portman DJ, Gass MLS. 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. *Maturitas*. 2014 Nov 1;79(3):349–54.
4. Vieira-Baptista P, Marchitelli C, Haefner HK, Donders G, Pérez-López F. Deconstructing the genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J*. 2017;28(5):675–9.
5. Portman DJ, Gass ML. 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*. 2014;21(10):1063–1068.
6. Perls TT, Fretts RC. The evolution of menopause and human life span. *Ann Hum Biol*. 2001;28(3):237–45.
7. Kalkhoran S, Benowitz NL, Rigotti NA. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional longevity in women: the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(23):2964–79.
8. Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2018;10:387–95.
9. INE. Instituto Nacional de Estadística. Características individuales. 2024.
10. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric*. 2012;15(1):36–44.
11. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health*. 2010;19(3):425–32.
12. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* [Internet]. 2010 Dec 30;13(6):509–22.

13. Obermeyer CM, Reher D, Alcalá LC, Price K. The menopause in Spain: Results of the DAMES (Decisions at Menopause) Study. *Maturitas*. 2005;52(3–4):190–8.
14. 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;21(2):167–73. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421921>
15. Palma F, Volpe A, Villa P, Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas*. 2016;83:40–4.
16. Forsberg JG. A morphologist's approach to the vagina — age-related changes and estrogen sensitivity. *Maturitas*. 1995;22:S7–15.
17. 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*. 2013;24(12):2011–20.
18. Stauffer SR, Coletta CJ, Tedesco R, Nishiguchi G, Carlson K, Sun J, et al. Pyrazole Ligands: Structure–Affinity/Activity Relationships and Estrogen Receptor- α -Selective Agonists. *J Med Chem*. 2000;43(26):4934–47.
19. Gebhart JB, Rickard DJ, Barrett TJ, Lesnick TG, Webb MJ, Podratz KC, et al. Expression of estrogen receptor isoforms α and β messenger RNA in vaginal tissue of premenopausal and postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(6):1325–31.
20. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, Goldstein I, Kim NN. Role of Androgens in Female Genitourinary Tissue Structure and Function: Implications in the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Sex Med Rev* [Internet]. 2018;6(4):558–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005>
21. Griebeling TL, Liao Z, Smith PG. Systemic and topical hormone therapies reduce vaginal innervation density in postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(6):630–5.
22. Tadir Y, Iglesia C, Alexiades M, Davila GW, Guerette N, Gaspar A. Energy-based treatment for gynecologic conditions including genitourinary syndrome of menopause: Consensus, controversies, recommendations, and FDA clearance. *Lasers Surg Med*. 2019;51(4):315–7.
23. Almeida D, Benetti-Pinto C, Makuch M. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause*. 2011 Mar 1;18:262–6.
24. Rocca WA, Rocca LG, Smith CY, Grossardt BR, Faubion SS, Shuster LT, et al. Loss of ovarian hormones and accelerated somatic and mental aging. *Physiology*. 2018;33:374–83.

25. Bradford A. Sexual outcomes of aromatase inhibitor therapy in women with breast cancer: Time for intervention. *Menopause*. 2013;20(7):772–7.
26. Merlino L, D’Ovidio G, Matys V, Piccioni MG, Porpora MG, Senatori R, et al. Therapeutic Choices for Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Update. *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):1–27.
27. Mishra GD, Davies MC, Hillman S, Chung HF, Roy S, Maclaran K, et al. Optimising health after early menopause. *Lancet*. 2024;403:958–68.
28. Pichigina AK, Shelkownikova N V., Neimark AI, Lapii GA. Structural and Functional Bases of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(1):113–7.
29. 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*. 2015 Jan 1;30(1):429–36.
30. Briggs P. Consensus statement – Urogenital atrophy. *Post Reprod Health*. 2022 Mar 1;28(1):47–50.
31. Quaghebeur J, Petros P, Wyndaele JJ, De Wachter S. Pelvic-floor function, dysfunction, and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;265:143-9.
32. Grimes WR, Stratton MA. Pelvic Floor Dysfunction [Internet]. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.statpearls.com/>.
33. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, Klingensmith WL, Shand SH, Meyn LA, et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):620–7.
34. Robinson D, Tooze-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int*. 2013 Dec;19(4):155–62.
35. Alperin M, Burnett L, Lukacz E, Brubaker L. The mysteries of menopause and urogynecologic health: Clinical and scientific gaps. *Menopause*. 2019;26(1):103–11.
36. Sturdee DW, Panay N. Structural and Functional Bases of Genitourinary Syndrome of Menopause Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–22.
37. Weber M, Limpens J, Roovers J. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J*. 2015;26:1039-49.
38. Lindau ST, Dude A, Gavrilova N, Hoffmann JN, Schumm LP, McClintock MK. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause*. 2017;24(5):536–45.

39. Davila GW, Singh A, Karapanagiotou I, Woodhouse S, Huber K, Zimberg S, et al. Are women with urogenital atrophy symptomatic? *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):382–8.
40. Caillouette JC, Sharp CF, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(6):1270–7.
41. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause — cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas.* 1995;21(1):51–6.
42. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Cavaco-Gomes J, Beires J, Martinez-de-Oliveira J. What differentiates symptomatic from asymptomatic women with lichen sclerosus? *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):263-8. doi: 10.1159/000367788.
43. Tasker F, Kirby L, Grindlay DJC, Lewis F, Simpson RC. Laser therapy for genital lichen sclerosus: A systematic review of the current evidence base. *Health Dis.* 2021;1(3). doi: 10.1002/ski2.52.
44. Manonai J, Songchitsomboon S, Chanda K, Hong JH, Komindr S. The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: A randomized, cross-over trial. *Maturitas.* 2006;54(2):135–40.
45. Dumoulin C, Pazzoto Cacciari L, Mercier J. Keeping the pelvic floor healthy. *Climacteric.* 2019;22(3):257–62.
46. Daley A, Thomas A, Roalfe A, Stokes-Lampard H, Moorlock SJ, Rees M, et al. The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: Randomised controlled trial. *BJOG.* 2014;122:565-75.
47. Carcelén-Fraile MDC, Aibar-Almazán A, Martínez-Amat A, Cruz-Díaz D, Díaz-Mohedo E, Redecillas-Peiró MT, Hita-Contreras F. Effects of physical exercise on sexual function and quality of sexual life related to menopausal symptoms in peri- and postmenopausal women: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(8):2680. doi: 10.3390/ijerph17082680.
48. Alvisi S, Gava G, Orsili I, Giacomelli G, Baldassarre M, Seracchioli R, et al. Vaginal health in menopausal women. *Medicina (Lithuania).* 2019;55(10):1–13.
49. Nowak K, Ratajczak–Wrona W, Górská M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;474:238–51.
50. Nappi RE, Murina F, Perrone G, Villa P, Biglia N. Clinical profile of women with vulvar and vaginal atrophy who are not candidates for local vaginal estrogen therapy. *Minerva Ginecol.* 2017;69(4):370-80. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04064-3.
51. Chen J, Geng L, Song X, Li H, Giordan N, Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med.* 2013;10(6):1575-84.

52. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016;19(2):151–61.
53. Sandhu RS, Wong TH, Kling CA, Chohan KR. In vitro effects of coital lubricants and synthetic and natural oils on sperm motility. *Fertil Steril*. 2014;101(4):941–4.
54. Brown JM, Hess KL, Brown S, Murphy C, Waldman AL, Hezareh M. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstetrics and gynecology (New York 1953)*. 2013;121(4):773–80.
55. Donders GGG, Donders FHWV. New developments in the management of vulvovaginal atrophy: a comprehensive overview. *Expert Opin Pharmacother*. 2023;24(5):599-616.
56. Garavaglia E, Sala C, Busato M, Bellia G, Tamburlin N, Massirone A. First Use of Thermal Stabilized Hyaluronic Acid Injection in One-Year Follow-Up Patients with Genitourinary Syndrome. *Med Devices (Auckl)*. 2020;13:399–410.
57. Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, Schiavelli MP, Cisternino AM, Carriero C. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial. *Maturitas*. 2003;45(4):241–6.
58. Lee A, Lee MR, Lee HH, Kim YS, Kim JM, Enkhbold T, et al. Vitamin D Proliferates Vaginal Epithelium through RhoA Expression in Postmenopausal Atrophic Vagina tissue. *Mol Cells*. 2017;40(9):677–84.
59. Rad P, Tadayon M, Abbaspour M, Latifi SM, Rashidi I, Delaviz H. The effect of vitamin D on vaginal atrophy in postmenopausal women. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2015;20(2):211–5.
60. Keshavarzi Z, Janghorban R, Alipour S, Tahmasebi S, Jokar A. The effect of vitamin D and E vaginal suppositories on tamoxifen-induced vaginal atrophy in women with breast cancer. *Support Care Cancer*. 2019;27(4):1325–34.
61. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. 2017;17(1):21.
62. Menkes S, SidAhmed-Mezi M, Meningaud JP, Benadiba L, Magalon G, Hersant B. Microfat and Nanofat Grafting in Genital Rejuvenation. *Aesthet Surg J [Internet]*. 2021 Sep 1;41(9):1060–7.
63. Saleh DM, Abdelghani R. Clinical evaluation of autologous platelet rich plasma injection in postmenopausal vulvovaginal atrophy: A pilot study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(10):4269–75.

64. Condemi L, Di Giuseppe J, Delli Carpini G, Garoia F, Frega A, Ciavattini A. Vaginal natural oxygenation device (VNOD) for concomitant administration of hyaluronic acid and topical hyperbaric oxygen to treat vulvo-vaginal atrophy: a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(23):8480-8486.
65. Journal T, North T, Menopause A, Vol S, North T, Menopause A. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013;20(9):888–902.
66. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Mar 3;19(2):109–50.
67. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas*. 2009;63(4):315–8.
68. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2014.
69. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*. 2015;18(2):226–32.
70. Mirkin S, Pickar JH. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A review of clinical data. *Maturitas*. 2015;80(1):52–7.
71. Lello S, Capozzi A, Scambia G. The tissue-selective estrogen complex (bazedoxifene/conjugated estrogens) for the treatment of menopause. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5064725. doi: 10.1155/2017/5064725.
72. Archer DF, Kimble TD, Lin FDY, Battucci S, Sniukiene V, Liu JH. A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Estradiol Vaginal Cream 0.003% in Postmenopausal Women with Vaginal Dryness as the Most Bothersome Symptom. *J Womens Health [Internet]*. 2017 Dec 1;27(3):231–7.
73. Jenabi E, Poorolajal J. The association between hot flushes and smoking in midlife women: a meta-analysis. *Climacteric*. 2015;18(6):797–801.
74. Faubion SS, Kingsberg SA, Clark AL, Kaunitz AM, Spadt SK, Larkin LC, et al. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976–92.
75. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, Martel C, Archer DF, Utian WH. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause*. 2017;24(6):702-712
76. Holton M, Thorne C, Goldstein AT. An overview of dehydroepiandrosterone (EM-760) as a treatment option for genitourinary syndrome of menopause. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(4):409–15.

77. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, Lewis F, Wojnarowska F. Topical interventions for genital lichen sclerosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(12). doi: 10.1002/14651858.CD008240.pub2.
78. Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical Testosterone for Breast Cancer Patients with Vaginal Atrophy Related to Aromatase Inhibitors: A Phase I/II Study. *The oncologist (Dayton, Ohio).* 2011;16(4):424–31.
79. Vanaman M, Bolton J, Placik O, Fabi S. Emerging trends in nonsurgical female genital rejuvenation. *Dermatol Surg.* 2016;42:1019-29.
80. Photiou L, Lin MJ, Dubin DP, Lenskaya V, Khorasani H. Review of non-invasive vulvovaginal rejuvenation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(4):716-726. doi: 10.1111/jdv.16066.
81. Gao L, Wen W, Wang Y, Li Z, Dang E, Yu L, Zhou C, Lu M, Wang G. Fractional carbon dioxide laser improves vaginal laxity via remodeling of vaginal tissues in Asian women. *Clin Med.* 2022;11(17):5201. doi: 10.3390/jcm11175201.
82. Freire de Carvalho G. Avaliação dos efeitos da radiofrequência no tecido conjuntivo. *Rev Bras Med.* 2016;73:267-75.
83. Alexiades M, Berube D. Randomized, blinded, 3-arm clinical trial assessing optimal temperature and duration for treatment with minimally invasive fractional radiofrequency. *Dermatol Surg.* 2015;41(5):623-32.
84. Alexiades-Armenakas M, Dover JS, Arndt KA. Unipolar versus bipolar radiofrequency treatment of rhytides and laxity using a mobile painless delivery method. *Lasers Surg Med.* 2008;40(7):446–53.
85. Goldberg DJ. *Laser dermatology.* 2nd ed. New York: Springer; 2013. Chapter: Basic laser: physics and safety.
86. Jelínková H, editor. *Laser for medical applications.* Vol. 37. Cambridge: Woodhead Publishing Limited; 2013. Wheeland RG. Clinical uses of laser in dermatology. *Lasers Surg Med.* 1995;16:2-23.
87. Wheeland RG. Clinical uses of lasers in dermatology. *Lasers Surg Med.* 1995;16(1):2–23.
88. Alexiades M. Wave science in dermatologic therapy. *J Drugs Dermatol.* 2015 Nov 18;14:1190.
89. Cho SB, Lee SJ, Cho S, Oh SH, Chung WS, Kang JM, et al. Non-ablative 1550-nm erbium-glass and ablative 10,600-nm carbon dioxide fractional lasers for acne scars: a randomized split-face study with blinded response evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(8):921–5.

90. Geronemus RG. Fractional photothermolysis: Current and future applications. *Lasers Surg Med.* 2006;38(3):169–76.
91. Laubach HJ, Tannous Z, Anderson RR, Manstein D. Skin responses to fractional photothermolysis. *Lasers Surg Med [Internet].* 2006 Feb 1;38(2):142–9.
92. Fisher JC. Photons, psychiatrics, and physicians: a practical guide to understanding laser light interaction with living tissue, part I. *Clin Laser Med Surg.* 1992 Dec;10(6):419–26. doi: 10.1089/clm.1992.10.419.
93. Alexiades M, Dover J, Arndt K. Fractional Laser Skin Resurfacing. *J Drugs Dermatol.* 2012 Nov 1;11:1274–87.
94. Kaplan I, Goldman J, Ger R. The treatment of erosions of the uterine cervix by means of the CO2 laser. *Obstet Gynecol.* 1973 May;41(5):795–6.
95. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):1–12.
96. Palacios S, Combalia J, Emsellem C, Gaslain Y, Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health.* 2020;26(1):32–42. doi: 10.1177/2053369120903017.
97. Lauterbach R, Gutzeit O, Matanes E, Linder R, Mick I, Aharoni S, et al. Vaginal Fractional Carbon Dioxide Laser Treatment and Changes in Vaginal Biomechanical Parameters. *Lasers Surg Med.* 2021 Nov 1;53(9):1146–51.
98. Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: A case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *Menopause.* 2019;26(4):423–7.
99. Gambacciani M. FDA's Warns Against Use of Energy-Based Devices: The VELA® Safety Communication. *Biomed J Sci Tech Res.* 2018 Dec 17;12(2).
100. Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, Salvatore S, Grigoriadis T. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas [Internet].* 2017;104:24–8.
101. Salvatore S, Ruffolo AF, Phillips C, Athanasiou S, Cardozo L, Serati M. Vaginal laser therapy for GSM/VVA: where we stand now—a review by the EUGA Working Group on Laser. *ClimaCteric [Internet].* 2023 [cited 2024 May 12];26(4):336–52.
102. Cruff J, Khandwala S. A double-blind randomized sham-controlled trial to evaluate the efficacy of fractional carbon dioxide laser therapy on genitourinary syndrome of menopause. *J Sex Med.* 2021;18:464–73.

103. Salvatore S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Pantaleo G, Candiani M, et al. CO2 laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. *Climacteric*. 2021;24(2):187–93.
104. Ruanphoo P, Bunyavejchevin S. Treatment for vaginal atrophy using microablative fractional CO2 laser: a randomized double-blinded sham-controlled trial. *Menopause* [Internet]. 2020;27(8):904-10.
105. Page A, Verbakel JY, Verhaeghe J, Latul YP, Housmans S, Deprest J. Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: A randomised controlled trial. *BJOG*. 2023;130(3):312–9.
106. Li F, Maheux-Lacroix S, Deans R, Nesbitt-Hawes E, Budden A, Nguyen K, et al. Effect of Fractional Carbon Dioxide Laser vs Sham Treatment on Symptom Severity in Women With Postmenopausal Vaginal Symptoms: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Oct 12;326:1381–9.
107. Dutra PFSP, Heinke T, Pinho SC, Focchi GRA, Tso FK, de Almeida BC, et al. Comparison of topical fractional CO2 laser and vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Menopause*. 2021;28(7):756–63.
108. Paraiso MR, Ferrando C, Karram M, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, et al. Comparison of vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy for women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(7):50-56.
109. Eftekhar T, Forooghifar T, Khalili T, Shariat M, Haghollahi F. The Effect of the CO 2 Fractional Laser or Premarin Vaginal Cream on Improving Sexual Function in Menopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(3):292–8.
110. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, MacHado HC, Baccaro LF. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2019;26(8):833-840.
111. 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*. 2018;25(1):21–8.
112. Tarighati E, Keivan H, Mahani H. A review of prognostic and predictive biomarkers in breast cancer. *Clin Exp Med*. 2023;23(1):1–16.
113. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*. 2006;9(1):49–58.

114. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy—where are we now? *Climacteric*. 2021;24:3-10.
115. Ciruelos E, Pascual T, Arroyo Vozmediano ML, Blanco M, Manso L, Parrilla L, et al. The therapeutic role of fulvestrant in the management of patients with hormone receptor-positive breast cancer. *Breast (Edinburgh)*. 2014;23(3):201–8.
116. Krishnamurthy J, Kumar Tandra P. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: a common complication with effective treatment strategies. *J Oncol Pract*. 2024;15:373-4. doi: 10.1200/JOP.19.00297.
117. Sussman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors receiving endocrine therapy. *J Oncol Pract*. 2019;15(7):363-70.
118. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton J V, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Oct 1;102(10):3647–61.
119. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, Tredici Z, Guaschino S, Petraglia F, et al. Fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci*. 2018;33(5):1047–54.
120. Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary syndrome of menopause: current treatment options in breast cancer survivors – systematic review. *Maturitas*. 2021;143:47-58.
121. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, De Placido S, et al. Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause*. 2016;23(10):1114-9.
122. Quick AM, Hundley A, Evans C, Stephens JA, Ramaswamy B, Reinbolt RE, et al. Long-Term Follow-Up of Fractional CO2 Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors. *J Clin Med*. 2022;11(3):774.
123. Elsaie ML, Ibrahim SM, Saudi W. Ablative fractional 10600 nm carbon dioxide laser versus non-ablative fractional 1540 nm erbium-glass laser in Egyptian post-acne scar patients. *J Lasers Med Sci*. 2018;9(1):32–5.
124. Nisticò SP, Bennardo L, Zingoni T, Pieri L, Fusco I, Rossi F, et al. Synergistic sequential emission of fractional 10.600 and 1540 nm lasers for skin resurfacing: an ex vivo histological evaluation. *Medicina (Lithuania)*. 2022;58(9):1308.
125. Alam M, Hsu TS, Dover JS, Wrone DA, Arndt KA. Nonablative laser and light treatments: histology and tissue effects—a review. *Lasers Surg Med*. 2003;33:30-9.

126. Mezzana P, Valeriani M, Valeriani R. Combined fractional resurfacing (10600 nm/1540 nm): Tridimensional imaging evaluation of a new device for skin rejuvenation. *Journal of cosmetic and laser therapy*. 2016;18(7):397–402.
127. Mezzana P. "Two wavelengths endovaginal laser system": clinical evaluation of a new device for mild SUI and vaginal atrophy treatment. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6)
128. Shifren J, Zincavage R, Cho E, Magnavita A, Portman D, Krychman M, et al. Women's experience of vulvovaginal symptoms associated with menopause. *Menopause*. 2018;26(4):341-349.
129. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause [Internet]*. 2010;17(1):194-203. doi: 10.1097/gme.0b013e3181a95581.
130. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas [Internet]*. 2015;82(3):308–13.
131. Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. *Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology*. 2001;41(3):326–8.
132. Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *J Sex Med [Internet]*. 2017;14(3):413–24.
133. Abrahamse H. Regenerative medicine, stem cells, and low-level laser therapy: future directives. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(12):681–2.
134. Stefano S, Stavros A, Massimo C. The use of pulsed CO2 lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. Vol. 27, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2015.
135. Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. *Int J Womens Dermatol [Internet]*. 2016;2(3):85–8.
136. Angelo-Khattar M. Non-ablative lasers for photorejuvenation. In: Issa MCA, Tamura B, editors. *Lasers, lights and other technologies*. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 89-103. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-319-16799-2_5.
137. Li F, Picard-Fortin V, Maheux-Lacroix S, Deans R, Nesbitt-Hawes E, McCormack L, et al. The efficacy of vaginal laser and other energy-based treatments on genital symptoms in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(3):668-683.
138. Marin J, Greta L, dunet E. The results of new low dose fractional CO2 Laser – A prospective clinical study in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019 Jul 1;49.

139. Menopause: diagnosis and management NICE guideline [Internet]. 2015. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng23
140. 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*. 2018;25(1):21–8.
141. Cancer Institute N. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. 2017. Available from: <https://www.meddra.org/>
142. Caruso S, Cianci S, Fava V, Rapisarda AMC, Cutello S, Cianci A. Vaginal health of postmenopausal women on nutraceutical containing equol. *Menopause*. 2018 Apr 1;25(4):430–5.
143. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*. 2020;27(1):1–7.
144. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO₂ laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2016;23(10):810-814.
145. Arroyo C. Fractional CO₂ laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health*. 2017;9:491-497.
146. Marin J, Lipa G, Dunet E. The results of new low dose fractional CO₂ laser – A prospective clinical study in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Mar;49(3):101742.
147. Tovar-Huamani J, Mercado-Olivares F, Grandez-Urbina JA, Pichardo-Rodriguez R, Tovar-Huamani M, García-Perdomo H. Efficacy of fractional CO₂ laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in Latin-American population: First Peruvian experience. *Lasers Surg Med*. 2019;51(6):509-15.
148. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO₂-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016 Dec 1;94:131–6.
149. Takacs P, Sipos AG, Kozma B, Cunningham TD, Larson K, Lampé R, et al. The Effect of Vaginal Microablative Fractional CO₂ Laser Treatment on Vaginal Cytology. *Lasers Surg Med*. 2020;52(8).
150. 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 Mar 1;19(3):452–70.

151. Woźniak A, Woźniak S, Poleszak E, Kluz T, Zapała Ł, Woźniak A, et al. Efficacy of Fractional CO2 Laser Treatment for Genitourinary Syndrome of Menopause in Short-Term Evaluation—Preliminary Study. *Biomedicines*. 2023 May 1;11(5):1.304.
152. Athanasiou S, Pitsouni E, Antonopoulou S, Zacharakis D, Salvatore S, Falagas ME, et al. The effect of microablative fractional CO 2 laser on vaginal flora of postmenopausal women. *Climacteric*. 2016;19(5):512–8.
153. Filippini M, Luvero D, Salvatore S, Pieralli A, Montera R, Plotti F, et al. Efficacy of fractional CO2 laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: A multicenter study. *Menopause*. 2020;27(1):53-9.
154. 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;135(February):34–9.
155. Pagano T, Travaglino A, Raffone A, Vallone R, Buonfantino C, De Rosa P, et al. Fractional Microablative CO2 Laser-Related Histological Changes on Vulvar Tissue in Patients With Genitourinary Syndrome of Menopause. *Lasers Surg Med*. 2020;
156. Salvatore S, Ruffolo AF, Phillips C, Athanasiou S, Cardozo L, Serati M. Vaginal laser therapy for GSM/VVA: where we stand now—a review by the EUGA Working Group on Laser. *Climacteric*. 2023;26:336-52.

Artículo sometido a revisión por el editor.

Effects of a new mixed laser wavelength "10,600 nm" + "1,540 nm" on the genitourinary syndrome in postmenopausal women: a single-blind randomized parallel controlled trial

Juan Salinas-Peña^{1,*}, Sara Tameish^{2,*}, Carmen Guilarte-Calzada³, Rosa Solà-Alberich⁴, Pere Cavallé-Busquets⁵

^{1,2,3,4,5} Department of Obstetrics & Gynecology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Spain

³ Department of Pathology, Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

⁴ Department of Internal Medicine, Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Universitat Rovira i Virgili. Reus, Spain

Correspondence: Juan Salinas Peña. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Avinguda del Doctor Josep Laporte, 2, 43204 Reus, Tarragona, Spain.

E-mail address: juanraul.salinas@salutsantjoan.cat

* Both authors contributed equally to the work.

Abstract:

Background: *Genitourinary* syndrome of menopause (GSM) is a chronic and progressive condition. The longer life expectancy and the adverse effects or contraindications of hormonal therapy have generated interest in vaginal laser treatment. The non-ablative wavelength "1,540 nm" present in this mixed laser provides a greater hyperthermic effect at the depth of the vaginal mucosa that could reverse atrophic changes and allow for the reduction of CO2 laser power.

We employed a wavelength combination ("10,600 nm" and "1,540 nm") to evaluate its efficacy and safety using low-power 5 W CO2 on vaginal maturation value (VMV) and symptoms of the GSM.

Patients and methods: A randomized single-blind sham-controlled trial was conducted. 31 Postmenopausal women with VMV <50% were randomized into laser or sham intervention

groups, receiving three consecutive monthly treatments. VMV, vaginal pH, and GSM symptom severity were measured at 3- and 9-months post-intervention. Adverse events were assessed.

Results: 27 patients completed the study; 14 were randomly assigned to the laser arm and 13 to the sham arm. At three months, VMV significantly increased in the laser group ($44,5\% \pm 4,4$) compared to the sham group ($27,7\% \pm 6,3$) ($P = 0,033$), showing a significant improvement in PGI; at nine months, VMV in the laser group returned to baseline values, and VAS scores for dyspareunia decreased significantly in the laser group compared to the sham group ($P = 0,049$). While other GSM symptoms showed substantial improvements in the laser group compared to baseline, the differences did not attain statistical significance compared to the sham group.

Vaginal pH remained unchanged, and adverse effects were mild and similar to placebo.

Conclusion: The mixed wavelength laser increased VMV at three months and reduced dyspareunia at nine months. The treatment was well-tolerated, showing mild adverse effects and high patient satisfaction. Further research is warranted to verify long-term beneficial effects on VMV.

Keywords: Fractional vaginal rejuvenation, vaginal atrophy, Vaginal Maturation Value (VMV), hybrid laser, "1,540 nm" wavelength, non-ablative laser, CO laser.

Introduction

Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) is a chronic and progressive condition (1) that significantly impacts on physical, psychological, and sexual well-being (2,3), GSM can affect 70-84,2% of the female population, as reported in two European studies (4,5). GSM is due to the decline of estrogen levels during menopause or other medical conditions. Clinically, GSM

is characterized by vaginal dryness, dyspareunia, burning, itching, and urinary symptoms, among others.

Vaginal cytological atrophy, associated with GSM, can be assessed by determining the vaginal maturation value (VMV) (6). Both VMV and vaginal pH are objective measures to evaluate the impact of different therapies on vaginal atrophy (7).

Hormonal and non-hormonal treatments can improve GSM. Low-dose vaginal estrogens are considered the treatment of choice for moderate to severe symptoms when moisturizers fail (8). However, their adverse effects and contraindications require the exploration of non-hormonal therapeutic alternatives.

In the past years, laser technology has shown beneficial effects on vaginal atrophy (9). The commonly used lasers for GSM include the ablative CO2 wavelength ("10,600 nm") and the Er: YAG laser wavelength ("2940 nm") (10). These wavelengths have an affinity for intracellular water in the vagina but possess limited tissue depth penetration (11). Ablative lasers vaporize tissue microdots and are more effective and aggressive than non-ablative lasers. The non-ablative "1,540 nm" wavelength (Er. Glass) present in the mixed laser, creates micro-columns of thermal injury while preserving the surface layers, thereby reducing adverse effects and enhancing recovery. However, the efficacy remains somewhat limited (12).

The "1,540 nm" wavelength exhibits less affinity for water in the vagina, enabling tissue penetration beyond "1000 µm" and delivering energy to stimulate neocollagenesis and enhance elastin deposition at greater depths (13,14).

This mixed-wavelength laser combines the advantages of the "10,600 nm" (CO2) and the "1,540 nm" wavelengths (Er: Glass) in a single device. As a result, the addition of the deeper heating effect from the "1,540 nm" wavelength allows a reduction in both the ablation of

the vaginal mucosa and the power of the CO2 laser. Thus lowering the aggressiveness of the CO2 laser and the risk of adverse effects (15,16).

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of combined "10,600 nm" and "1,540 nm" laser therapy, using a reduced CO2 power of 5 W, on VMV and GSM symptoms in postmenopausal women refractory to first-line topical treatments.

Material and methods

We conducted a prospective randomized parallel single-blind sham-controlled trial at Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Spain, from May 2019 to August 2021. Individuals who attended the menopause clinic at Hospital Sant Joan de Reus, and its affiliated health centers, presenting GSM symptoms, were invited to participate in the study. Detailed information about the study was provided through an informational pamphlet, and participants provided signed informed consent on the first day of the study initiation prior to enrollment at the hospital.

Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines were followed. **Participants:** menopausal women up to 65 years old are diagnosed with spontaneous or iatrogenic menopause, according to the NICE guideline (NG23) (17).

1. Inclusion criteria: participants were required to have at least one symptom of the GSM, such as vaginal dryness, burning, itching, or dyspareunia, with a VMV <50%, and have failed first-line treatment. The VMV was obtained on the first day of the study at the menopausal hospital clinic's outpatient department. Patients who met the inclusion criteria were scheduled for randomization.

2. Exclusion criteria: VMV \geq 50%, hormone replacement therapy, previous use of topical estrogen, moisturizers, lubricants, or probiotics 3 months before enrollment, the impossibility

of introducing the laser device, previous pelvic radiotherapy, gynecologic or rectal cancer less than 5 years ago, breast cancer patients, insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) or non-dependent insulin poorly controlled, Body Mass Index (BMI) > 40 kg/m², women who present active or recurrent genital herpes.

Eligible participants were randomized by using the website, Randomization.com (<http://www.randomization.com>). Participant assignment to laser or sham intervention was at a ratio of 1:1. The leading investigator (J.S.P) was the only one to perform the procedures and to know the intervention allocation. Participants, cytologists (C.G.C), and the other investigators (S.T, R.P.C, P.C.B, R.S.A) were blinded to all clinical information.

Intervention.

The intervention consisted of one laser or sham treatment administered monthly for three consecutive months. The laser treatments were performed using the same settings. In the event of treatment intolerance, a protocol for reducing energy was implemented. The intervention was performed with mixed laser wavelengths "10,600 nm" – "1,540 nm" (Shelase, Youlaser MT, Quanta System S.p.A Via Acquedotto, 109, 21017 Samarate, Italy), and the laser intervention settings were as follows:

- a) The first pulse of "1,540 nm": at 8W (Watts) for 14 ms and 1 ms delay. b) The second pulse of "10,600 nm": at 5W for 3ms.
- c) Dot density: 150 dot/cm².
- d) Energy 127,0 mJ/dot.

The sham intervention followed the same procedure but with 0W power. Both interventions were performed without topical anesthesia.

- The procedure involved drying the vagina with a swab, followed by the gentle insertion of a vaginal probe emitting laser in a 360° pattern (two passes with a 30° rotation).
- Laser treatment of the vaginal introitus was omitted.
- To aid a vaginal recovery reepithelization, patients were instructed to apply a Melagyn® ovule Gynea, containing (aloe barbadensis oily extract, colloidal silica, lactic acid, potassium chloride, disodium edetate, poly(hexamethylene) biguanide hydrochloride (PHMB), semisynthetic glycerides and purified water) for three consecutive days after each intervention.

The primary outcomes assessed were the VMV at baseline, 3 and 9 months after the laser or sham intervention. Secondary outcomes included changes in vaginal pH and the evaluation of subjective symptoms.

Objective assessment measures for GSM:

1. **VMV:** a vaginal smear was obtained from the lateral vaginal wall using a cytobrush and placed in a liquid cytology PreservCyt solution. The sample was processed by ThinPrep5000 and analyzed by a certified cytopathologist. VMV was evaluated by determining the percentage of superficial, intermediate, and parabasal epithelial cells on the smear. The VMV was calculated using the formula $[(1 \times \% \text{superficial}) + (0,5 \times \% \text{intermediate}) + (0 \times \% \text{parabasal})]$ expresses as a percentage (18). VMV was categorized into 3 groups: values 0-49%, 50-64%, and 65-100%, representing absent/low, moderate, and high estrogenic effects on the vaginal epithelium, respectively.
2. **Vaginal pH:** was measured using color-fixed indicator sticks ranging from pH 0-14 (pH ≥ 5 indicated vaginal atrophy, pH < 5 indicated good estrogenization) (19).

Subjective assessment measures for GSM:

1. Visual Analogue Scale (VAS 0-10): each GSM symptom (vaginal dryness, itching, burning, dyspareunia, and dysuria) was assessed using a VAS ranging from 0 (absence of symptoms) to 10 (severe symptoms). Scores <4 indicated mild symptoms, scores ≥ 4 to <8 moderate symptoms, and ≥ 8 severe symptoms.
2. VAS for pain (0-10): pain experienced during the intervention was assessed using a VAS, with (0) indicating no pain, (1-3) mild pain, (4-6) moderate pain, and (7-9) severe pain.
3. Patient's Global Impression of Improvement Questionnaire (PGI): a Likert scale questionnaire was used to assess the patient's perception of improvement in GSM symptoms, ranging from 1 (very much worse) to 7 (very much better). A favorable response was considered if the rating indicated an improvement from better to very much better.
4. Patients' Global Satisfaction (PGS) with the treatment was evaluated with a Likert scale ranging from 1 (extremely satisfied) to 9 (slightly dissatisfied). A favorable response was considered from moderately satisfied to extremely satisfied.

Adverse events (AE) were assessed based on severity and resulting disability. AE were self-reported by patients and picked up at each visit and by phone call one week after treatments, at 3 and 9 months of follow-up.

AEs were classified according to Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 (20).

Eligible participants completed self-reported questionnaires, which were collected before each visit.

The study's primary outcomes included assessing the vaginal maturation value (VMV) at baseline and 3 and 9 months after the laser or sham intervention. The secondary outcomes included measuring changes in vaginal pH and evaluating subjective symptoms using the earlier questionnaires. Additionally, any adverse effects experienced by the participants were recorded throughout the study.

Ethics Statement

The present clinical trial was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and approved by the local Ethics Committee 2019 (Ref. CEIM: 047/2019). It was registered in the Clinical Trial Registry (NCT03956563) in Reus, Spain. Participants gave written informed consent and could withdraw from the study at any time.

Due to the COVID-19 pandemic, the study protocol was temporarily interrupted. An amendment was submitted to the local ethics committee and approved on May 28, 2020, Participants gave written informed consent and could withdraw from the study at any time.

Statistical analysis

In the present initial exploration, the final sample size in our study was 31 subjects. Accepting an alpha risk of 0,05 and a beta risk of less than 0,2 in a bilateral contrast, 14 subjects in each group are required to detect a difference equal to or greater than 9 units in the vaginal atrophy value. The estimated common standard deviation is 8 (21). A follow- up loss rate of 10% has been estimated.

The parametricity of the variables was examined, and logarithmic transformation of the variables was performed if required. ANOVA or Mann Whitney test, was used to assess differences between baseline characteristics among both Intervention groups. A General Linear Model assessed intra-intervention differences. An ANCOVA model adjusted by age was

applied to evaluate differences between interventions. The Chi-square test evaluated differences in Patient Global Impression of Improvement. Statistical significance was defined as a *P* value of $\leq 0,050$ for a 2-sided test. We performed analyses by using SPSS for Windows, version 21 (IBM corp., Armonk, NY, USA).

Results

Fifty-six women with GSM symptoms were screened for inclusion in the study. Twenty-five women did not meet the inclusion criteria. Therefore, thirty-one patients were randomized, but 4 were lost to follow-up. **Figure 1.** Consequently, twenty-seven participants completed the 3 and 9-month follow-up: 14 in the laser group and 13 in the sham group.

No significant differences were found among the groups at baseline, as shown in

Table 1.

After 3 months of the intervention, a significant increase in VMV was observed in the laser group (from $34,5 \pm 3,6$ to $44,5 \pm 4,4$), compared to the sham group (from $30,7 \pm 4,7$ to $27,7 \pm 6,3$), resulting a mean (95% CI) of 12,4% (1,1; 24); $p < 0,033$). Moreover, at 3 months, the improvement in VMV was observed in 12 out of 14 patients (85,7%) in the laser group, while only 4 out of 13 patients (30,8%) in the sham group. At 9 months, VMV values returned to similar levels as the baseline **Table 2.**

Vaginal pH did not show significant differences at any of the evaluated time points.

GSM symptoms showed a trend of improvement in the laser group, as described in **Table 3.**

The evaluation for dyspareunia was only possible in sexually active patients (22 out of 27). At 9 months, in the laser group, dyspareunia showed an improvement compared to the sham group ($p=0,050$).

In the intervention group, the first of the three treatments, the laser group reported mild but greater pain than the sham group ($p=0,029$). However, no differences in pain perception

between the groups were observed during the following two treatments.

At 3 months, the PGI questionnaire for GSM symptomatology showed that 100% of patients in the laser group rated their improvement as better, much better, or very much better, compared to 53,8% in the sham group ($p=0,483$).

Similarly, at 3 months, the PGS questionnaire was rated as extremely satisfied, very satisfied, or moderately satisfied by 85,8% of patients in the laser group, compared to 46,2% in the sham group, showing a significant trend ($p=0,068$). At 9 months, 43% of the laser group and 23% of the sham group reported satisfaction, reaching marginal significance ($p=0,051$)

Table 4.

All participants completed the study protocol successfully, and mild AE was observed in the laser group and the sham group.

Discussion

This prospective, single-blind, randomized, parallel placebo-controlled trial revealed a significant overall mean improvement of 12,4% in VMV at the 3-month follow-up following the mixed laser intervention. This increase in VMV is clinically relevant, as it coincides with a significant improvement in the PGI at 3 months and dyspareunia, especially noticeable at 9 months post-mixed laser intervention. Regarding the clinical significance, in the present initial exploration, an increase of at least 9 units is proposed as the effect of laser treatment from different atrophy degrees to improve vaginal maturation.

Participants demonstrated changes from baseline to VMV exceeding 50%, attaining a moderate (50-64%) estrogenic state in 57,1% of cases, as opposed to only 23,1% in the sham group. However, VMV returned to baseline levels at the 9-month follow-up. The effect on the VMV can be explained by the deep heat produced by the "1,540 nm"

wavelength, enabling a reduction in CO2 power from the commonly used range 20-40W 22 to 5W CO2 in our study. This leads to a less aggressive laser intervention for vaginal tissue.

According to our knowledge, there are few studies conducted with lasers on the objective evaluation of VA measured as VMV. Based on the results of a systematic review and meta-analysis on the effects of CO2 laser, the pooled mean differences for VMV scores were 30,4 (95% CI: 22,38, 38,55; P < 0,001; I2: 24%; n = 68) in GSM. However, most of the studies were non-randomized or conducted in a single center, with low or very low quality.

Those publications have a small number of patients evaluating VMV in CO2 laser treatment, and the results are controversial within the publications. Three studies have demonstrated a VMV improvement with CO2 laser from baseline (19,23,24). Still, two additional studies failed to establish the superiority of the laser treatment over estrogens (25,26), while other authors did not observe any significant laser change in VMV (27).

The observed decline in the beneficial effect of VMV at the 9-month follow-up in our study highlights the potential necessity for additional treatments between the 3rd and 9th months to sustain long-term effects.

Regarding vaginal pH, we couldn't demonstrate a significant difference between the two groups. Following CO2 laser treatment, some studies have reported a desirable decrease in vaginal pH <5 (28–30), while others have shown no significant reduction in pH (31). As expected, a placebo effect was present in our study, with no statistical improvement in the sham group, as reflected by the VAS scores for GSM symptoms compared to the laser group. However, at the 9-month, dyspareunia was significantly reduced in the laser group compared to the sham group.

Additionally, the laser treatment for GSM symptoms was evident as most patients in the laser group reported feeling "better," "much better," or "very much better" on the PGI and the PGS

questionnaires at the 3-month and 9-month follow-ups, although not significant compared to the sham group.

Previous studies using CO2 laser and VAS for GSM have shown conflicting results. While VAS scores did not find differences between groups (26,32) other reported VAS score improvements for various GSM symptoms (27,30,33–42).

In terms of pain, patients in both groups reported only mild pain during the intervention, mainly associated with the insertion of the vaginal probe into a previously dried, atrophic vagina. Still, there was no need to reduce the laser power to complete the treatment. The decreasing incidence of pain observed in subsequent treatments within the laser group could be attributed to an improvement in vaginal trophism.

AE were mostly mild, brief, and self-limiting. In the laser group, introitus irritation was notable despite omitting treatment in this area. This AE could be explained by the laser emission in the vagina reaching up to one centimeter of the vaginal introitus.

There were no statistically significant differences between both groups, and the laser treatment was well tolerated.

Our study has several strengths. Firstly, to our knowledge, this was the first randomized, parallel single-blind study with a mixed-wavelength laser specifically intended for women with GSM, demonstrating an increase in VMV with mild AE. Only one published study by Mezzana et al. investigated the same mixed laser evaluating female sexual function and urinary incontinence (43). The results reported significant improvement in the Female Sexual Function Index, total score, sexual life satisfaction, and reduction of urinary incontinence, with minimal adverse effects. However, Mezzana did not assess the VMV. Secondly, the comparable pain reported by participants in both the laser and sham groups ensured that the treatment could be administered without compromising the blinding of the study. This finding also highlights

the excellent tolerability of this mixed laser technology, even in individuals with severe vaginal atrophy.

Thirdly, using objective variables, such as VMV, effectively demonstrated the efficacy of the mixed laser in addressing GSM. Fourthly, all questionnaires (VAS scores, PGI, and PGS) employed in the study were validated and completed independently by patients, mitigating potential investigator influence.

Nevertheless, we acknowledge the limitations of our study. Firstly, the sample size is small and could be a risk for a type II error; this is perhaps limited to obtaining more statistical significance in all evaluated parameters.

Secondly, an inherent limitation arises from the omission of treatment for vaginal introitus. This decision was made due to concerns about potential discomfort and unmasking of the blind, as the sensitive nature of the vagina may react adversely to heat without anesthesia. Consequently, omitting the treatment of the vaginal introitus might have influenced the outcomes of vaginal itching and limited improvements in dyspareunia.

Fourth, the study coincided with the outbreak of the COVID pandemic, and we are unaware of the potential psychological and physical effects it may have had on the group of patients under study and how it could have influenced the final outcome.

Conclusion

Our study observed that at 3 months, the mixed laser treatment, combining ablative "10,600 nm" and non-ablative "1,540 nm" wavelengths with low-power 5W CO₂, improved VMV compared to the sham group.

Furthermore, after 9 months, dyspareunia significantly decreased in the laser group compared to the sham group. The laser procedure was well-tolerated, with mild adverse

effects similar to those observed in the sham group. The characteristics of this laser device make it an effective and safe option for the short-term treatment of GSM, whereas the laser's long-term effects remain uncertain.

Further studies with an extended larger sample size, and follow-up period are warranted to evaluate the long-term efficacy and side effects of the mixed "10,600 nm"+ "1,540 nm" laser for vaginal treatment of GSM.

Acknowledgments

We thank Maribel Covas (NUPROASH.B) for assisting with the statistical analysis, evaluating the appropriateness of the methodology, and confirming the quality assessments.

Núria Cueva del Pino, nursing assistant for the care of patients and medical staff during the Covid-19 pandemic.

Meritxell Torres Secretary of the Comitè Ètic d'Investigació amb Medicaments (CEIm- IISPV) for her unconditional help.

QUANTA System Spa, Italy, for financing our project and its publication.

Disclosure

Juan Salinas Peña has had financial relations (expert testimonies and lectures) with QUANTA SYSTEM. The other authors report no potential conflicts of interest.

References

1. Portman, D. J. *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* (2014) doi:10.1097/gme.0000000000000329.
2. Sturdee, D. W. & Panay, N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 509–522 Preprint at <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.522875> (2010).
3. Shifren, J. L. *et al.* Women's experience of vulvovaginal symptoms associated with menopause. *Menopause* **26**, 341–349 (2019).
4. Moral, E. *et al.* Genitourinary syndrome of menopause . Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women . The GENISSE study. *Climacteric* **21**, 167–173 (2018).
5. Palma, F., Volpe, A., Villa, P. & Cagnacci, A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* **83**, 40–44 (2016).
6. Van Der Laak, J. A. W. M. *et al.* Development and validation of a computerized cytomorphometric method to assess the maturation of vaginal epithelial cells. *Cytometry* **35**, 196–202 (1999).
7. Caillouette, J. C., Sharp, C. F. J., Zimmerman, G. J. & Roy, S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* **176**, 1270–1277 (1997).
8. Faubion, S. S. *et al.* The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* **29**, 767–794 (2022).
9. Gaspar, A., Addamo, G. & Brandi, H. *Vaginal Fractional CO 2 Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation. The American Journal of Cosmetic Surgery* vol. 28 (2011).
10. Karcher, C. & Sadick, N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. *Int J Womens Dermatol* **2**, 85–88 (2016).
11. Geronemus, R. G. Fractional photothermolysis: Current and future applications. *Lasers Surg Med* **38**, 169–176 (2006).
12. Angelo-Khattar, M. Non-ablative Lasers for Photorejuvenation. 1–16 (2017) doi:10.1007/978-3-319-20251-8_5-2.
13. Elsaie, M. L., Ibrahim, S. M. & Saudi, W. Ablative fractional 10600 nm carbon dioxide laser versus non-ablative fractional 1540 nm erbium-glass laser in Egyptian post-acne scar patients. *J Lasers Med Sci* **9**, 32–35 (2018).
14. De Angelis, F., Kolesnikova, L., Renato, F. & Liguori, G. Fractional nonablative 1540-nm laser treatment of striae distensae in Fitzpatrick skin types II to IV: Clinical and histological results. *Aesthet Surg J* **31**, 411–419 (2011).
15. Gordon, C., Bell, S., Hauser, H. & Krychman, M. L. A Case Series of Patient Complications Following Vaginal Laser Treatment for Atrophy [17M]. *Obstetrics & Gynecology* **133**, (2019).
16. Belletti, S. *et al.* Laser Impacts on Skin Rejuvenation: The Use of a Synergistic Emission of CO2 and 1540 nm Wavelengths. *Medicina (Kaunas)* **59**, 1857 (2023).
17. *Menopause: Diagnosis and Management NICE Guideline.* www.nice.org.uk/guidance/ng23 (2015).
18. Weber, M., Limpens, J. & Roovers, J. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* **26**, (2014).
19. Cruz, V. L. *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO 2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause* **25**, 21–28 (2018).
20. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. *Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP)* 155 (2017).

21. Caruso, S. *et al.* Vaginal health of postmenopausal women on nutraceutical containing equol. *Menopause* **25**, 430–435 (2018).
22. Photiou, L., Lin, M. J., Dubin, D. P., Lenskaya, V. & Khorasani, H. Review of non-invasive vulvovaginal rejuvenation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* vol. 34 716–726 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jdv.16066> (2020).
23. Pitsouni, E. *et al.* CO2-laser therapy in women with severe symptoms of vaginal atrophy: a pilot histopathological study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **211**, 201 (2017).
24. Politano, C. A., Costa-Paiva, L., Aguiar, L. B., MacHado, H. C. & Baccaro, L. F. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: A randomized clinical trial. *Menopause* **26**, (2019).
25. Dutra, P. F. S. P. *et al.* Comparison of topical fractional CO2 laser and vaginal estrogen for the treatment of genitourinary syndrome in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Menopause* **28**, 756–763 (2021).
26. Paraiso, M. F. R. *et al.* A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause* **27**, 1–7 (2020).
27. Takacs, P. *et al.* The Effect of Vaginal Microablative Fractional CO2 Laser Treatment on Vaginal Cytology. *Lasers Surg Med* **52**, (2020).
28. Angioli, R. *et al.* Effectiveness of CO2 laser on urogenital syndrome in women with a previous gynecological neoplasia: A multicentric study. *International Journal of Gynecological Cancer* (2020) doi:10.1136/ijgc-2019-001028.
29. Filippini, M. *et al.* Efficacy of fractional CO2 laser treatment in postmenopausal women with genitourinary syndrome: A multicenter study. *Menopause* **27**, (2020).
30. Tovar-Huamani, J. *et al.* Efficacy of fractional CO2 laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause in Latin-American Population: First Peruvian experience. *Lasers Surg Med* **51**, (2019).
31. Sokol, E. R. & Karram, M. M. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause* **23**, (2016).
32. Cruff, J. & Khandwala, S. A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Sex Med* **18**, (2021).
33. Salvatore, S. *et al.* CO2 laser and the genitourinary syndrome of menopause: a randomized sham-controlled trial. *Climacteric* **24**, 187–193 (2021).
34. Ruanphoo, P. & Bunyavejchevin, S. Treatment for vaginal atrophy using microablative fractional CO2 laser: a randomized double-blinded sham-controlled trial. *Menopause* **27**, (2020).
35. Di Donato, V. *et al.* Safety evaluation of fractional CO2 laser treatment in post-menopausal women with vaginal atrophy: A prospective observational study. *Maturitas* **135**, 34–39 (2020).
36. Li, J. *et al.* The Fractional CO2 Laser for the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Lasers Surg Med* (2020) doi:10.1002/lsm.23346.
37. Pagano, T. *et al.* Fractional Microablative CO2 Laser-Related Histological Changes on Vulvar Tissue in Patients With Genitourinary Syndrome of Menopause. *Lasers Surg Med* (2020) doi:10.1002/lsm.23311.
38. Eder, S. E. Early effect of fractional CO2 laser treatment in post-menopausal women with vaginal atrophy. *Laser Ther* **27**, (2018).
39. Athanasiou, S., Pitsouni, E., Falagas, M. E., Salvatore, S. & Grigoriadis, T. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser sessions? *Maturitas* **104**, 24–28 (2017).

40. Arroyo, C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health* **9**, (2017).
41. Sokol, E. R. & Karram, M. M. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause* **24**, (2017).
42. Perino, A. *et al.* Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality using thermo-ablative fractional CO2 laser. *Maturitas* **80**, 296–301 (2015).
43. Mezzana, P. "Two wavelengths endovaginal laser system": Clinical evaluation of a new device for mild SUI and vaginal atrophy treatment. *Dermatol Ther* **33**, (2020).

APPENDIX.

Table 1. Baseline Characteristics of Participants.

	Laser group (n =14)	Sham group (n =13)	P
Age, y	57,6 ± 4,25	58,3 ± 4.13	0,653
Age of menopause, y	48,5 ± 6,10	50,5 ± 3,97	0,317
Weight, kg	69,5 ± 9,36	65,8 ± 8,60	0,292
Body mass index, kg/m ²	26,8 ± 3,83	25,1 ± 3,06	0,219
Vaginal Maturation Value, %	34,5 ± 13,6	30,7 ± 16,9	0,529
Vaginal pH,U	6,29 ± 0,61	6,69 ± 0,48	0,067
Visual Analogue Scale (VAS)			
Dryness	6,00 ± 3,21	6,00 ± 2,34	1,00
Itching ^a	3,0 (0,97-5,5)	3,0 (0,00-6,0)	0,470
Dyspareunia ^b	7,69 ± 1,97	6,75 ± 2,80	0,338
Dysuria ^a	4,5 (0,75-7,0)	2,0 (0,50-5,5)	0,583
Burning	4,86 ± 3,48	4,69 ± 3,09	0,898

Data expressed as mean ± standard deviation, ^a median (25th-75th percentiles). VAS, Visual Analogue Scale.
 P for ANOVA or Mann Whitney test. Significant results in **bold** and borderline ones

Table 2. Vaginal Maturation Value (VMV) at baseline and after 3 and 9 months of Interventions for all populations (n=27).

Variable	Intervention								Change between interventions Laser group versus Sham group			
	Laser group (n=14)				Sham group (n=13)				At 3 months	P	At 9months	P
	Baseline	3 months	9months	P for trend	Baseline	3 months	9 months	P for trend				
VMV, %	34,5 ± 3,6	44,5 ± 4,4[‡]	29,3 ± 6,4 [¥]	0,002^b	30,7 ± 4,7	27,7 ± 6,3	31,6 ± 7,5	0,877	12,4 (1,1;24)	0,033	-8,94 (-27;9,3)	0,333
% of patients with VMV improvement		85,7 12 from 14	42,9 6 from 14			30,8 4 from 13	53,8 7 from 13		54,9	0,004	-7,97	0,691
% of patients with VMV improvement to moderate estrogenic state		57,1 8 from 14	28,6 4 from 14			23,1 3 from 13	30,8 4 from 13		34,0	0,072	-2,2	0,901

Data expressed as mean ± standard error, or mean (95% Confidence Interval, CI). Inter-intervention changes by ANCOVA Model adjusted by age for VMV, and chi-square test for % of patients with improvement. Trend along months by General Linear Model: * P <0,05, ‡ P <0,005 versus its baseline, ¥ P <0,05 versus 3 months; b, linear trend; c, quadratic trend. Significant differences are depicted in **bold** and borderline ones in *italic bold*.

Table 3. Changes in Visual Analogue Scale (VAS) throughout the Study for all population (n=27)

Variable	Intervention phase				Follow-up phase				Change between interventions Laser group versus Sham group			
	Baseline	Post-T1	Post-T2	P for trend	3 months	P for trend	9 months	P for trend	At Post-T1	At Post-T2	At 3 months	At 9 months
Vaginal dryness												
Laser group (n=14)	6.00 ± 0.85	5.64 ± 0.71	4.36 ± 0.67	0.126	3.43 ± 0.69*	0.020^a	4.43 ± 0.91	0.021^a				
Sham group (n=13)	6.00 ± 0.65	6.23 ± 0.73	5.00 ± 0.83 ^a	0.282	4.50 ± 1.04	0.051^a	5.83 ± 0.70	0.253	-0.590 (-2.6; 1.6) P=0.586	-0.423 (-3.3; 2.5) P= 0.768	-0.680 (-3.6;2.2) P=0.634	-0.884 (-3.7;1.9) P=0.524
Vaginal itching												
Laser group (n=14)	3.49 ± 0.70	3.36 ± 0.52	2.64 ± 0.63	0.329	2.57 ± 0.78	0.314	1.21 ± 0.50[†]	0.008^a				
Sham group (n=13)	3.38 ± 0.87	2.69 ± 0.79	2.75 ± 0.73 ^a	0.466	2.25 ± 0.74	0.246	2.50 ± 0.53	0.219	0.644 (-0.96; 2.2) P=0.414	-3.03 (-2.7;2.1) P= 0.801	0.401 (-2.2;3.0) P=0.757	-1.28 (-3.1;0.86) P=0.254
Dyspareunia												
Laser group (n=10)	7.80 ± 0.71	6.5 ± 0.98*	5.60 ± 0.86[†]	0.003^a	4.50 ± 0.91[†]	0.001^a	5.40 ± 1.10[†]	0.007^a				
Sham group (n=12)	6.75 ± 0.81	6.25 ± 1.09	5.50 ± 1.02	0.221	5.18 ± 1.15	0.148	5.45 ± 1.00	0.127	-0.600 (-4.3; 1.2) P=0.487	-1.67 (4.3;0.95) P=0.199	-2.20 (-4.5;0.86) P=0.058	-2.59 (-4.6;-0.004) P=0.049
Dysuria												
Laser group (n=14)	3.86 ± 0.73	2.71 ± 0.63	2.00 ± 0.60*	0.029^a	1.79 ± 0.57	0.021^a	0.79 ± 0.45[‡]	0.001^a				
Sham group (n=13)	3.15 ± 0.77	2.00 ± 0.59	3.00 ± 0.80 ^a	0.172	1.61 ± 0.57	0.220	1.00 ± 0.44[†]	0.008^a	-0.045 (-2.0; 1.9) P. =0.963	-1.58 (-4.6; 1.4) P=0.283	-0.604 (-3.2; 1.9) P=0.630	-0.815 (-2.8; 1.2) P=0.406
Vaginal burning												
Laser group (n=14)	4.86 ± 0.93	3.50 ± 0.71*	3.15 ± 0.67*	0.038^a	2.36 ± 0.63*	0.017^a	2.08 ± 0.73[†]	0.004^a				
Sham group (n=13)	4.69 ± 0.86	4.69 ± 0.82	4.25 ± 0.85	0.508	3.54 ± 0.82	0.227	2.92 ± 0.67*	0.015^a	-1.32 (-3.4; 0.78) P=0.207	-1.02 (-4.1; 2.0) P=0.497	-1.27 (-4.0; 1.5) P=0.353	-0.856 (-3.0; 1.3) P=0.417

Post-T1, after treatment 1 (Day 31); Post-T2, after treatment 2 (Day 61). VAS, Visual Analogue Scale: 0-10. Data expressed as mean ± standard error or mean (95% Confidence Interval, CI). Intra-intervention changes are analyzed by a General Linear Model. P for trend from baseline, ^a linear trend. * P < 0.05, [†] P < 0.01, [‡] P < 0.001 versus baseline. Inter-treatment changes were analyzed by an ANCOVA Model adjusted by age. Significant results in bold and borderline ones (P < 0.7) in italic bold. |

Table 4. Patient Global Impression of Improvement and Global satisfaction with the treatment

Variable	At 3 months of intervention			At 9 months of intervention		
	Laser group	Sham group	P	Laser group	Sham group	P
	(n =14)	(n =13)		(n =14)	(n=13)	
<i>PGI for genitourinary syndrome</i>	0.030			0.483		
<i>symptomatology, n (%)</i>						
Very much worse	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Much worse	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Worse	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Equal	0 (0%)	6 (46.2%)		4 (28.6)	6 (46.2)	
Better	7 (50.0)	3 (23.0)		6 (42.9)	5 (38.5)	
Much better	6 (42.9)	4 (30.8)		2 (14.3)	0 (0%)	
Very much better	1 (7.1)	0 (0%)		2 (14.3)	2 (15.3)	
<i>Global satisfaction with the treatment</i>	Global			Global		
<i>for vulvo-vaginal symptoms, n (%)</i>	0.078			0.127		
Extremely satisfied	0 (0%)	1 (7.7)		0 (0%)	0 (0%)	
Very satisfied	5 (35.8)	4 (30.8)		1 (7.1)	3 (23.0)	
Moderately satisfied	7 (50)	1 (7.7)	Satisfied	5 (35.9)	0 (0%)	Satisfied
Slightly satisfied	1 (7.1)	4 (30.8)	0.068	3 (21.4)	1 (7.7)	0.051
Neither satisfied not dissatisfied	1 (7.1)	3 (23.0)		3 (21.4)	7 (53.9)	
Somewhat dissatisfied	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Moderately dissatisfied	0 (0%)	0 (0%)		1 (7.1)	1 (7.7)	
Very dissatisfied	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
Extremely dissatisfied	0 (0%)	0 (0%)		1 (7.1)	1 (7.7)	

Data expressed as mean \pm standard deviation. PGI, patient global impression of improvement, evaluation using a Likert scale. P by X² P for differences between 3 and 9 months at the same intervention. Student's t-test for related samples test.



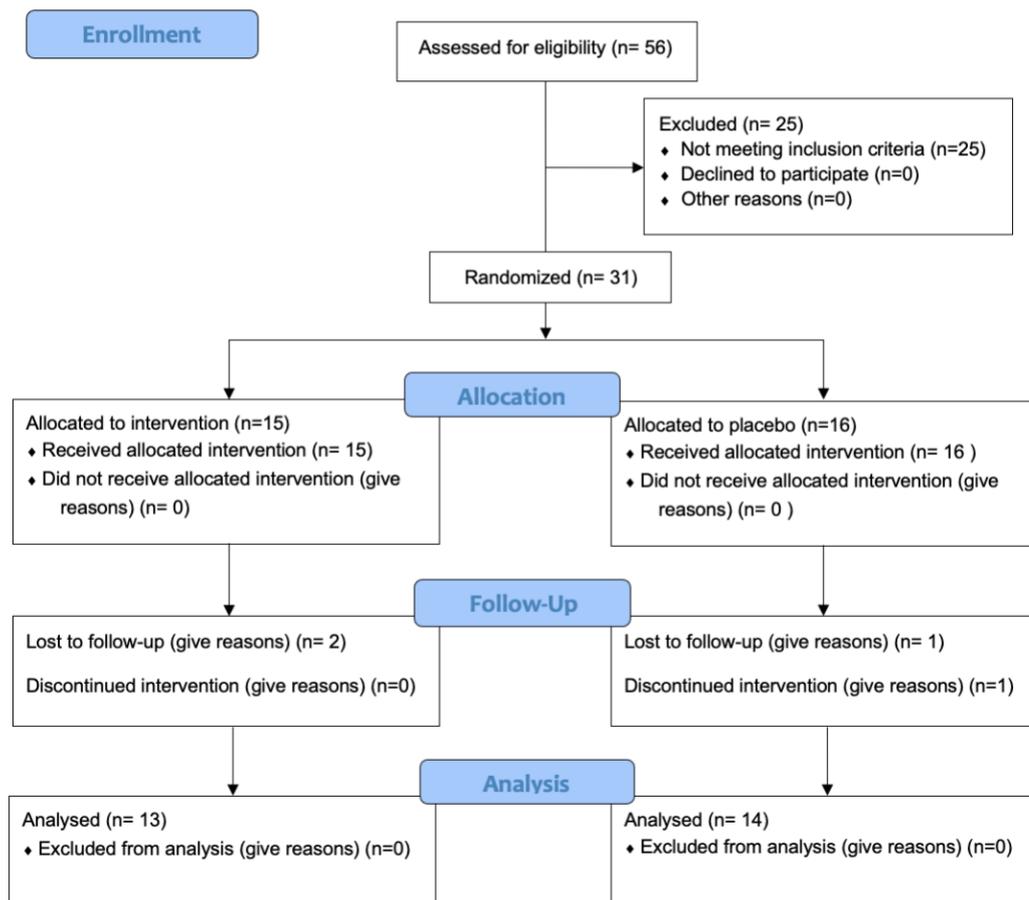
CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1-2
Introduction			
	2a	Scientific background and explanation of rationale.	3-4
	2b	Specific objectives or hypotheses	4
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	4-5
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	9
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	5
	4b	Settings and locations where the data were collected	4-5
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	6
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	7-8
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	9
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
Randomisation: Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	5
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	5
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	5
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	5

Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	5
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	9
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	Figure 1 (pg 9)
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Figure 1 (page 9)
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	4
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Table 1 (page 10)
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	Table 2 Table 3 Page 10
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	11, 13
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	14
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	11-12
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	12-14
Other information			
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	University Hospital Sant Joan de Reus, Spain
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	15



CONSORT 2010 Flow Diagram



Reus, Noviembre 2024



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI