

## **Modificaciones histológicas relacionadas con el láser de CO<sub>2</sub> fraccionado en el síndrome genitourinario de la menopausia**

### **Histological Changes Related to Fractional CO<sub>2</sub> Laser in Genitourinary Syndrome of Menopause**

Zenia Batista Castro<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8083-2805>

Virginia Benítez Roig<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1890-2673>

<sup>1</sup>Universidad Técnica de Ambato, Tungurahua, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital Helicópteros Sanitarios de Marbella. Málaga, España.

\* Autor para la correspondencia: [zeniabatista@uta.edu.ec](mailto:zeniabatista@uta.edu.ec)

#### **RESUMEN**

**Introducción:** El síndrome genitourinario de la menopausia es una condición hipoestrogénica con implicaciones genitales, urológicas y sexuales que afecta a más del 50 % de las mujeres posmenopáusicas. La terapia con láser de CO<sub>2</sub> fraccionado ha ganado interés como una opción no hormonal, factible, segura y eficaz para reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida y la función sexual.

**Objetivo:** Argumentar las modificaciones histológicas asociadas con el tratamiento con el láser de CO<sub>2</sub> fraccionado en el síndrome genitourinario de la menopausia.

**Métodos:** Se realizó una revisión de 255 artículos publicados en revistas científicas indexadas en PubMed, Cochrane y Scopus del 1 de enero de 2011 al 30 de noviembre de 2020, escritos en idioma inglés y relacionados con el área de ginecología. Se excluyeron aquellos que no incluían estudios histológicos, con modalidades terapéuticas diferentes al láser de CO<sub>2</sub> fraccionado, patologías distintas del síndrome genitourinario de la menopausia y pacientes sobrevivientes de cáncer de mama. Solo 10 publicaciones cumplieron con los criterios de inclusión. Los trabajos con nivel de evidencia IIB y III, fueron los de mayor frecuencia.

**Conclusiones:** La restauración del epitelio estratificado plano, con un importante grado de maduración y descamación de células ricas en glucógeno, la remodelación de la lámina propia con papilas nuevas y mayores y abundantes vasos sanguíneos, y el restablecimiento del microambiente vaginal con aumento en las concentraciones de *Lactobacillus* y disminución concomitante del pH, fueron los cambios histológicos asociados al tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> fraccionado en el síndrome genitourinario de la menopausia.

**Palabras clave:** síndrome genitourinario de la menopausia; láser de CO<sub>2</sub> fraccionado; atrofia vulvovaginal; histología.

## ABSTRACT

**Introduction:** The genitourinary syndrome of menopause is a hypoestrogenic condition with genital, urological and sexual implications that affects more than 50% of postmenopausal women. Fractionated CO<sub>2</sub> laser therapy has gained interest as a feasible, safe and effective non-hormonal option to reduce symptoms and improve quality of life and sexual function.

**Objective:** To discuss the histological changes associated with fractional CO<sub>2</sub> laser treatment in the genitourinary syndrome of menopause.

**Methods:** A review was carried out of 255 articles published in scientific journals indexed in PubMed, Cochrane and Scopus from January 1, 2011 to November 30, 2020, written in English and related to the area of gynecology. The study excepted those that did not include histological studies, with therapeutic modalities other than fractionated CO<sub>2</sub> laser, pathologies other than the genitourinary syndrome of menopause, and survivors of breast cancer. Only ten publications met the inclusion criteria. The papers with level of evidence IIB and III, were the most frequent.

**Conclusions:** Histological changes associated with fractional CO<sub>2</sub> laser treatment in genitourinary syndrome of menopause were restoration of the flat stratified epithelium with significant degree of maturation and desquamation of glycogen-rich cells, remodeling of the lamina propria with new and larger papillae and abundant blood vessels, and the restoration of the vaginal microenvironment with increase in *Lactobacillus* concentrations and concomitant Ph decrease.

**Keywords:** genitourinary syndrome of menopause; fractional CO<sub>2</sub> laser; vulvovaginal atrophy; histology.

Recibido: 05/12/2021

Aceptado: 15/02/2022

## Introducción

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), incluye una constelación de síntomas relacionados con la pérdida de estrógeno en la transición a la menopausia. La menopausia es el cese permanente de la menstruación, que se asocia con una disminución en los niveles de hormonas sexuales circulantes que coincide con la pérdida de la actividad ovárica.<sup>(1,2,3,4)</sup>

Los síntomas asociados con la menopausia se pueden clasificar en dos grupos: vasomotores y vaginales. Los síntomas del SGM afectan la vagina, la vulva y los tejidos urológicos. Entre los síntomas vaginales se incluyen la reducción del diámetro, elasticidad del introito y del canal vaginal interno, adelgazamiento de los tejidos vaginales, y pérdida de la lubricación natural, que a menudo conduce a los efectos secundarios de sequedad, prurito, irritación, dispareunia, disfunción sexual y disuria, que se asocian con frecuencia a problemas cutáneos en los genitales externos.<sup>(2,5,6,7)</sup> Además, los genitales femeninos pueden distenderse con el tiempo (síndrome de relajación vaginal), lo que genera preocupaciones estéticas para muchas mujeres y, con frecuencia, provoca incontinencia urinaria de esfuerzo, hematuria, infecciones urinarias recurrentes y disminución de la sensibilidad durante el coito.<sup>(1,2,3)</sup> Todos estos síntomas pueden interferir con la función sexual, y la calidad de vida se ve afectada en un 30 – 50 % de este grupo poblacional.<sup>(4,5,6)</sup>

Los cambios histológicos se observan fundamentalmente en la pared vaginal, que se vuelve delgada, con una reducción importante del flujo sanguíneo, y se modifica la calidad y cantidad de las secreciones vaginales, además de la pérdida de fibras elásticas y colágeno. La superficie epitelial se vuelve pálida con pérdida de rugosidad, más friable con petequias, y puede ocurrir irritación y sangrado después de un traumatismo mínimo.<sup>(8)</sup>

El SGM afecta al 50 - 70 % de las mujeres en transición a la menopausia. Aunque los síntomas pueden tener un impacto negativo significativo en la función sexual y la calidad de vida, se calcula que tan sólo una de cada 5 mujeres afectadas por el SGM acude al médico en busca de ayuda profesional, debido a motivos culturales, religiosos, o por la

angustia y la vergüenza del tema a tratar, lo que constituye una problemática subestimada.<sup>(2,3,7,9)</sup>

La terapia con láser se ha introducido como una opción no hormonal para el tratamiento del SGM. Esta terapia estimula la reparación de tejidos y restaura la función vaginal normal. Los dos tipos de láseres que se han investigado más a fondo para el tratamiento del SGM son el láser de dióxido de carbono fraccionado (láser-CO<sub>2</sub>F) y el de Er: YAG. El láser-CO<sub>2</sub>F se considera actualmente el estándar de oro en cirugía dermatológica para el tratamiento de lesiones cutáneas y mucosas como las que se manifiestan en el SGM.<sup>(10,11,12)</sup>

Numerosos estudios demuestran que el uso del láser-CO<sub>2</sub>F en pacientes con SGM es factible, seguro y eficaz para reducir la gravedad de los síntomas y mejorar la calidad de vida y la función sexual de la paciente. Esta terapia induciría una remodelación del tejido conjuntivo vaginal sin dañar el tejido circundante. Sin embargo, es limitada la evidencia que sugiere que la irradiación vaginal con láser tiene diferentes efectos histológicos sobre las capas de la mucosa vaginal. La profundidad de penetración, la duración de la respuesta celular y los mecanismos de acción subyacentes exactos permanecen en su mayoría sin aclarar.<sup>(13)</sup>

El objetivo del presente trabajo se centró en el estudio de las modificaciones histológicas asociadas al tratamiento con el láser de CO<sub>2</sub> fraccionado en el síndrome genitourinario de la menopausia.

## Métodos

La revisión bibliográfica se hizo a partir del análisis crítico que se realizó al comparar los hallazgos histológicos del caso clínico con la de los artículos seleccionados en las bases de datos Cochrane, Pubmed y Scopus, que abordaron los cambios histológicos relacionados al uso de la terapia láser- CO<sub>2</sub>F en el SGM y cumplieron con la combinación de las palabras clave en búsquedas avanzadas. Al mismo tiempo, se aplicaron los filtros de año, tipo de publicación, idioma, área de estudio y patología de estudio. Se encontraron 255 artículos (Cochrane 34, Pubmed 93 y Scopus 128) de los cuales se descartaron un total de 245 trabajos que no cumplieron con los criterios de inclusión. Fueron seleccionados para su análisis final 10 trabajos, de ellos, solo tres correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados, y no aleatorizados con un nivel

de evidencia I y II con grado de recomendación A y B, y siete a estudios prospectivos observacionales de casos no aleatorizados, tipo III.

## Análisis y síntesis de la información

Los artículos incluidos en la revisión bibliográfica reportaron los siguientes cambios morfológicos asociados al láser-CO<sub>2</sub>F en el SGM: la remodelación de la lámina propia y la capa epitelial a través de diversos mecanismos: estimulación de los procesos de replicación celular, lo que conduce a engrosamiento del epitelio, con maduración de las células epiteliales y descamación en la superficie epitelial como en la premenopausia; activación de los procesos de neocolagénesis, con retorno de las fibras de colágeno a disposición trabecular y estimulación de la formación de papilas que marca el epitelio con vasos pequeños recién formados y extendidos (neoangiogénesis); restauración del microambiente vaginal debido al aumento en las concentraciones de *Lactobacillus* y disminución concomitante del pH, lo que conduce a la protección de las mujeres posmenopáusicas de infecciones e inflamación vaginales y posiblemente de infecciones urinarias.

Los hallazgos microscópicos reportados por los diferentes autores apoyan fuertemente una reactivación metabólica de los componentes conectivos de la mucosa vaginal debido a un efecto directo de foto biomodulación con remodelación del colágeno después de la aplicación de foto termólisis no ablativa con láser fraccionado.

La neocolagenesis y restauración de la arquitectura trabecular del colágeno es la base propuesta para la AVV con el tratamiento con láser-CO<sub>2</sub>F.

Los cambios epiteliales inducidos por el tratamiento con láser, y la diferenciación de células renovadas con síntesis, almacenamiento y secreción de glucógeno, son la consecuencia de la síntesis de citocinas y factores de crecimiento en el tejido conectivo que estimulan la renovación de su estructura y funcionalidad. Esto se logra mediante una restauración completa del tejido conectivo, tanto de las fibras (principalmente colágeno) como de la sustancia fundamental, ricas en moléculas altamente hidrofílicas. De esta forma, se mejora la hidratación y permeabilidad de la matriz extracelular, permitiendo una alta tasa de tráfico molecular tanto en el interior del tejido conectivo como entre los vasos recién formados y el epitelio, con restauración de funciones epiteliales relacionadas (proliferación, diferenciación con una renovada capacidad de síntesis de glucógeno y descamación).<sup>(16)</sup>

El láser-CO<sub>2</sub>F produce un efecto fototérmico que es capaz de inducir una respuesta de choque térmico (HSR) que se caracterizan por la producción de las proteínas de *shock* térmico (HSP), subtipos 43, 47 y 70 (subtipos de proteínas acompañantes del colágeno, que se sobreexpresan después de la irradiación láser), desempeñan un papel en la renovación del colágeno y la interleucina-1 $\beta$  primaria, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  y la citocina profibrótica TGF- $\beta$ 1 que intervienen en los mecanismos de renovación tisular y que aparentemente también ocurre de la misma manera en la mucosa vaginal.<sup>(17)</sup> En la mayoría de los casos revisados, cuando la difusión de calor tiene lugar dentro del tejido irradiado, se crea una zona calentada suprafisiológica alrededor del impacto y la zona desnaturalizada, y se induce una HSR.<sup>(13,18,19,20,21)</sup>

Las características ultraestructurales de los fibroblastos después del tratamiento con láser-CO<sub>2</sub>F de la mucosa vaginal atrófica también sugieren una participación directa en la restauración / renovación de la sustancia fundamental. Una correcta composición química de la sustancia fundamental garantiza la corrección del empaquetamiento de la molécula de tropocolágeno (fibrilogénesis) del que dependen las propiedades mecánicas específicas del colágeno.

### **Modificaciones histológicas en la vagina secundarias a la terapia con láser-CO<sub>2</sub>F en el síndrome genitourinario de la menopausia**

Diferentes estudios en los que se han realizado análisis comparativos microscópicos y ultraestructurales de biopsias recolectadas antes versus después del tratamiento con láser-CO<sub>2</sub>F, demuestran la recuperación de todas las estructuras mucosas, lo que sugiere la restauración del funcionamiento fisiológico completo, tanto en los compartimentos epitelial como del tejido conectivo, lo que da como resultado, mejora en la elasticidad vaginal, el pH, la secreción, la integridad de la mucosa y la humedad, lo que reduce la sequedad vaginal, la laxitud vaginal, dispareunia, picazón, ardor y disuria, proporcionando un aumento en la gratificación sexual.<sup>(5,11,22,21,22,23,24,25,26)</sup>

#### **Cambios en el epitelio vaginal**

Algunos estudios refieren que tras el tratamiento con láser-CO<sub>2</sub>F, la estructura epitelial se restaura por completo, debido a procesos proliferativos y de diferenciación de las células epiteliales de nueva actividad, con engrosamiento y descamación. El epitelio escamoso estratificado postratamiento se vuelve más grueso y está compuesto por 20 - 40 capas de células que proporcionan células para la diferenciación y el desprendimiento

superficial, aumenta la proporción de células parabasales, intermedias y superficiales que muestran un efecto estrogénico.<sup>(27)</sup> Las células de la capa basal aparecen muy juntas como en el epitelio estratificado que se renueva continuamente. Las células de la capa intermedia aparecen agrandadas, con el núcleo rodeado por un citoplasma ancho. En la capa más superficial, se pueden observar muchas células anchas que se desprenden de la superficie epitelial hacia la luz vaginal. Con métodos histoquímicos como la tinción con PAS se detectan grandes cantidades de glucógeno en el citoplasma de las células epiteliales de las capas intermedia y superficial, y dentro de las numerosas células exfoliantes de la capa más superficial.<sup>(6,16,18,21,28)</sup>

### **Cambios en la citología y flora vaginal**

Varios trabajos reportan que con el tratamiento con láser-CO<sub>2</sub>F en mujeres posmenopáusicas con SGM se observan cambios significativos en la citología vaginal, así como una mejora significativa en la sequedad vaginal, reflejada por un aumento en los valores de maduración vaginal (VMV). Se considera que un VMV inferior a 49 representa un entorno estrogénico bajo. Con el tratamiento con láser-CO<sub>2</sub>F aumenta significativamente este índice en mujeres con evidencia citológica de atrofia.

Otro de los efectos de la terapia con láser-CO<sub>2</sub>F es el restablecimiento de la flora vaginal con un aumento significativo de la flora de *Lactobacillus* y reducción del pH del fluido vaginal. Los cambios en el micro ecosistema de la flora vaginal se deben al alto grado de exfoliación epitelial, con células superficiales llenas de glucógeno que se desprendieron en la superficie epitelial relacionado con la terapia láser-CO<sub>2</sub>F. Estas modificaciones conducen al aumento de la concentración de los diferentes morfotipos de *Lactobacillus* (> del 80 %) que desempeñan funciones protectoras claves al reducir el pH ambiental mediante la producción de ácido láctico y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, y producir varios compuestos bacteriostáticos y bactericidas. Concomitante con el incremento en *Lactobacillus*, se observa disminución del pH a valores menores a < 4,5 en más del 50 % de las pacientes tratadas.<sup>(18,29)</sup>

### **Cambios en la lámina propia vaginal**

La superficie basal del epitelio se observa indentada, debido a la presencia de numerosas papilas de tejido conectivo, que sobresalen de la superficie inferior del epitelio, lo que da una apariencia desigual a la unión epitelio-tejido conectivo. Los capilares sanguíneos alargados dentro de las papilas también son claramente observables.<sup>(6,16,18,21,28)</sup>

Al microscopio electrónico, los fibroblastos de la lámina propia se caracterizan por un alto contenido de orgánulos, un retículo endoplásmico rugoso extendido, que es el sitio de síntesis de procolágeno, y cisternas con frecuencia dilatadas. También es detectable un aparato de Golgi bien desarrollado con sacos aplanados membranosos y vesículas asociadas, el sitio de síntesis de polisacáridos y de la glicosilación del componente proteico de la sustancia fundamental, como glicoproteínas, proteoglicanos y glicoproteínas multiadhesivas.

Estas características estructurales proporcionan la maquinaria necesaria para la síntesis de los componentes fibrilar y sustancia fundamental de la matriz extracelular. Paralelamente, el alto contenido de vasos sanguíneos en el tejido conectivo respalda la actividad renovada de los fibroblastos y capilares que penetran en las papilas recién formadas debajo del epitelio y proporciona apoyo metabólico para la proliferación y diferenciación de las células epiteliales.<sup>(6,18)</sup>

Todos estos hallazgos microscópicos y ultraestructurales apoyan fuertemente una reactivación metabólica de los componentes conectivos de la mucosa vaginal debido a un efecto directo de fotobiomodulación con remodelación del colágeno luego de la aplicación de fototermólisis no ablativa con láser fraccionado.<sup>(18)</sup>

Varios trabajos reportan que los estudios histológicos de láser-CO<sub>2</sub>F en la mucosa vaginal posmenopáusica demuestran cambios histológicos que se asemejan a la mucosa vaginal premenopáusica, lo que sugiere que este tipo de terapia puede rejuvenecer la mucosa vaginal a nivel histológico, sin embargo, se debe enfatizar que la mayoría de los trabajos revisados, se corresponden con estudios de cohortes prospectivos de un solo centro con un pequeño número de pacientes, y seguimiento de un plazo relativamente corto sin grupo placebo / control para comparación. Por todo lo expuesto se justifica realizar una investigación más amplia, con estudios histológicos, e incluso de expresión génica y molecular, para comprender mejor cómo afecta la terapia láser las áreas tratadas.

El aumento de la expresión de factor de crecimiento y de las proteínas de *shock* térmico HSP 43, 47 y 70, son los mecanismos moleculares responsables de la restauración de la mucosa vaginal en el SGM secundario al tratamiento con láser-CO<sub>2</sub>F.

La restauración del epitelio estratificado plano, con un importante grado de maduración y descamación de células ricas en glucógeno; la remodelación de la lámina propia con papilas nuevas y mayores y abundantes vasos sanguíneos; y el restablecimiento del microambiente vaginal con aumento en las concentraciones de *Lactobacillus* y disminución concomitante del pH, fueron los principales cambios histológicos asociados



al tratamiento con láser de CO<sub>2</sub> fraccionado en el síndrome genitourinario de la menopausia.

## Referencias bibliográficas

1. Di Donato V, D'Oria O, Scudo M, Prata G, Fischetti M, Lecce F, *et al.* Safety evaluation of fractional CO<sub>2</sub> laser treatment in post-menopausal women with vaginal atrophy: A prospective observational study. *Maturitas.* 2020;135:34-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.02.009>
2. Palacios S, Cancelo HMJ, González PS, Manubens M, Sánchez BR. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Prog Obstet Ginecol.* 2019 [acceso 29/07/2021];62(2):141-8. Disponible en: [https://sego.es/documentos/progresos/v62-2019/n2/09-AE\\_Sindrome-menopausia.pdf](https://sego.es/documentos/progresos/v62-2019/n2/09-AE_Sindrome-menopausia.pdf)
3. Espitia De La Hoz FJ. Prevalencia del síndrome genitourinario de la menopausia en mujeres e impacto en la sexualidad, en Quindío (Colombia) 2013-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2018;69(4):249-59. DOI: <https://doi.org/10.18597/rcog.3111>
4. Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):87-94. DOI: <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0413>
5. Escribano JJT, Rodea GG, Martín ÁJ, Cristóbal I, González PJ, Salinas JP, *et al.* Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia mediante láser fraccionado CO<sub>2</sub>: Una opción terapéutica emergente. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81(2):138-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262016000200011>
6. Salvatore S, Maggiore ULR, Athanasiou S, Origoni M, Candiani M, Calligaro A, *et al.* Histological study on the effects of microablative fractional CO<sub>2</sub> laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study. *Menopause.* 2015;22(8):845-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000401>
7. Lev-Sagie A. Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2015;58(3):476-91. DOI: <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000126>
8. Samuels JB, Garcia MA. Treatment to External Labia and Vaginal Canal with CO<sub>2</sub> Laser for Symptoms of Vulvovaginal Atrophy in Postmenopausal Women. *Aesthet Surg J.* 2019;39(1):83-93. DOI: <https://doi.org/10.1093/asj/sjy087>

9. Gittens P, Mullen G. The effects of fractional microablative CO<sub>2</sub> laser therapy on sexual function in postmenopausal women and women with a history of breast cancer treated with endocrine therapy. *J Cosmet Laser Ther.* 2019;21(3):127-31. DOI: <https://doi.org/10.1080/14764172.2018.1481510>
10. Goldberg DJ. *Laserterapia*. Volumen 1. 1ed. Madrid: Elsevier España S.A.; 2006.
11. Rabley A, Shea TO, Terry R, Byun S, Moy ML. Laser Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause. *Curr Urol Rep.* 2018;19(10):83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0831-y>
12. Siliquini GP, Tuninetti V, Bounous VE, Bert F, Biglia N. Fractional CO<sub>2</sub> laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric.* 2017;20(4):379-84. DOI: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1319815>
13. Romero-Otero J, Lauterbach R, Aversa A, Serefoglu EC, García-Gómez B, Parnham A, *et al.* Laser-Based Devices for Female Genitourinary Indications: Position Statements from the European Society for Sexual Medicine (ESSM). *J Sex Med.* 2020;17(5):841-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.02.013>
14. Sandvik H, Seim A, Vanvik A, Hunskaar S. A severity index for epidemiological surveys of female urinary incontinence: comparison with 48-hour pad-weighing tests. *Neurourol Urodyn.* 2000;19(2):137-45. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6777\(2000\)19:2%3C137::aid-nau4%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6777(2000)19:2%3C137::aid-nau4%3E3.0.co;2-g)
15. Espuña PM, Puig CM, González AM, Zardain PC, Rebollo AP. Cuestionario para evaluación de la función sexual en mujeres con prolapso genital y/o incontinencia: Validación de la versión española del “Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ-12)”. *Actas Urol Esp.* 2008 [acceso 25/07/2021];32(2):211-9. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-48062008000200009&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-48062008000200009&lng=es)
16. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, *et al.* Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med.* 2017;49(2):137-59. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.22637>
17. Capon A, Mordon S. Can thermal lasers promote skin wound healing? *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.2165/00128071-200304010-00001>
18. 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;30(1):429-36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10103-014-1677-2>
19. Chou R, Baker WL, Bañez LL, Iyer S, Myers ER, Newberry S, *et al.* Agency for Healthcare Research and Quality Evidence-based Practice Center methods provide guidance on prioritization and selection of harms in systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2018;98:98-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.01.007>
20. Phillips C, Hillard T, Salvatore S, Toozs-Hobson P, Cardozo L. Lasers in gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;251:146-55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.03.034>
21. Pagano T, Travaglini A, Raffone A, Vallone R, Buonfantino C, De Rosa P, *et al.* Fractional Microablative CO<sub>2</sub> Laser-Related Histological Changes on Vulvar Tissue in Patients with Genitourinary Syndrome of Menopause. *Lasers Surg Med.* 2021;53(4):521-7. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.23311>
22. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas.* 2017;99:10-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.01.012>
23. Aguiar LB, Politano CA, Costa-Paiva L, Teatin Juliato CR. Efficacy of Fractional CO<sub>2</sub> Laser, Promestriene, and Vaginal Lubricant in the Treatment Randomized Clinical Trial. *Lasers Surg Med Effic.* 2020;52(8):713-20. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.23220>
24. Adabi K, Golshahi F, Niroomansh S, Razzaghi Z, Ghaemi M. Effect of the Fractional CO<sub>2</sub> Laser on the Quality of Life, General Health, and Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women with Vaginal Atrophy: A Prospective Cohort. *J Lasers Med Sci.* 2020;11(1):65-9. DOI: <https://doi.org/10.15171/jlms.2020.11>
25. Li J, Li H, Zhou Y, Xie M, Miao Y, Wang L, *et al.* The Fractional CO<sub>2</sub> Laser for the Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Lasers Surg Med.* 2021;53(5):647-53. DOI: <https://doi.org/10.1002/lsm.23346>
26. Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, Bretschneider CE, Damaser M, Demirkesen O, *et al.* The Clinical Role of LASER for Vulvar and Vaginal Treatments in Gynecology and Female Urology: An ICS/ISSVD Best Practice Consensus Document. *J Low Genit Tract Dis.* 2019;23(2):151-60. DOI: <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000462>
27. Fistonc I. Laser therapy for vaginal atrophy. *Maturitas.* 2019;124:128-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.066>
28. Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Theocharis, S Danas, E, Douskos, *et al.* Microablative fractional CO<sub>2</sub>-laser for the management of genitourinary syndrome of

menopause. A placebo controlled histopathological pilot study. Int Urogynecol J. 2018;29(1):272. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.012>

29. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. Menopause. 2017;24(7):810-4.

DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000839>

### **Conflicto de intereses**

Los autores no presentan ningún conflicto de intereses.