

**SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA. REVISIÓN DE LA  
LITERATURA. NUEVAS OPCIONES TERAPÉUTICAS.**

***GENITOURINARY SYNDROME OF MENOPAUSE. REVISION OF  
LITERATURE. NEW THERAPEUTICS OPTIONS.***



**Universidad Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

Alumno: M<sup>a</sup> Elena Carrillo Auñón

Director: Dr. Ignacio Querol Nasarre

Curso Académico 2016 - 2017

**Resumen:** El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) surge como sustitución del antiguo término atrofia vulvovaginal (AVV) y el cual engloba e incluye no sólo los signos clínicos que se producen como resultado de la deficiencia de estrógenos, sino también a todos los síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida de las pacientes. Actualmente, existen diferentes opciones terapéuticas disponibles para el manejo de las pacientes según sus condiciones y preferencias, desde la cirugía invasiva vaginal a tratamientos más conservadores como la terapia hormonal con estrógenos, local o sistémica, nuevos fármacos hormonales y cremas hidratantes y lubricantes. Una nueva tendencia que está ganando importancia son los equipos basados en las fuentes de luz, especialmente el láser y la radiofrecuencia (RF) para el rejuvenecimiento vaginal.

**Objetivo:** Definir el SGM y revisar las distintas posibilidades terapéuticas del SGM y especialmente de las terapias innovadoras basadas en el empleo de la RF, el láser y otras fuentes de luz.

**Material y métodos:** Se han considerado los trabajos realizados en pacientes con SGM, mayoritariamente estudios prospectivos y revisiones sistemáticas. Se han identificado los estudios mediante una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: MEDLINE vía PubMed, Universidad de York, Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre of Evidence based dermatology de la Universidad de Nottingham, TESEO. Adicionalmente, se han buscado los trabajos registrados en webs electrónicas: ClinicalTrials.gov, Registro Español de Ensayos Clínicos, Clinicaltrialsregister.eu.

**Resultados:** El principal objetivo del tratamiento del SGM es reducir sus síntomas para el cual han sido propuestas distintas opciones terapéuticas y, como primera recomendación general se aconseja a todas las pacientes cambios en los hábitos de vida hacia un tipo más saludable. La terapia hormonal sustitutiva (THS), local y sistémica, se ha mostrado como la más efectiva para casos moderados y severos, y además, también se dispone de tratamientos no hormonales vaginales (cremas hidratantes y lubricantes). Nuevos e innovadores tratamientos como el ospemifeno (Receptor Selectivo

Modulador de Estrógenos), el láser vaginal y la radiofrecuencia (RF) han demostrado beneficiosos en el tratamiento de los síntomas del SGM.

Conclusión: El SGM es una situación crónica y no existe un tratamiento de elección, sino que las recomendaciones se consideran en base a las peticiones y condiciones de las pacientes y la duración de las distintas opciones terapéuticas disponibles. Los estudios publicados recientemente, demuestran que los innovadores tratamientos basados en el empleo de fuentes de luz, especialmente el láser y la RF, constituyen una opción terapéutica no hormonal efectiva, sencilla, bien tolerada y sin efectos adversos. No obstante, se precisan estudios a largo plazo, controlados y frente a las otras opciones terapéuticas para validar la duración de sus efectos y la seguridad de las sucesivas aplicaciones.

Palabras clave: Atrofia vaginal, síndrome genitourinario, menopausia, dispareunia, láser Erbio Yag, láser CO2, radiofrecuencia, tratamiento hormonal, ospemifeno, ácido hialurónico, rejuvenecimiento vaginal y vaginoplastia.

Abstract: The Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) emerges as a replacement of the classic term VulvoVaginal Atrophy (VVA), which encompasses and includes not only symptoms resulting from estrogen deficiency, but also those which impact negatively on patient's quality of life. Currently, there are available different therapeutic options to treat these indications depending on patient's condition and preferences, varying from invasive vaginal surgery to hormonal estrogen therapy, local or systemic, new hormonal drugs and moisturizers and vaginal lubricants. A new trend that is gaining momentum is the advent of energy-based devices, especially the laser and the radiofrequency (RF), for vaginal rejuvenation.

Objetivo: Defining The Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) and reviewing the scientific evidence about the different therapeutic options, especially the energy-based devices, laser and RF.

Material and methods: It has been taken into consideration studies carried out in patients with GSM, mainly prospective studies and systematic reviews. These studies have been identified by electronic search in the following databases: MEDLINE vía PubMed, York University, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Skin Group, University of Nottingham Center for Evidence-based Dermatology, TESEO. In addition, studies registered on electronic websites have been searched: ClinicalTrials.gov, Spanish Registry of Clinical Trials, Clinicaltrialsregister.eu.

Results: The main goal of the treatment of GSM is to reduce the symptoms. For that purpose, there have been proposed different therapeutics options, and the first general recommendation for patients is to introduce in their habits towards a more healthy lifestyle. The substitutive hormonal therapy (THS), local or systemic, has been proven to be the most effective for moderate and severe cases. Moreover, there are also available non hormonal vaginal treatments like lubricants and moisturizers. New and innovative treatments like ospemifene (a selective estrogen receptor modulator), vaginal laser and the radiofrequency (RF) have demonstrated beneficial effects in the treatment of GSM.

Conclusion: The GSM is a chronic condition and there is not a treatment of choice, instead there are recommendations depending on the patient's preferences, condition and the duration of the therapeutic options available. Recently published studies have demonstrated that emerging energy-based treatments, especially laser and radiofrequency (RF), represent a new non hormonal, simple, well tolerated and without adverse effects therapeutic option. Moreover, further and controlled studies with long-term follow-up are required, opposed to the other therapeutic options, in order to validate the effectiveness and long term safety of the future applications.

Key words: Vaginal atrophy, genitourinary syndrome, menopause, dispareunia, Erbium:Yag laser, CO2 laser, radiofrequency, hormonal treatment, ospemifene, hyaluronic acid, vaginal rejuvenation, vaginoplasty.

## ÍNDICE

1. Título .....	6
2. Introducción .....	6
3. Objetivos.....	10
4. Material y métodos .....	10
4.1 Métodos de búsqueda para la localización de los estudios.....	10
4.2 Manejo y extracción de los datos.....	11
4.3 Síntesis de datos.....	12
5. Resultados .....	14
5.1 Definición de SGM.....	14
5.2 Manifestaciones clínicas de SGM.....	14
5.3 Criterios diagnósticos de SGM.....	16
5.4 Líneas de tratamiento médico de SGM.....	16
5.4.1 Terapia no hormonal.....	16
5.4.2 Terapia hormonal/farmacológica.....	18
5.4.3 Terapéutica con infiltración submucosa perivaginal.....	19
5.5 Tratamiento rehabilitador del SGM.....	20
5.6 Tratamiento quirúrgico del SGM.....	21
5.7 Tratamientos innovadores del SGM inspirados en el rejuvenecimiento cutáneo (terapias basadas en el empleo de láser y otras fuentes de luz y radiofrecuencia (RF).....	23
5.7.1 Uso del láser en el SGM.....	24
5.7.1.1 Láseres infrarrojos ablativos: Erbio/CO2.....	26
A.Láser Erbio:YAG.....	27
B.Láser CO2.....	31
5.7.1.2 Láseres infrarrojos no ablativos (NIR): Nd:YAG y Diodo.....	34
5.7.2 Radiofrecuencia (RF).....	35
6. Discusión .....	39
7. Conclusiones .....	42
8. Bibliografía .....	43

## 1. TÍTULO

Síndrome Genitourinario de la Menopausia. Revisión de la literatura. Nuevas opciones terapéuticas.

## 2. INTRODUCCIÓN

A comienzos del siglo XIX la esperanza de vida de las mujeres coincidía con el fin de su edad reproductiva, la menopausia.

En la actualidad, la esperanza de vida de las mujeres después de la menopausia es de promedio 30 años, por lo cual las necesidades de las mujeres postmenopáusicas y su calidad de vida adquiere una importancia cada vez mayor. La sociedad, las instituciones y la comunidad médica deben ser conscientes de estas necesidades y por ello la salud y la calidad de vida de las mujeres menopáusicas deben ser temas de especial relevancia. (1)

Durante la menopausia se van a producir una serie de cambios, fisiológicos y anatómicos que pueden resumirse en los siguientes.

- Alteraciones morfológicas de las paredes vaginales: atrofia vaginal

El epitelio de la mucosa vaginal es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, húmedo, grueso y con rugosidades.(2) Su función es proteger la mucosa contra las fricciones durante las relaciones sexuales. Durante la menopausia, los niveles estrogénicos caen y en consecuencia el epitelio de la mucosa vulvovaginal se vuelve más fino, menos terso y más friable, lo que se conoce como atrofia vulvovaginal (AVV). Por ello el epitelio vaginal postmenopáusico queda más predisposto al daño durante las relaciones sexuales.

Paralelamente, el tejido conectivo submucoso, del cual depende la estructura y funcionalidad del epitelio va a sufrir una importante reducción de su contenido colágeno y fibras elásticas, lo cual contribuye a una pérdida de la rugosidad y aumento de la laxitud de las paredes vaginales. Todos estos cambios morfológicos ocurren generalmente entre 2 y 3 años después de la menopausia.

- Reducción del flujo sanguíneo y de las secreciones vaginales (sequedad vaginal)

La reducción de los niveles de estrógenos en el periodo postmenopáusico contribuye a una disminución de las secreciones glandulares intravaginales, lo que se conoce como sequedad vaginal. La pérdida de lubricación de las paredes vaginales es causante de molestias y dolores durante el acto sexual, lo que se conoce con el término médico de disparesunia.

A su vez, síntomas del tracto urinario, como nicturia, urgencia miccional, disuria, incontinencia e infecciones de las vías urinarias son también bastante comunes. Todo ello tiene una importante repercusión negativa en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas.

- Cambios en la flora y en el pH vaginal

La cavidad vaginal está colonizada por una gran variedad de bacterias que forman la flora vaginal. Esta crea una barrera protectora actuando contra las infecciones. La presencia de *lactobacillus spp* es muy importante ya que produce ácido láctico que mantiene el pH vaginal ácido, creando así un medio hostil que previene el crecimiento de microorganismos patógenos.

La caída de niveles de estrógenos durante la menopausia hace que el *lactobacillus* disminuya en el interior de la vagina y se produzca un incremento del pH entorno a 6.8. La alcalinización del pH vaginal contribuye al crecimiento de patógenos y es responsable del mal olor vaginal característico de este período.

- Cambios anatómicos genitourinarios de la mujer postmenopáusica

Durante la menopausia se produce involución y adelgazamiento de los labios menores y retracción del introito conllevo dispareunia. El meato uretral se vuelve prominente con respecto al introito y se vuelve más vulnerable a la irritación y los traumas.(2)

Todos estos cambios, que en su mayor expresión caracterizan al SGM, tienen un importante impacto sobre las mujeres disminuyendo su calidad de vida.

La expectativa de vida en la mujer para la segunda mitad del siglo XIX superará ampliamente los 80 años. Teniendo en cuenta que la menopausia ocurre de media a los 51 años, muchas mujeres vivirán más de un 40% de sus vidas durante el periodo postmenopáusico.(2)

Se estima que aproximadamente entre 4 y 6 de cada 10 mujeres menopáusicas sufren síntomas de SGM, los cuales constituyen la segunda causa de consulta en las mujeres menopáusicas.(3)



Figura 1. Genitales externos femeninos. Involución y adelgazamiento de los labios menores y meato uretral prominente.

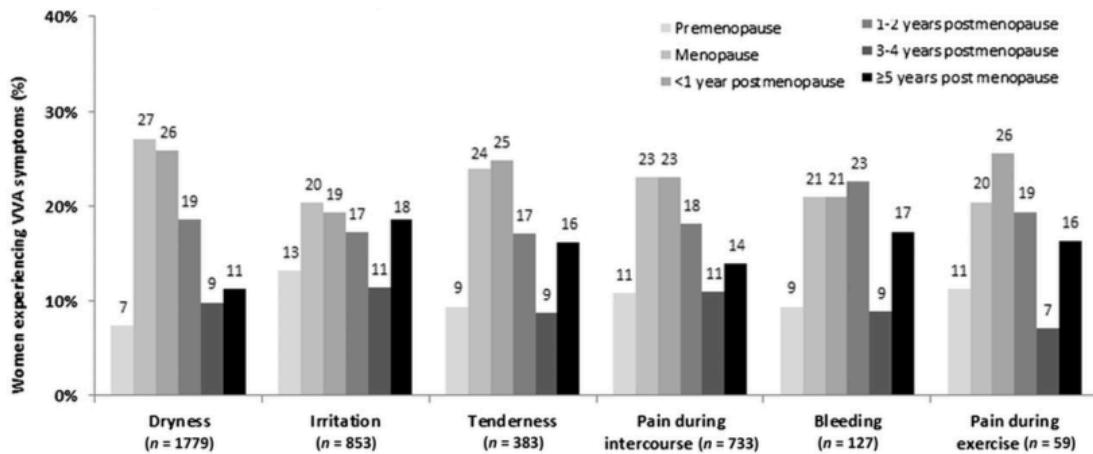


Figura 2. Aparición de síntomas de atrofia vulvovaginal (AVV) en pacientes con SGM en la actualidad. (5)

Por ello, es necesario que la comunidad médica sea consciente de este frecuente proceso, sepan reconocerlo y diagnosticarlo y finalmente conozcan las distintas modalidades de tratamiento. Sólo de esta manera se podrá orientar a las pacientes de forma adecuada, en aras a conseguir una mejora en la calidad de vida de las mismas.

En los últimos años, algunos tratamientos previamente empleados en el rejuvenecimiento cutáneo, están siendo aplicados al territorio vaginal con el fin de disminuir los síntomas del SGM.

Así nace el término “rejuvenecimiento vaginal” inspirándose en el término rejuvenecimiento facial ampliamente utilizado con anterioridad. Es un término general que se usa para describir los procedimientos estéticos y funcionales que tratan de corregir y restaurar la estructura de la vagina y los tejidos circundantes. Como algunos de los tratamientos aplicados carecen del rigor científico necesario, consideramos necesario realizar una revisión de la literatura que permita evaluar la evidencia científica de los mismos.

### **3. OBJETIVOS:**

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura para analizar la evidencia científica y estado actual del denominado SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA, y de sus distintas posibilidades terapéuticas, buscando respuesta a las siguientes preguntas:

1. Definición actual del SGM
2. Manifestaciones clínicas del SGM.
3. Criterios diagnósticos del SGM
4. Líneas de tratamiento médico del SGM
5. Tratamiento fisioterápico del SGM
6. Tratamiento quirúrgico del SGM.
7. Tratamientos emergentes del SGM inspirados en el rejuvenecimiento cutáneo, haciendo especial hincapié en las terapias basadas en el empleo de la radiofrecuencia, el láser y otras fuentes de luz.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado una revisión sistemática sobre el tratamiento del Síndrome Genitourinario de la Menopausia (SGM) con el registro de ensayos clínicos controlados en atención sanitaria especialmente en dermatología, aportados por grupos de revisión y otras entidades médicas.

#### **4.1 Métodos de búsqueda para la localización de los estudios.**

La búsqueda se ha realizado con el propósito de identificar todos los trabajos publicados desde Enero de 2011 hasta la actualidad, 1 de abril de 2017, sobre el tratamiento del Síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), nuevas opciones terapéuticas. Los resultados se han limitado a estudios realizados en humanos y publicados en español, inglés y francés.

La identificación de los estudios se ha llevado a cabo mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos: MEDLINE vía Pubmed, Centre of review and

dissemination vía Universidad de York, Cochrane Library vía Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Skin Group, Centre of Evidence based dermatology de la Universidad de Nottingham, TESEO, base de datos de tesis doctorales.

Adicionalmente, se ha ampliado la búsqueda con dichas webs electrónicas: ClinicalTrials.gov, Registro Español de Ensayos Clínicos, Clinicaltrialsregister.eu.

Finalmente, con el objetivo de identificar las revisiones sistemáticas sobre síndrome genitourinario de la menopausia, y más concretamente sobre las nuevas opciones terapéuticas, que se están llevando a cabo en este momento, ha sido realizada una búsqueda electrónica en PROSPERO, registro internacional de revisiones sistemáticas.

Para desarrollar una búsqueda de artículos en una primera aproximación, se utilizaron los siguientes términos en inglés: genitourinary syndrome, menopause, laser therapy, radiofrequency, hormonal treatment, hyaluronic acid, vaginoplasty.

Sin embargo, los términos de búsqueda que se han introducido para llevar a cabo la búsqueda definitiva de artículos, de acuerdo con el diccionario MeSH y DeSC para la base de datos MEDLINE vía PubMed, han sido: vulvovaginal atrophy, dispareunia, Erbium:Yag laser, CO2 laser, radiofrequency, diode laser, ospemifene, hyaluronic acid, vaginal rejuvenation. Y términos libres para el resto de búsquedas.

#### 4.2 Manejo y extracción de datos.

Los resultados obtenidos por las búsquedas fueron descargados a un procesador de referencias bibliográficas (Mendeley), donde se han filtrado los trabajos en función de título y resumen. Los artículos considerados potencialmente relevantes fueron 75 y han sido leídos a texto completo, descartando 20 de ellos y quedando finalmente 55 artículos que han sido

evaluados en su totalidad para la extracción de datos. Durante este proceso, todas las referencias duplicadas, descartadas y las seleccionadas han sido registradas a través de la realización de un diagrama de flujo. (Figura 3)

#### 4.3 Síntesis de datos.

Dada la escasez de evidencia científica sobre estudios que aborden la sintomatología y el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia no hemos impuesto ningún criterio de inclusión ni exclusión.

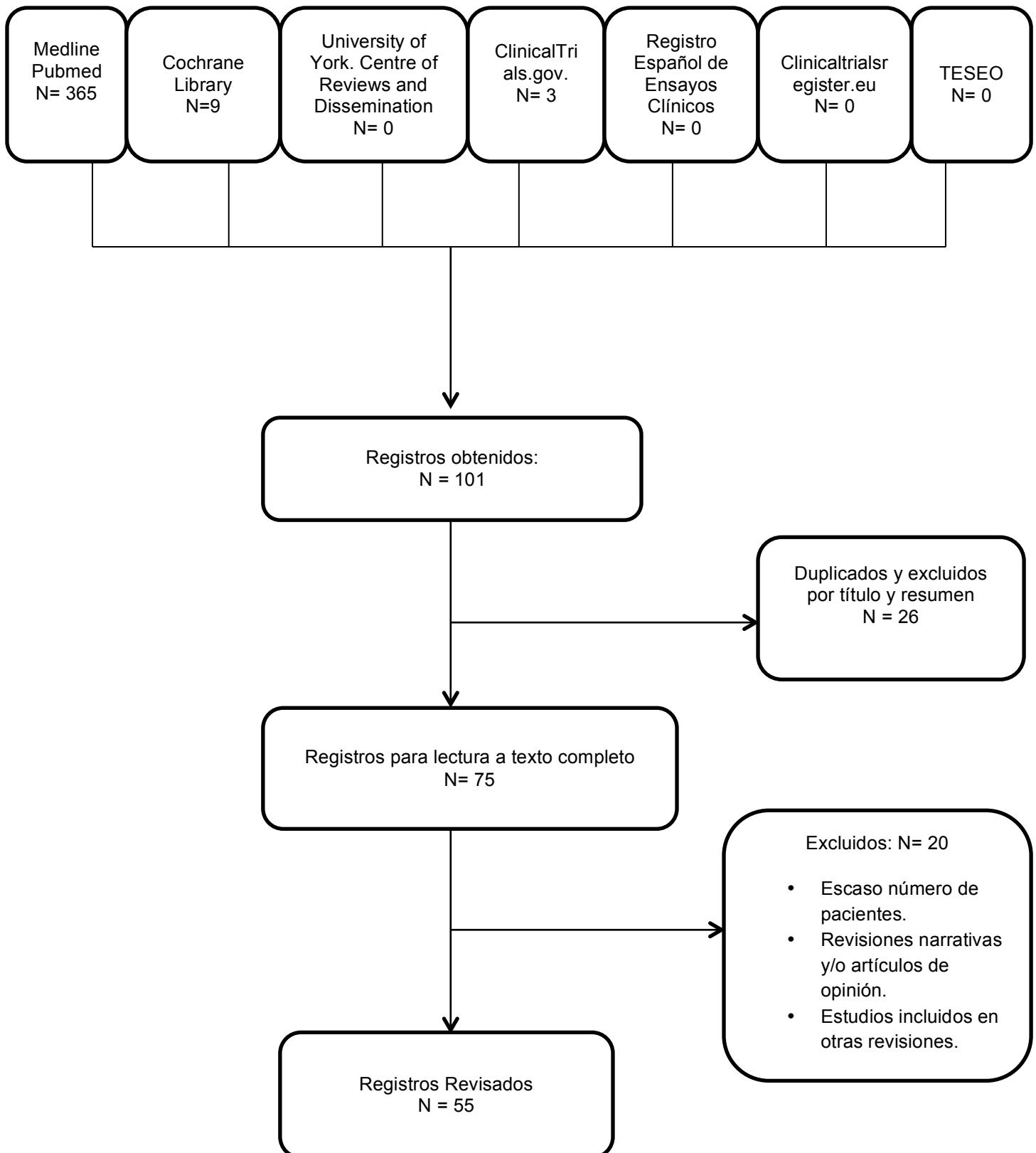


Figura 3. Diagrama de flujo.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Definición de SGM.

El SGM se define clínicamente por un conjunto de síntomas relacionados con el periodo postmenopáusico, e incluye alteraciones genitales y urinarias diversas, tales como sequedad, ardor o quemazón vulvovaginal, pérdida de tersura y lubricación vaginal, aumento de laxitud de la vagina, pérdida de la satisfacción sexual por parte de la mujer y de su pareja (directamente relacionada con la reducción de la fricción durante las relaciones sexuales), dispareunia, incontinencia urinaria e infecciones recurrentes del tracto urinario.

(4)

El término SGM sustituye otros empleados con anterioridad, como el de atrofia vulvovaginal (AVV) o el de síndrome de relajación vaginal (SRV), tal y como se acordó en la conferencia patrocinada por “The North American Menopause Society (NAMS) y “The International Society for the study of Women’s Health” (ISSWSH). (2)

La intención del término del SGM es integrar la enorme variedad de signos y síntomas asociados a los progresivos cambios vulvovaginales (labios mayores y menores, clítoris, vulva, vestíbulo, introito y vagina) y del tracto urinario inferior (vejiga, uretra), todos ellos relacionados con la menopausia y a la disminución de la calidad de vida que ello conlleva.

El SGM se produce principalmente por la caída en circulación de las hormonas ováricas, especialmente los estrógenos y otros esteroides sexuales, aunque también contribuyen al mismo otros factores como los partos vaginales múltiples y el propio envejecimiento.

### 5.2. Manifestaciones clínicas del SGM.

Los síntomas genitourinarios se relacionan directamente con la caída de los estrógenos en circulación y los cambios anatómicos propios de la menopausia.

Las principales manifestaciones clínicas se resumen en la Tabla I.

Los más frecuentes son sequedad vaginal, sensación de quemazón, ardor, disuria y dispareunia. Las infecciones recurrentes del tracto urinario también

pueden estar presentes pero ocurren con menor frecuencia. Y mientras que estos síntomas aparecen en mitad de la vida y con la llegada de la menopausia, conllevando una disminución en la calidad de vida de las mujeres, los síntomas vasomotores característicos de este período normalmente mejoran o incluso llegan a desaparecer.(2) (5)

**Tabla 1. Signos y síntomas del Síndrome Genitourinario de la menopausia (SGM).**

SÍNTOMAS	SIGNOS
Sequedad vaginal	Adelgazamiento mucosa vaginal
Dispareunia	Retracción y adelgazamiento labios menores
Irritación vaginal	Retracción del introito vaginal
Sensibilidad vaginal	Meato uretral prominente
Quemazón, escozor vaginal	Flaccidez, laxitud tejidos vaginales
Sinusorragia	Disminución pliegues vaginales
Dolor durante ejercicio	Estrechamiento canal vaginal
	Nicturia
	Urgencia miccional
	Disuria
	Incontinencia urinaria
	Infecciones vaginales recurrentes

Las manifestaciones clínicas de la atrofia vaginal generalmente aparecen a los 4-5 años tras la menopausia y entre el 25-50% de mujeres postmenopáusicas presentan síntomas. Y a pesar de esta alta prevalencia, tan solo el 25% de mujeres afectadas buscan asistencia médica, muchas veces por vergüenza o por el convencimiento de que sus síntomas son normales a su edad. Así, el

SGM es con mucha frecuencia infradiagnosticado y en consecuencia infratratado (2) (6) convirtiendo al SGM en una condición crónica y progresiva durante un largo período de tiempo. (5)

### 5.3. Criterios diagnósticos de SGM.

El diagnóstico SGM se sustenta en dos pilares: 1) los síntomas referidos en la anamnesis, tales como infecciones de orina frecuentes, incontinencia urinaria de urgencia, sequedad vaginal, escozor y dispareunia; y 2) los hallazgos de la exploración ginecológica, consistentes en la disminución de los pliegues vaginales, el adelgazamiento de la mucosa vaginal, el acortamiento de la vagina, el estrechamiento o laxitud en sus paredes, la disminución de la secreción vaginal y las alteraciones secundarias a la atrofia de la piel de la vulva.

### 5.4. Líneas de tratamiento médico del SGM.

Existen varias líneas de tratamiento del SGM. Por un lado, tratamientos conservadores, principalmente dirigidos a la atrofia vaginal y la dispareunia, como son los lubricantes y la terapia hormonal sustitutiva (THS); por otro, tratamientos invasivos, como la cirugía reconstructiva (vaginoplastia), reservados hoy día para los casos más graves; finalmente, el tratamiento no invasivo basado en equipos que emplean fuentes de luz y radiofrecuencia (RF) que, inspirados en los tratamientos de rejuvenecimiento facial, han surgido con fuerza en los últimos años, y poco a poco va desbancando al resto de procedimientos médicos y quirúrgicos, ya que resultan ventajosos respecto a los riesgos, complicaciones, tiempo de recuperación de la cirugía y a la falta de eficacia de los tratamientos tópicos.

#### 5.4.1 Terapia no hormonal.

La Sociedad Norteamericana de la Menopausia (NAMS) recomienda el tratamiento no hormonal con lubricantes vaginales y cremas hidratantes de primera línea para las mujeres que tienen atrofia vaginal (Tabla 2). Estos

compuestos no revierten la atrofia pero mejoran las relaciones sexuales y proporcionan una buena secreción vaginal. (6) En la mayoría de los casos son utilizados por pacientes en las que está contraindicada o rechazan el tratamiento con THS, y cuyo síntoma principal es la sequedad vaginal.

Actualmente, existe una amplia variedad de lubricantes comercializados disponibles sin prescripción. Son utilizados principalmente para aliviar la sequedad vaginal durante el acto sexual. También existen cremas hidratantes, de osmolaridad y pH fisiológicos, que rehidratan la mucosa seca y se adhieren a las paredes vaginales, formando una cobertura protectora. Se suelen aplicar regularmente (diariamente o 2-3 veces por semana) y sus efectos son más duraderos que los lubricantes. (7)

**Tabla 2. Recomendaciones de uso de lubricantes vaginales y cremas hidratantes por profesionales de la salud para su uso único o combinado con terapia sustitutiva hormonal (TSH), tópica o sistémica.**

Síntoma o situación	Recomendación	Fundamento
<b>Atrofia urogenital, pH vaginal elevado, experiencias de dolor en la vida diaria por la extremada sequedad vaginal.</b>	Uso de crema hidratante vaginal con pH ácido y baja osmolaridad, la recomendación ideal por la OMS es de 380 mOsm/kg	Rehidratar los tejidos vaginales y disminuir el pH vaginal para minimizar el riesgo de infección (ej. Vaginosis bacteriana).
<b>Dispareunia causada por la atrofia urogenital</b>	Uso de lubricante vaginal con pH ácido adaptado al vaginal y con osmolaridad baja, la recomendación ideal por la OMS es de 380 mOsm/kg	Lubricar los tejidos vaginales secos sin causar irritación y manteniendo un pH vaginal bajo.
<b>Atrofia urogenital como resultado del tratamiento de cáncer cuando la THS está contraindicada, o en combinación con estrógenos tópicos si sigue teniendo molestias por la atrofia.</b>	Para la diaria comodidad, uso de cremas hidratantes vaginales libres de parabenos con pH ácido y baja osmolaridad, la recomendación ideal por la OMS, es de 380 mOsm/kg  Durante el acto sexual o para uso con dilatadores vaginales, lubricante vaginal libre de parabenos con pH ácido adaptado al vaginal y con osmolaridad baja, la recomendación ideal por la OMS es de 380 mOsm/kg	Rehidratar los tejidos vaginales y disminuir el pH vaginal para minimizar el riesgo de infección. Lubricar los tejidos vaginales secos sin causar irritación y manteniendo un pH vaginal bajo. Evitar los alteradores endocrinos potenciales (ej. Preservativos con parabenos).

**THS, terapia hormonal sustitutiva; OMS, Organización Mundial de la Salud.**

El ácido hialurónico (AH) en crema vaginal se ha comprobado que alivia los síntomas del SGM. En cuanto a su mecanismo de acción, el alto peso molecular del AH hace que actúe como una macromolécula protectora para la mucosa vaginal. (8) Es capaz de almacenar una gran cantidad de moléculas de agua y es clave en procesos como la formación y conservación del espesor de la matriz extracelular y la hidratación de la piel en casos de inflamación y regeneración de tejidos. (9)

Origoni et al, demuestran una mejoría estadísticamente significativa de síntomas, medidos objetivamente por el Índice de Salud Vaginal (VIS) y subjetivamente por la Escala Analógica Visual (VAS) después de 2 meses de tratamiento con una crema compuesta con AH para uso vaginal. Los síntomas que evidenciaron mayor mejoría fueron la sequedad vaginal y la dispareunia. La crema fue muy bien tolerada y aceptada por las pacientes con ausencia de casos de abandono en el tratamiento comparándola con estudios previos. (8)

Jokar et al estudian la eficacia del AH tópico en mujeres que tenían contraindicada la THS. Comparan los efectos obtenidos con una crema de estriol (0,625 mg/g) frente a los de una crema de AH en el tratamiento de la AVV y sus complicaciones. Los resultados evidenciaron que ambos tratamientos mejoraban los síntomas de AVV, aumentaban la maduración celular y reducían el pH vaginal, siendo esta mejoría superior en el grupo de mujeres tratadas con AH. (9)

#### 5.4.2 Terapia hormonal/farmacológica

Los estrógenos son un tratamiento efectivo para las mujeres con síntomas moderados y severos del SGM. La THS sistémica está indicada cuando además de AVV hay sintomatología urogenital, mientras que la terapia estrogénica local se prefiere cuando existe únicamente clínica vaginal, pues resulta más eficaz y evita los efectos adversos de la vía sistémica.

La Dehydroepiandrosterona (DHEA) es una prohormona que se ha demostrado efectiva con su administración intravaginal para el tratamiento de la dispareunia, sequedad vaginal e irritación y quemazón en el tratamiento de la atrofia vaginal (6), suponiendo un tratamiento seguro y bien tolerado a largo plazo, por lo que resulta una buena opción para el tratamiento del SGM. (10) (11)

El ospemifeno es un nuevo fármaco no hormonal, que se comporta como un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM), ya que junto con su metabolito principal, se une a los receptores de estrógeno, activando vías estrogénicas en algunos tejidos (agonismo) y bloqueándolas en otros tejidos (antagonismo). El ospemifeno fue aprobado por la FDA en el año 2013 para el tratamiento de moderada y severa dispareunia asociada a la AVV de la menopausia, y está disponible en España desde 2016.

Estudios experimentales demostraron efectos beneficiosos similares a los obtenidos con los estrógenos, administrando el ospemifeno por vía oral o intravaginal. (12) (13) tanto en la AVV como en la dispareunia. (14)

#### 5.4.3. Terapéutica con infiltración submucosa perivaginal.

Las dos principales sustancias que se han utilizado para el tratamiento del SGM por vía de infiltración submucosa alrededor de las paredes vaginales son el AH y el plasma rico en plaquetas (PRP).

Fasola y Gazzola, comprueban que tras la infiltración en labios mayores de un material de relleno que contenía AH 19-21 mg/mL, (1 mL en cada lado), se conseguía una aumento del volumen y del tono de los labios mayores, y, aparte de la satisfacción de las pacientes por el mejor aspecto estético de sus genitales, se mejoraban también los síntomas de sequedad vaginal, ya que se conseguía un mejor cierre de la entrada de la vagina, y en consecuencia ésta quedaba menos expuesta al exterior. No se produjeron cambios en la dispareunia, ya que no se trató el introito vulvar.

Por su parte el PRP es un medicamento de origen autólogo, que contiene factores de crecimiento que juegan un papel importante en procesos como

reducción de la inflamación, estimulación de la angiogénesis y síntesis de colágeno III. Numerosos estudios han demostrado con anterioridad los efectos beneficiosos del PRP. (15)

Elias et al comparan la eficacia del PRP intralesional con el tratamiento tradicional con estrógenos vaginales en mujeres con AVV. Los resultados evidenciaron que todas las pacientes tuvieron cambios dérmicos demostrables histológicamente, si bien no existían diferencias entre ambos procedimientos, y en general las pacientes mostraron tendencia a preferir el tratamiento tradicional al ser no invasivo. (16)

Runels et al estudian el efecto de inyecciones de PRP en las glándulas de Skene (uretrales) y en el clítoris para el tratamiento de la disfunción sexual femenina en mujeres que no habían tenido respuesta a la terapia hormonal y psicológica para tratar su dispareunia, dificultades orgásmicas e incontinencia urinaria. Los resultados mostraron un incremento en la vascularización y un crecimiento neuronal en las áreas tratadas, sin embargo, la mejora en la satisfacción sexual y dispareunia no fue estadísticamente significativa. (17)

Aguilar et al proponen que el uso conjunto de PRP y de AH, ya que éste potencia sus efectos facilitando su integración en las zonas de relleno de los tejidos circundantes y mejorando el proceso de regeneración tisular. (18)

## 5.5. Tratamiento rehabilitador del SGM

El tratamiento fisioterápico o rehabilitador del SGM, coincide con el de la denominada incontinencia urinaria de esfuerzo, que es la pérdida de orina que se produce en condiciones de aumento de presión intraabdominal (tos, risa, estornudos, actividad física, etc.).

Los programas de rehabilitación muscular del suelo pélvico deben incluir ejercicios de contracción lenta y rápida para favorecer el desarrollo de las fibras musculares estriadas de tipo I y II. El objetivo principal es potenciar la musculatura del suelo de la pelvis formada fundamentalmente por el músculo

elevador del ano. Este músculo, que en su parte central es atravesado por la vagina y la uretra, se contrae voluntariamente como un bloque, ya que tiene una única inervación y contribuye al cierre voluntario de esfínteres evitando el escape de orina. Estos ejercicios los describió inicialmente Arnold H Kegel (19) y constituyen la mejor opción para la prevención y para el tratamiento eficaz de la incontinencia urinaria de esfuerzo y al mismo tiempo mejoran el tono de las paredes vaginales. A los métodos que mejoran la fuerza y la coordinación de la contracción de los músculos del suelo pélvico pueden añadirse técnicas de biorregulación y electroestimulación y desde el punto de vista terapéutico se complementan con el resto de tratamientos del SGM. (20)

#### 5.6.Tratamiento quirúrgico del SGM.

El interés y la demanda del denominado “rejuvenecimiento genital femenino” con cirugía ha crecido progresivamente en los últimos años. En la Tabla 3 se resumen los principales procedimientos quirúrgicos aplicados en este campo. De todos ellos, la técnica más comúnmente empleadas han sido la labioplastia y la vaginoplastia. El objetivo de esta última es conseguir un estiramiento de los tejidos vaginales. Estos procedimientos quirúrgicos ofrecen resultados cosméticos razonables con una tasa baja de complicaciones.

El estiramiento de los tejidos vaginales ha demostrado una mejoría subjetiva significativa en la calidad de la vida sexual de las pacientes intervenidas. Se ha demostrado que hasta el 76% de las mujeres aquejan de “sensaciones vaginales molestas” durante sus vidas. De todas ellas, la más comúnmente reconocida es la sensación de amplitud o ensanchamiento excesivo de la vagina, especialmente en mujeres que han tenido partos múltiples. Por esta razón se han desarrollado los procedimientos de estiramiento, con el objetivo de devolver la tersura y elasticidad a los tejidos vaginales en un procedimiento integrado de “rejuvenecimiento vaginal”, si bien éstos pueden también conllevar en ocasiones efectos secundarios tales como cicatrices antiestéticas, dispareunia, pérdida sensitiva o dolor crónico. (21) (22) Por otra parte, la intervención quirúrgica en pacientes con una anatomía normal para mejorar únicamente su apariencia estética no ha estado carente de críticas. (23)

La precisión y mejor cicatrización de la cirugía láser, ha hecho que el mismo se haya incorporado a este tipo de tratamientos quirúrgicos. Se utiliza principalmente el laser de diodo de 980 nm focalizado (Innogyn PhotoMedex®), y aplicado mediante una fibra óptica de 400-600 micrómetros a modo de bisturí láser. Los principales impulsores de estas técnicas han sido Michael P. Goodman y David L. Matlock (24), quienes han acuñado e incluso registrado términos como el de LVR (Laser Vaginal Rejuvenation®). De hecho, el láser diodo de 980 nm y el láser CO2, son, por su versatilidad, los más utilizados en el campo ginecológico, y pueden utilizarse para la incisión, excisión, la resección, la ablación, la vaporización, la coagulación y la hemostasia de tejidos blandos. Con la colposcopia y la ablación con láser de CO2 pueden tratarse, por ejemplo, los condilomas, la leucoplasia cervical de alto grado, junto a las neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales con una tasa de éxito superior al 80%.

**Tabla 3. Terminología sugerida**

Término	Sinónimo/Definición
<b>Cirugía plástica vulvovaginal</b>	Término general que engloba todos los procedimientos definidos debajo.
<b>Rejuvenecimiento vaginal</b>	Ha sido usado como término general y como término para describir la vaginoplastia y/o perineoplastia,. No recomendamos el uso de éste término propio para la terminología médica.
<b>Labioplastia, labiaplastia</b>	Reducción de los labios menores. Para evitar confusión, no se debe referir a los labios mayores.
<b>Reducción de la capuchón del himen</b>	Reducción del capuchón himenal, a menudo se realiza junto con la labioplastia. Este término incluye diferentes aproximaciones y técnicas.
<b>Aumento de labios mayores</b>	Aumento de los labios mayores utilizando grasa autóloga o material de relleno.
<b>Reducción de labios mayores</b>	Reducción de los labios mayores.

<b>Vaginoplastia</b>	Reparación de la vagina para corregir la laxitud vaginal. Está normalmente dividido en reparación anterior y posterior (colporrafia). El componente anterior se refiere a la reparación de la debilidad o prolapo anterior de la pared vaginal (ej. vejiga, cistocele) y el posterior a la reparación de la vaginal posterior (ej. Recto, rectocele) por excisión de la mucosa vaginal y reparación de la musculatura laxa.
<b>Perineoplastia (perineorrafia)</b>	Excisión del exceso de tejido perineal y del introito y reparación de la musculatura perineal, que normalmente alarga el perineo.
<b>Estiramiento vaginal (colpoperineoplastia)</b>	Habitualmente se refiere a la perineoplastia y cierto grado de reparación de la vagina posterior para el rejuvenecimiento vaginal.
<b>Himenoplastia</b>	Reparación/reconstrucción del himen en un intento de recrear un “estado virginal”; también referido como “revirginación”.

5.7. Tratamientos innovadores del SGM inspirados en el rejuvenecimiento cutáneo (terapias basadas en el empleo de láser y otras fuentes de luz y radiofrecuencia).

El uso de la tecnología láser y la radiofrecuencia (RF) está ampliamente extendido para tratamientos en dermatología y medicina estética. Todos ellos pretenden inducir la producción de nuevo colágeno y fibras elásticas que permita un remodelado de los tejidos tratados, mejorando la flacidez dérmica y el rejuvenecimiento cutáneo en su conjunto. Su aplicación en el canal vaginal para el tratamiento del SGM representa una ampliación de las indicaciones terapéuticas dermatológicas clásicas, buscando una respuesta biológica similar en los tejidos genitales y perigenitales.

La innovadora salida a los mercados de estos nuevos equipos que emplean la energía como tratamiento permiten a las mujeres y a sus médicos disponer de una opción terapéutica adicional.

Con un equipo de médicos profesionales correctamente formados y el uso de dispositivos que emplean la energía en sus diferentes formas y espectros como tratamiento, es probable que millones de mujeres puedan obtener un beneficio que permita aliviar sus síntomas y una mejora en autoestima, que potencie y prolongue su femineidad.(25) Para que esto se pueda llevar a cabo, es necesaria más investigación para definir las indicaciones y las aplicaciones específicas de esta nueva tecnología láser antes de proponer su uso universal para el tratamiento del SGM.(2)

#### 5.7.1 Uso del láser en el SGM.

En las últimas décadas, la terapia cutánea “antiaging” emerge con fuerza y ofrece una serie de tratamientos que tratan de paliar los daños o efectos deletéreos que el envejecimiento fisiológico produce en el organismo, restaurando, regenerando o restableciendo el aspecto y funcionalidad normal de nuestro cuerpo. Dentro de este campo destaca la tecnología láser, que, en sus distintas variantes, trata de lograr que sea el propio organismo quien active los mecanismos biológicos de reparación. Mediante la aplicación de distintas fuentes de luz, se produce un daño térmico controlado en los tejidos, que induce la producción de colágeno por parte de los fibroblastos del tejido conjuntivo, de forma similar a los mecanismos fisiológicos que se instauran en otros procesos reparativos del organismo, como el proceso de cicatrización. (26)

Este proceso es debido a la reacción inducida inicialmente por el daño térmico del láser, que ocasiona la activación de las denominadas “heat shock proteins” (HSP). Estas proteínas desencadenan un incremento local de varias citocinas, destacando el factor de crecimiento alfa (que estimula las proteínas de la matriz extracelular, como el colágeno), el factor de crecimiento de los fibroblastos (que estimula la síntesis de colágeno), factores angiogénicos (con aumento de migración y proliferación de células endoteliales), el factor de crecimiento epidérmico, (que estimula la reepitelización), el factor de activación plaquetar (que estimula los fibroblastos para producir nuevo colágeno y otros componentes de la matriz extracelular) y el factor de crecimiento endotelial vascular (que regula la vasculogénesis y angiogénesis). El conjunto de estas

interacciones derivadas de la energía térmica aplicada sobre el tejido es la activación de la célula clave o fibroblasto, que origina la producción de nuevas fibras de colágeno, fibras elásticas y otros componentes de la sustancia extracelular (proteoglicanos, glicosaminoglicanos, ácido hialurónico y otras moléculas), y la neovascularización, con efectos tróficos específicos sobre el tejido epitelial.

Dentro de la terapéutica láser enfocada al rejuvenecimiento cutáneo pueden destacarse dos vertientes: las terapias no ablativas, cuyo principal objetivo es el calentamiento volumétrico de los tejidos, sin que se produzca un daño térmico excesivo o quemadura; y las terapias ablativas, en las cuales sí que se produce una quemadura superficial del epitelio y la parte alta de la dermis. Todas ellas, a su vez, pueden ser fraccionadas (es decir, con producción de columnas de daño térmico que quedan separadas por tejido que queda indemne) o no fraccionadas, en las cuales el daño térmico infligido se extiende a la totalidad del tejido. La fototermolisis selectiva fraccionada consiste en la utilización de radiación láser de diferentes longitudes de onda, para que, mediante la ayuda de un escáner, se produzcan múltiples áreas microscópicas de daño térmico dentro de la piel, conocidas como "zonas microscópicas de tratamiento". La epidermis la y dermis de estas zonas microscópicas de daño térmico resultan dañadas por el calor, lo que induce la cascada de la cicatrización con la consiguiente formación de nuevo colágeno y fibras elásticas, lo que se traduce en más firmeza, tersura y buen estado de la piel.

Entre las fuentes de luz láser más extendidas en el tratamiento del rejuvenecimiento cutáneo destacan los láseres infrarrojos. En el infrarrojo cercano (NIR) se sitúan longitudes de onda en torno a 1000 nm, como los láseres de diodo (980-1470nm) o el de Nd:YAG (1064 nm), que en general producen un daño no ablativo o subablativo. En el infrarrojo lejano (con longitudes de onda superiores a 2900 nm), se encuentra el láser Er:YAG (2940 nm) y el láser el CO<sub>2</sub> (10600 nm), los cuales causan un daño ablativo en los tejidos tratados. Todos ellos han sido recientemente aplicados al territorio genital femenino para el tratamiento de la sintomatología del SGM. (25)

El tratamiento con láser está indicado en pacientes con contraindicación para la

terapia hormonal, considerada como el tratamiento ideal para el manejo de la AVV. Además no tiene contraindicaciones ni complicaciones conocidas hasta el momento. El objetivo del tratamiento láser es reducir los síntomas como la sequedad, quemazón y dispareunia así, como ofrecer a las pacientes una terapia alternativa a la hormonal que minimiza o elimina los riesgos que supone la terapia hormonal. (3)

#### 5.7.1.1 Láseres infrarrojos ablativos: Erbio/CO2

La terapia con láser fraccionado mínimamente ablativo con láseres Er:YAG y CO2, constituye una técnica segura, precisa y eficiente para la renovación de los tejidos, y por ello ha sido la que ha tenido un desarrollo más rápido en su aplicación al territorio vaginal. La FDA aprobó su uso con este objetivo en el año 2014. Para la ejecución del tratamiento, se dispone de terminales o sondas específicas que se pueden introducir con facilidad en la vagina permitiendo la transmisión de los pulsos de energía lumínica hacia las paredes vaginales. En unos casos, la energía lumínica es dispersada de forma circular en 360° mediante un espejo cónico de oro situado en el extremo distal de la sonda. En otros casos, los haces de luz láser son proyectados hacia un espejo piramidal orientado a 45° que se coloca en el extremo distal del terminal, los que permite la reflexión de los fotones hacia las paredes de la vagina, pero no hacia el cérvix uterino. (26)

La emisión de múltiples pulsos de estos láseres ablativos de forma fraccionada sobre la mucosa de la vagina y el área del introito vulvar precisa a su vez un escáner controlado informáticamente, que permite la producción de múltiples columnas de daño térmico en las paredes vaginales. El calentamiento del colágeno de la lámina propia submucosa ocasiona su inmediata contracción, las fibras se acortan y se vuelven más gruesas y consecuentemente el tejido circundante calentado también se contrae y se encoge. Así comienza el proceso de remodelado del colágeno y la neocolagenogénesis. Al finalizar estos procesos, los tejidos que han sido tratados se enriquecen con nuevo colágeno, pareciendo más jóvenes, más firmes y tersos y más elásticos, por lo que mejora la laxitud vaginal y se reducen los síntomas del SGM. (4)

### **A. Laser Erbio:Yag.**

El láser Erbio:YAG, cuya longitud de onda es de 2940 nm, posee una elevadísima absorción por el agua, (la más alta disponible actualmente entre los láseres, 10-15 veces superior a la del láser CO2), por lo que produce una ablación de los tejidos de entre 15 a 20 $\mu$ m y una capa muy fina de tejido quemado ( $\approx$ 5 $\mu$ m). Por su baja penetración, el láser erbium no tiene propiedades hemostáticas.(26) Debido a estas características se utiliza principalmente en rejuvenecimiento cutáneo, reducción de cicatrices y quemaduras.

Gaviria y Lanz realizaron un estudio que incluía a mujeres de entre 22 y 61 años con síntomas de atrofia vaginal. El tratamiento consistía en dos sesiones con láser erbio: YAG con un intervalo de tiempo entre cada sesión de 15 a 30 días. Para cuantificar la eficacia del tratamiento, pacientes fueron evaluadas, tanto antes de iniciar el tratamiento como a los tres meses de haberlo finalizado, mediante un examen médico completo en la que se cuantificó su grado de prolapo pélvico mediante cuestionario PISQ-12 (Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire), y un examen POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification System) así como su grado de turgencia vaginal mediante el cuestionario LVT (Laser Vaginal Tightening).

Cada sesión de tratamiento constaba de dos fases. En la primera fase, se irradiaba toda la longitud del canal vaginal mediante un espéculo láser especialmente diseñado que permitía emitir la radiación laser de forma circunferencial al interior de la vagina. En la segunda fase, con un terminal recto, se realizaba un tratamiento fraccional similar al habitualmente utilizado en la piel, sobre el introito y el vestíbulo vulvar. No se utilizó anestesia. El estudio demostró muy buena eficacia en la mejoría de la tersura de la vagina, con mínimas molestias durante el tratamiento y sin efectos adversos. (4)

Bogagnini y Mejía llevaron a cabo un estudio para observar los resultados de la terapia láser en pacientes con atrofia vaginal a raíz de la menopausia

y como consecuencia del tratamiento de cáncer ginecológico (en las cuales la terapia hormonal está contraindicada).

Previamente a la terapia láser, la vagina fue preparada para conseguir una óptima hidratación de la mucosa con hormonas aplicadas localmente, en aquellas mujeres sin contraindicación para los estrógenos y con plasma rico en plaquetas (PRP) para las que sí que tenían contraindicación. Se utilizó anestesia local.

Los resultados demostraron una excelente alternativa para los síntomas de la atrofia vaginal tanto en mujeres postmenopáusicas como en mujeres con historia de cáncer ginecológico. Parece ser igual de eficaz independientemente del origen de la atrofia (tras menopausia o cáncer) y del método previo de la preparación de la mucosa vaginal.(3)

Lee realiza un estudio de sobre el tratamiento de la flacidez vaginal en 30 mujeres con antecedentes de parto vaginal único (5 casos) o múltiple (25 casos) mediante el uso de láser Erbio:YAG, con espéculos especialmente diseñados para el tratamiento intravaginal que permiten emitir la luz laser en 90° o 360°. La emisión del laser, a su vez, puede aplicarse en forma de disparos múltiples de pulso corto (250  $\mu$ s /1,7 Julios/disparo), de pulso largo (1000 ms / 3,7 Julios/disparo), o dual (3 pulsos cortos + un pulso largo). Se realizaron 4 sesiones de tratamiento, con un intervalo de 1-2 semanas.

Independientemente de la modalidad de tratamiento elegida, todas las pacientes experimentaron una mejoría significativa en la flacidez vaginal (aumento de la tersura de la pared vaginal) y en el grado de satisfacción sexual, tanto por las propias pacientes como por sus parejas. El autor destaca que la emisión de la radiación láser en múltiples micropulsos fraccionados permite un mayor control en profundidad de las columnas de tejido daño térmico (ablación), mientras que la emisión subablativa del laser con un largo tiempo de emisión (1000 ms) permite un calentamiento volumétrico del tejido de mayor profundidad. Todo ello permite una mayor efectividad, con un rápido el proceso de recuperación de los tejidos.

Esta opción de tratamiento demostró ser segura, bien tolerada y sin dolor, sin efectos secundarios y efectiva en cuanto al tratamiento del SGM. (27)

Gambacciani llevó a cabo un estudio cuyo objetivo era evaluar la efectividad y aceptabilidad a corto plazo del tratamiento del SGM, comparando el láser Erbio:YAG intravaginal en modo no ablativo, frente al tratamiento estándar, consistente en la aplicación de gel vaginal con estriol.

Emplean para ello la denominada modalidad SMOOTH (marca registrada por FOTONA), consistente en la emisión de laser Erbio:YAG en forma de una rápida secuencia de 6 micropulsos de 300  $\mu$ s de baja fluencia, separados por 50 ms de descanso que en su conjunto componen un único macropulso largo, de 250-300 ms. De esta manera no se producen fenómenos ablativos en la mucosa, mientras que sí se logra una coagulación del colágeno submucoso a 100-200  $\mu$ m de profundidad. El espéculo utilizado emitía la energía en un punto o spot de 7 mms y se administraba una fluencia de 5,5 J/cm<sup>2</sup> intravaginal y de 10 J/cm<sup>2</sup> en el introito vulvar, con una frecuencia de 1,6 Hz.

El protocolo de tratamiento consistía en tres sesiones láser cada treinta días, se llevó a cabo en una consulta externa, sin ningún tipo de preparación especial ni anestesia ni medicación tras el tratamiento.

Para evaluar los síntomas subjetivos de sequedad vaginal y dispareunia se utilizó la Escala Visual Analógica (VAS), con una puntuación de 0 a 10, 0=ausencia de síntomas y 10=máximo dolor y el Índice de Salud Vaginal (VHIS), la cual evalúa el aspecto de la mucosa vaginal (elasticidad, pH vaginal, la integridad de la mucosa y la hidratación y humedad). Para evaluar los resultados de forma objetiva los signos se tomaron biopsias.

En la Figura 4 se representan los resultados comparativos del efecto del láser frente al tratamiento con estriol del SGM. Mientras que en el grupo tratado con estriol se puede apreciar que la eficacia conseguida se reduce a partir de las 12 semanas de tratamiento, en cambio, en el grupo tratado con laser los efectos beneficiosos se mantienen durante todo el estudio y persisten durante los 6 meses de seguimiento posteriores. Además, los efectos obtenidos con el laser endovaginal son independientes de cualquier tratamiento previo, lo que hace de este tratamiento una buena opción para mujeres postmenopáusicas que no han podido ser tratadas con hormonas, como las supervivientes de un cáncer de mama. También, los datos sugieren que el tratamiento con laser puede ser de ayuda en las mujeres

postmenopáusicas que sufren desde moderados a severos síntomas de incontinencia urinaria (SIU) que también puede estar presente en el SGM. (28)

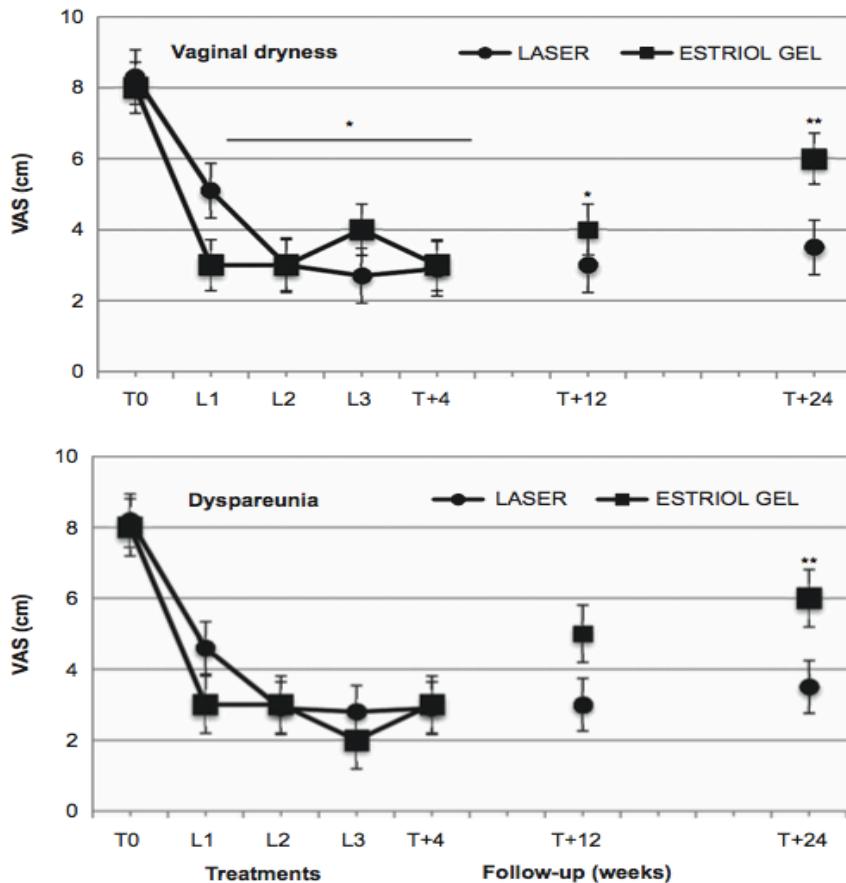


Fig. 4. Efecto de la terapia láser con efecto fototérmico de segunda generación en la sequedad vaginal (gráfica superior) y dispareunia (gráfica inferior) usando “the visual analog scale” (VAS) en una escala de 10 puntos para las mujeres que reciben tratamiento láser y para las mujeres que reciben estriol. (28)

Un estudio muy similar fue llevado a cabo por Gaspar et al, comparando la eficacia del láser Erbium:YAG (tres sesiones utilizando el modo SMOOTH) frente al tratamiento con estriol tópico, en forma de óvulos, para el tratamiento del SGM. Como novedad, estos autores introducen como criterio de evaluación del tratamiento el índice de maduración (IM) y el valor de maduración (VM) de las células de la mucosa vaginal. Estos términos hacen referencia a la proporción entre las células de las capas intermedias y parabasales de la mucosa vaginal frente las células de las capas

superficiales de la misma, tras valoración histológica mediante microscopio óptico. El VM en mujeres en edad reproductiva con menstruaciones regulares está en el rango de 50-95 mientras que para las mujeres con diferentes grados de SGM se encuentra por debajo de 50.

Tras ambas modalidades de tratamiento, se comprobó una clara mejoría de los valores de VM. Sin embargo, los buenos resultados obtenidos con el láser permanecieron de forma estadísticamente significativa hasta el 18 mes de seguimiento, mientras que con el estriol, por el contrario, disminuyeron a partir del mes 12 de seguimiento y en el mes 18 eran incluso peores que antes del inicio del tratamiento. (29)

### **B. Láser CO2 .**

El láser CO2 es uno de los láseres más potentes y eficientes fabricados hasta el momento. Tiene una longitud de onda de 10600 nm, la cual tiene una afinidad muy alta por el agua.

Desde hace muchos años viene utilizándose para el tratamiento del envejecimiento cutáneo, siendo la modalidad terapéutica fraccional microablativa la que mayor aceptación ha ido ganando día a día, debido a su seguridad y efectos satisfactorios de remodelado tisular. (26) (30)

Por ello, en los últimos años se ha incorporado al tratamiento del GSM, ya que puede mejorar los síntomas de la vaginitis atrófica, la laxitud vaginal y la incontinencia urinaria moderada. Sus efectos se basan en su capacidad para estimular y promover la regeneración de las fibras de colágeno, así como para restablecer la hidratación y elasticidad de la mucosa vaginal. También ha sido utilizado como instrumento complementario en la cirugía genital femenina, garantizando una cirugía efectiva y segura, que permite reducir las molestias postquirúrgicas. (31) (32) (33) (34) (35) (36) (37)

La variante fraccionada del laser CO2 es la más utilizada para el tratamiento del SGM. En esta modalidad, mediante la ayuda de un escáner controlado informáticamente, se producen dentro de la mucosa, múltiples "columnas de daño térmico", separadas por áreas indemnes de tejido. El epitelio y la lámina propia de estas zonas dañadas por el calor, inducen la cascada de

la cicatrización con la consiguiente formación de nuevo colágeno y fibras elásticas, lo que se traduce en más firmeza y tersura en el tegumento. El láser penetra en los tejidos alcanzando sólo una profundidad controlada. Cada pulso está compuesto por un pico de liberación de alta energía que produce una rápida ablación del tejido epitelial de la mucosa atrófica vaginal, seguido de una emisión de energía más larga y duradera que permite que el efecto del láser CO2 penetre más profundamente en la mucosa. Los pulsos están distribuidos por todas las paredes vaginales y espaciados de forma que cubran la totalidad del área a tratar.. (26) (35) (38) (39)

Recientemente, Salvatore et al ha llevado a cabo un estudio piloto en el que demostró que el uso de láser CO2 fraccionado microablativo en el tratamiento de AVV era factible, eficaz y seguro con un período de seguimiento de 12 semanas.

El ciclo de tratamiento consistía en tres aplicaciones láser intravaginal cada 4 semanas, realizándose en una consulta externa y sin requerir ningún tipo de preparación específica como analgesia o anestesia. Se recomendó a las pacientes evitar la actividad sexual durante los 2-3 días posteriores a la sesión láser, debido a la reacción inflamatoria que podía ocurrir en las primeras 48 horas.

La intensidad de los síntomas (sequedad vaginal, quemazón, picor, dispareunia y disuria) fue medida con la escala visual analógica (VAS).

Este estudio prospectivo demostró que el tratamiento con láser CO2 fraccionado microablativo está asociado con una significativa mejoría en la función sexual y una mayor satisfacción global en la vida sexual de las mujeres con síntomas de AVV. Después de un ciclo completo de tratamiento, el 85% de mujeres inactivas sexualmente, presuntamente como consecuencia del la atrofia vulvovaginal, retomaron vida activa sexual. (40) (41) (42)

Similares resultados han obtenido otros autores empleando procedimientos similares a los del grupo de Salvatore.

Sokol y Karram llevaron a cabo un estudio con seguimiento de un año sobre el uso del láser CO<sub>2</sub> fraccionado para el tratamiento del SGM. Los resultados mostraron mejoría mantenida en molestias vaginales, quemazón y sensación de ardor y, siendo más pronunciada esta mejoría en la dispareunia y en la sequedad vaginal. Por lo tanto, los resultados sugieren un efecto positivo duradero en el tiempo en los síntomas del SGM después de 1 año de tratamiento con láser CO<sub>2</sub> fraccionado. (43)

González Isaza et al. realizaron un estudio sobre los efectos a largo plazo del tratamiento láser CO<sub>2</sub> fraccionado y ablativo para el manejo de la incontinencia urinaria (SIU) en las mujeres postmenopáusicas con SGM. Las pacientes recibieron un total de cuatro sesiones láser administradas cada 30-45 días, empleando el láser por vía transvaginal, y tres sesiones de recuerdo a los 12, 24 y 36 meses. Despues de cada aplicación láser se tomaron biopsias.

Los resultados pusieron de manifiesto que el tratamiento suponía una mejora significativa en cuanto a la sintomatología del SIU y que esta mejoría se mantenía en el tiempo hasta los 36 meses sin necesidad de reintervención. También fueron evidentes los cambios histológicos en la vagina con la restauración del trofismo de la vagina. Estas observaciones sugirieron el laser CO<sub>2</sub> intravaginal como un procedimiento efectivo y seguro para el tratamiento de SIU moderado en mujeres con SGM. (44)

También hay que destacar un trabajo reciente publicado por Murina et al, en el que se realizaba exclusivamente tratamiento del introito vaginal y labios menores con láser CO<sub>2</sub> fraccionado, en pacientes con vestibulodinia y SGM, y, a pesar de no realizar tratamiento con aplicador intravaginal, se obtenían también muy buenos resultados. (45)

### 5.7.1.2 Láseres Infrarrojos no ablativos (NIR): Nd:YAG y Diodo.

Si bien los láseres infrarrojos (980nm-1470nm) fueron los primeros en utilizarse en cirugía ginecológica aplicada al SGM (26.Goodman), hay muy poca evidencia científica sobre el uso de los láseres infrarrojos aplicados al tratamiento de la atrofia vaginal o el SGM.

Hardy et al llevan a cabo un interesante estudio mediante un modelo teórico computarizado (simulaciones de Monte Carlo y modelo matemático de Arrhenius) aplicable al síndrome de incontinencia urinaria (SIU) del SGM, utilizando la emisión de láser infrarrojo de Nd:YAG 1064 nm y comparando la eficacia que sobre los tejidos pélvicos supondría la vía de abordaje transvaginal y la transuretral.

Sus resultados permitirían concluir que la estimulación por vía transvaginal tendría un mayor efecto térmico que la transuretral sobre la fascia endopélvica, y sería en consecuencia más efectiva para el tratamiento del SIU. (46)

Por otra parte, estos autores reflexionan sobre la profundidad de acción de las distintas fuentes de luz, en función de la capacidad física de penetración de las mismas en los tejidos, y concluyen que frente a las 100-200 micras de profundidad que se pueden alcanzar con los láseres de erbio o de CO<sub>2</sub>, los láseres de infrarrojo cercano (NIR), como el de Nd:YAG o el de diodo (980-1470), serían capaces de penetrar varios milímetros e incluso centímetros, y en consecuencia serían más efectivos para tratar la flacidez de los tejidos paravaginales y la incontinencia urinaria.

Quizás por ello, en los últimos años están apareciendo en el mercado modelos que incluyen estas fuentes de luz, solas o asociadas a láseres ablativos como el Erbio:YAG. Por ejemplo, Sciton en su equipo DiVA, combina en un sólo pulso, emisión microablativa de Erbio:YAG (2940 nm) y no ablativa de Diodo 1470 nm. Otros equipos como VelasPro LVR, realizan una emisión no ablativa con laser de diodo de 980 nm, que producen un calentamiento volumétrico de los tejidos perivaginales similares a los conseguidos con RF.

Si bien no existen todavía estudios publicados con estos dispositivos, en su aplicación al SGM, su futuro es prometedor, ya que existe buena experiencia previa en de estos láseres en el tratamiento de la laxitud cutánea secundaria al envejecimiento, siendo efectivos en la inducción de colágeno. Por ejemplo, ya en 1998, Muccini y cols comprueban histológicamente incrementos significativos en las fibras de colágeno dérmico tras la irradiación cutánea con laser de diodo de 980 nm. Y más recientemente, Hong y cols evalúan clínica e histológicamente la efectividad del láser Nd:YAG de 1064 nm en el tratamiento de la laxitud cutánea, obteniendo también muy buenos resultados. Por otra parte, dado que estos láseres no son ablativos, tienen un menor riesgo de infecciones o de otras complicaciones en el delicado territorio intravaginal. (47) (48)

### 5.7.2 Radiofrecuencia para el SGM.

Desde hace más de dos décadas, se conoce que la aplicación de una corriente eléctrica, la radiofrecuencia (RF) en la piel es capaz de modular sus propiedades mecánicas y, consecuentemente mejorar su laxitud. En contraste con las terapias basadas en luz, la energía administrada sobre el tejido es una radiación electromagnética procedente de una corriente eléctrica de polaridad cambiante. Las características de las partículas cargadas y de las moléculas en el campo eléctrico determinan calentamiento y, por tanto, el daño térmico, el remodelado y el estiramiento subsecuente de los tejidos dérmicos e hipodérmicos.

La energía terapéutica se aplica en el tegumento de manera uniforme con un terminal que contiene un material conductor dieléctrico, y alternando las cargas positivas a negativas se consigue que los iones y moléculas presenten también cambios de polaridad, lo que incrementa el calor en los tejidos subyacentes, con producción de proteínas de shock térmico y activación de los fibroblastos. Estos cambios celulares y extracelulares originan nueva producción de colágeno, que hace que el tejido conectivo se remodele y tense.

A diferencia de las terapias basadas en luz, la RF es capaz de dar mayor fluencia de energía a volúmenes más grandes de tejido sin dañar el epitelio, produciendo modificaciones estructurales del tejido subcutáneo adyacentes a las áreas de piel tratadas.(49)

**Tabla 4. Láser y equipos de Radiofrecuencia (RF) para el rejuvenecimiento vaginal.**

Equipos láser	Propiedades	Número de sesiones
Femilift Alma Lasers (Buffalo Grove, IL)	Láser CO2 fraccionado	3 ss con 4-6 sm de intervalo
MonaLisa Touch, Cynosure (westford, MA)	Láser CO2 fraccionado	3 ss con 6 sm de intervalo
IntimaLase, Fotona (Dallax, TX)	2,940-nm no-ablativo Er:YAG	2 ss con 8 sm de intervalo
Petit Lady, Lutronic (Burlington, MA)	2,940-nm Er:YAG	3 ss con 2 sm de intervalo
<b>Equipos de RF</b>		
ThermiVa, ThermiAesthetics (Southlake, TX)	Temperatura regulada por RF	3 ss con 4-6 sm de intervalo
ReVive, Viora (Jersey City, Nj)	RF-bipolar	4-6 ss con 2-3 sm de intervalo
Venus Fiore, VenusConcept (Toronto, CA)	RF-multipolar en el área de pulsos electromagnéticos	3 ss con 1 sm de intervalo
Viveve System, Viveve Medical (Sunnyvale, CA)	RF patentada	1 sesión
Protegé Intima, BTL Aesthetics, (Framingham, MA)	RF focalizada	2-4 ss cada 2-3 sm
Pelleve, Ellman International (Hicksville, NY)	RF-monopolar	3 ss con 2-3 sm de intervalo
<b>Ss= sesiones, sm=semanas</b>		

Inspirados en los resultados obtenidos en la piel, Millheiser et al llevaron a cabo en 2010 un estudio prospectivo sobre el tratamiento de laxitud vaginal en mujeres que habían tenido partos por vía vaginal mediante aplicación de RF monopolar. Su objetivo era evaluar el uso terapéutico de la RF sobre el introito vaginal y como forma de estimular el tejido conectivo subyacente y el consecuente estiramiento de los tejidos.

Para evaluar de forma subjetiva la laxitud vaginal se utilizó un cuestionario de satisfacción sexual de las pacientes tratadas y sus parejas (Vaginal Laxity Questionnaire, VLQ).

El tratamiento se realizó en una consulta externa con un sistema de RF que comprendía un generador de RF, un módulo de enfriamiento, una pieza de mano horizontal y un cabezal y se hizo tan solo un ciclo a cada paciente tratando una zona circular en torno a la vagina, evitando dañar la región uretral. El tratamiento fue bien tolerado. Las pacientes refirieron una sensación tolerable de calor al recibir los pulsos de RF, por lo que no se precisó ningún tipo de analgesia o anestesia. No se produjeron efectos adversos. Ninguna paciente tuvo dolor durante las relaciones sexuales en los 6 meses de seguimiento. Las mujeres fueron a revisiones médicas hasta los 6 meses tras finalizarlo. (50)

Similares resultados obtuvieron Sekiguchi et al en un estudio que evaluaba la mejoría de la laxitud de los tejidos vaginales y de la satisfacción en las relaciones sexuales en 30 mujeres japonesas multíparas, tras un solo tratamiento con RF no ablativo ni invasivo, limitado al introito vaginal, y tras 12 meses de seguimiento. Aunque en general el estudio no mostró efectos secundarios importantes, una paciente presentó leucorrea y otra molestias abdominales, que cedieron espontáneamente en 10 días. (51)

En el terreno experimental, Coad y Vos demostraron en un modelo de vagina ovina, que entre 1 y 4 semanas tras una sola aplicación de RF se producía remodelado y activación de los fibroblastos y que a los 6 meses se podía constatar un notable incremento del colágeno a nivel submucoso y muscular. Estos hallazgos demuestran experimentalmente que la RF induce el remodelado del tejido conectivo con la activación de los fibroblastos y neocolagenogénesis. (52) (53)

Todo ello ha derivado que en los últimos años se hayan comercializado distintos dispositivos de aplicación peri e intravaginal, algunos de ellos dotados de sensores de temperatura, lo que permite una administración más placentera y segura, minimizando el riesgo de efectos secundarios.

Diversos estudios sobre los efectos de la RF en el territorio vaginal y perivaginal se han publicado en fechas muy recientes. En la mayoría se practican 1/4 tratamientos seriados cada 4/6 semanas, demostrándose efectos beneficiosos sobre la laxitud vaginal, la satisfacción sexual e incluso la incontinencia urinaria durante al menos un año. Entre ellos destaca el estudio multicéntrico VIVEVE I, recientemente publicado por Krychman et al, en el que estos efectos beneficiosos de la RF se demuestran de forma, prospectiva, randomizada y controlada. (54)

## 7. DISCUSIÓN

El principal objetivo del tratamiento del SGM es reducir sus síntomas. Casi el 50% de las mujeres de 60 años presentan síntomas como la sequedad, el dolor y la dispareunia, que están íntimamente y fuertemente asociados con un marcado efecto negativo en las relaciones sexuales y personales, y que ocasiona una menor de calidad de vida (CV). (26)

La mucosa vaginal tiene varias funciones: absorción, secreción, protección y respuesta de estimulación. Estas cuatro funciones dependen directamente de la integridad, morfología y función normal de la mucosa, que a su vez depende de los niveles de estrógenos. Los cambios fisiológicos del SGM son el resultado de los años y la disminución de la concentración de los estrógenos debido a la menopausia. Estos cambios son histológicos, de la estructura de la pared vaginal, como el adelgazamiento y disminución del grosor del epitelio y clínicos, como sequedad, aumento del pH, dolor durante el acto sexual, irritación de la vulva con sensación de ardor y quemazón, palidez de los tejidos y pérdida de la elasticidad. La mejoría de los síntomas del SGM se podría conseguir con el incremento de los niveles de estrógenos locales en la circulación sanguínea del área afectada.(29)

Han sido propuestas distintas opciones terapéuticas y como primera recomendación general se aconseja a todas las pacientes cambios en los hábitos de vida hacia un tipo más saludable (disminución del consumo de tabaco, pérdida de peso y actividad sexual regular).

La terapia hormonal sustitutiva (THS), local y sistémica, se ha mostrado como la más efectiva para casos moderados y severos, y además, también se dispone de tratamientos no hormonales vaginales (cremas hidratantes y lubricantes). Nuevos e innovadores tratamientos como el ospemifeno (Receptor Selectivo Modulador de Estrógenos) y el láser vaginal, han demostrado beneficiosos en el tratamiento de los síntomas del SGM.

La THS sistémica mejora la clínica del SGM en la mayoría de las mujeres, 74% después de un año de tratamiento, pero un 26% de ellas continuarán con su clínica vaginal. Por esta razón, se justifica la no recomendación de iniciar THS

sistémica en mujeres con síntomas vaginales exclusivamente, y en el que muchos casos se requiera inicialmente la combinación de estrógenos sistémicos y locales, especialmente cuando se emplea esta terapia a dosis bajas. La terapia estrogénica local no solo reduce la mayoría de los efectos adversos de la terapia sistémica, sino que probablemente es más eficaz en el tratamiento de la sintomatología genitourinaria de la menopausia. Por ello, las mujeres que presentan SGM como única consecuencia de la deprivación estrogénica son las candidatas por elección para recibir el tratamiento hormonal local.

Los tratamientos no hormonales vaginales están indicados en aquellas mujeres que tienen contraindicación, como aquellas que padecen un cáncer ginecológico estrógeno-dependiente, o no desean terapias hormonales sistémicas ya sea por miedo, efectos secundarios o falta de eficacia. Las cremas vaginales y los lubricantes se utilizan sobre todo para la sequedad vaginal, proporcionan bienestar y mantienen la secreción vaginal de cara al acto sexual, pero no revierten los cambios debidos a la atrofia vaginal y por su falta de adherencia al tratamiento no han demostrado una eficacia ampliamente contrastada. Otras sustancias, como el AH ha sido también empleado para el tratamiento del SGM localmente con la intención de contrarrestar la pérdida de elasticidad e hidratación de la mucosa vaginal, también sin evidencia suficiente que apoye tales indicaciones. (26) Estas son algunas de las limitaciones de estas terapias, como el hecho de que los efectos beneficiosos son evidentes sólo durante el tiempo que dura la terapia y, en general sus efectos se detienen cuando el tratamiento se interrumpe, y también que estos cambios afectan mayoritariamente sólo a la superficie vaginal. Por esta razón, actualmente se están desarrollando nuevos tratamientos que trabajan a largo plazo y a nivel del tejido conectivo y vascularización y no sólo a nivel de la superficie vaginal, representando alternativas importantes de tratamiento. (29)

El término láser es un acrónimo de “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation”. El haz emitido es una radiación electromagnética. Similar a la luz natural, pero generada mediante emisiones estimuladas. Cada tipo de láser se define por su longitud de onda, que determina el color de la luz generada y también por su medio activo donde la energía es estimulada. (26)

Dependiendo de la energía láser enviada y su tiempo de duración, el rango de efecto en los tejidos va desde uno más destructivo (ablación de tejido) a un efecto sólo térmico (coagulación). (29)

Entre los láseres de aplicación en el tratamiento del SGM, destacan el láser CO2 y el Erbio:YAG, con longitudes de onda de 10600 nm y 2940 nm respectivamente, ambos en el rango infrarrojo, y tienen un alto coeficiente de absorción por el agua. (55) El CO2 suele aplicarse de forma ablativa fraccionada, causando múltiples columnas de daño térmico en superficie, necesarias para inducir en el tejido conectivo subyacente efectos bioestimuladores, de remodelación y neoformación de colágeno. En cambio, el láser Er:YAG, además de forma ablativa, puede también administrarse en forma subablativa, sin dañar la mucosa vaginal. La energía lumínica administrada, se disipa lentamente en profundidad, consiguiendo los mismos efectos biológicos que con el láser CO2, con el beneficio adicional de evitar el daño de la mucosa. Por consiguiente, el riesgo de infección, necrosis, cicatrices y otros efectos secundarios se minimizan con el láser Er:YAG en comparación con el CO2. Esto, también se traduce en un menor tiempo de recuperación.(27) (29)

Finalmente la radiofrecuencia (RF) se ha incorporado al arsenal de tratamiento no invasivo del SGM, permitiendo incrementar el estiramiento y la tersura del canal vaginal y la mejoría de la incontinencia urinaria de esfuerzo. (25)

No obstante, el SGM es una situación crónica y no existe un tratamiento de elección, sino que las recomendaciones se consideran en base a las peticiones y condiciones de las pacientes y la duración de las distintas opciones terapéuticas disponibles. Por este motivo, es sensato revisar las necesidades de las mujeres anualmente para asegurar la eficacia y aceptabilidad al mismo tiempo que estar actualizado sobre nueva información u opciones de tratamiento.

## 8. CONCLUSIONES

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) surge como sustitución del concepto clásico de atrofia vulvovaginal (AVV) patrocinado por la International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) y la North American Menopause Society (NAMS). Su intención es integrar la enorme variedad de signos y síntomas asociados a los progresivos cambios vulvovaginales debidos a la caída de estrógenos y otros esteroides sexuales en la menopausia, y que puede influir negativamente en las relaciones interpersonales, en su esfera sexual, en la pérdida de autoestima y en su calidad de vida. Por lo tanto, los profesionales del ámbito sanitario debemos ser proactivos a la hora de investigar la clínica y su repercusión local y general y ofrecer a las mujeres menopáusicas las diferentes opciones terapéuticas en función de sus expectativas personales, experiencias con dichos tratamientos, preferencias y satisfacción.

Habitualmente, las mujeres con contraindicaciones o que rechazan la terapia sustitutiva con estrógenos o el tratamiento con ospemifeno tienen limitaciones en su manejo terapéutico quedando limitado al uso de cremas hidratantes y lubricantes. En función de los datos publicados hasta la actualidad, los resultados obtenidos de diferentes estudios piloto han demostrado que el uso de la energía como tratamiento, láser ablativo CO<sub>2</sub> y Erbium:YAG, mejora la morfología del epitelio vaginal y los síntomas, siendo una opción terapéutica efectiva, fácil de realizar, segura, bien tolerada y sin efectos adversos, constituyendo así una novedosa alternativa.

A pesar de estos resultados, la aplicación de energía en sus diferentes formas en el canal vaginal es un concepto relativamente nuevo, con escasa evidencia de estudios clínicos a largo plazo en comparación con su uso para el rejuvenecimiento cutáneo de cara, cuello y escote. Por esta razón, son necesarias futuras investigaciones controladas y a largo plazo, con un mínimo de seguimiento de 12 meses desde la última sesión, para poder disponer de una novedosa alternativa segura y válida para ofrecer a las pacientes para tratar los síntomas del SGM, bien de forma aislada o asociada a terapias clásicas ya conocidas.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Hutchinson-Colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas.* 2015;82(4):342–5.
3. Bojanini JF, Mejía AM. Laser Treatment of Vaginal Atrophy in Post-menopause and Post-gynecological Cancer Patients. *J Laser Health Acad.* 2014;14(1):65–71.
4. Gaviria JE, Lanz JA. Laser Vaginal Tightening (LVT) – evaluation of a novel noninvasive laser treatment for vaginal relaxation syndrome. *J Laser Health Acad.* 2012;12(1); 59-66.
5. Nappi RE, Palacios S, Panay N, Particco M, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in four European countries: evidence from the European REVIVE Survey. *Climacteric.* 2016;19(2):188–97.
6. 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.* 2015;82(3):308–13.
7. 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.
8. Origoni M, Cimmino C, Carminati G, Iachini E, Stefani C, Girardelli S, et al. Postmenopausal vulvovaginal atrophy ( VVA ) is positively improved by topical hyaluronic acid application . A prospective , observational study. *Eur Rev Med Pharmacol.* 2016;20(20):4190-4195.
9. Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S. Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J community based Nurs midwifery.* 2016;4(1):69–78.
10. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: A review of the evidence. *Maturitas.* 2011;70(1):22–5.

11. Archer DF. Dehydroepiandrosterone intra vaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:139–43.
12. Degregorio MW, Zerbe RL, Wurz GT. Ospemifene: A first-in-class, non-hormonal selective estrogen receptor modulator approved for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy. *Steroids.* 2014;90:82–93.
13. Wurz GT, Kao CJ, DeGregorio MW. Safety and efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy due to menopause. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1939–50.
14. 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.
15. Fasola E, Gazzola R. Labia Majora Augmentation with Hyaluronic Acid Filler: Technique and Results. *Aesthetic Surg J.* 2016;36(10):1155–63.
16. Elías JA, Carbone A, Elías SJ. Plasma Rico en Plaquetas ( PRP ) en Líquen Escleroso y Atrófico vulvo-vaginal y Atrofia Hipoestrogénica (AHE) [Internet] International Society Cosmetic Gynecology (ISCG) 4º World Meeting y 28º World Meeting of American Academy Cosmetic Surgery (AAC). [Las Vegas. USA. Enero 2012]. Available from: <http://www.cosmeticsurgery.org/aacs2012/symposiums.cfm#spanish> International
17. Runels C, Melnick H, Debourbon ER. A Pilot Study of the Effect of Localized Injections of Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) for the Treatment of Female Sexual Dysfunction. *J Women's Health Care.* 2014;3(4):169.
18. Aguilar P, Hersant B, SidAhmed-Mezi M, Bosc R, Vidal L, Meningaud JP. Novel technique of vulvo-vaginal rejuvenation by lipofilling and injection of combined platelet-rich-plasma and hyaluronic acid: a case-report. *Springerplus.* 2016;5(1):1184.
19. Kegel AH. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *Am J Obstet Gynecol.* 1948;56(2):238-48.
20. Mayer D, Veith FJ, Lachat M, Pfammatter T, Hechelhammer L, Rancic Z.

- Abdominal compartment syndrome. *Minerva Chir.* 2010;65(3):329–45.
21. Triana L, Robledo AM. Aesthetic surgery of female external genitalia. *Aesthetic Surg J.* 2015;35(2):165–77.
  22. Cihantimur B, Herold C. Genital beautification: A concept that offers more than reduction of the labia minora. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(6):1128–33.
  23. Lista F, Mistry BD, Singh Y, Ahmad J. The Safety of Aesthetic Labiaplasty: A Plastic Surgery Experience. *Aesthetic Surg J.* 2015;35(6):689–95.
  24. Goodman MP, Placik OJ, Benson RH, Miklos JR, Moore RD, Jason RA, et al. A large multicenter outcome study of female genital plastic surgery. *J Sex Med.* 2010;7(4 Pt 1):1565–77.
  25. Karcher C, Sadick N. Vaginal rejuvenation using energy-based devices. *Int J Women's Dermatology.* 2016;2(3):85–8.
  26. Escribano JJ, Rodea G, Martín A, Cristobal I, González PJ, Salinas J 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): 138-151.
  27. Lee MS. Treatment of Vaginal Relaxation Syndrome with an Erbium : YAG Laser Using 90° and 360° Scanning Scopes : A Pilot Study & Short-term Results. *Laser Ther.* 2014;23(2):129–38.
  28. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric.* 2015;18(5):757–63.
  29. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium: YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med.* 2017;49(2):160-168.
  30. Ronconi L, Galli M. *MonaLisa Touch<sup>TM</sup>*: the latest frontier in the treatment of vaginal atrophy. DEKA Ed. Scientific Series Vol 2; 2012.
  31. Filippini M, Del Duca E, Negosanti F, Bonciani D, Negosanti L, Sannino M, et al. Fractional CO<sub>2</sub> Laser: From Skin Rejuvenation to Vulvo-Vaginal Reshaping. *Photomed Laser Surg.* 2017; 35 (3):171-175.

32. 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.
33. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, et al. Safety and long-term efficacy of fractional CO<sub>2</sub> laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:39-44
34. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas.* 2017; 25;99:10–5.
35. Perino A, Calligaro A, Forlani F, Tiberio C, Cucinella G, Svelato A, et al. Vulvo-vaginal atrophy: A new treatment modality using thermo-ablative fractional CO<sub>2</sub> laser. *Maturitas.* 2015;80(3):296–301.
36. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, et al. Fractional CO<sub>2</sub> laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(4):841–6.
37. Wang Y, Kong WM, Wu YM, Wang JD, Zhang WY. Therapeutic effect of laser vaporization for vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy due to premalignant and malignant lesions. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(6):1740-7.
38. Salvatore S, Leone Roberti Maggiore U, 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.
39. Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO<sub>2</sub> laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause.* 2016;23(10):1102–7.
40. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO<sub>2</sub> laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric.* 2015;18(2):219–25.
41. Leone U, Maggiore R, Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, Calligaro A, et al. A 12-week treatment with fractional CO<sub>2</sub> laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric.* 2014;17(4):363-9.

42. Stefano S, Stavros A, Massimo C. The use of pulsed CO<sub>2</sub> lasers for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(6):504-8.
43. Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO<sub>2</sub> laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2017;24(7):1.
44. González Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, Lukaszuk M. Long-term effect of thermoablative fractional CO<sub>2</sub> laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J.* 2017;18 (5)1–5.
45. Murina F, Karram M, Salvatore S, Felice R. Fractional CO<sub>2</sub> Laser Treatment of the Vestibule for Patients with Vestibulodynia and Genitourinary Syndrome of Menopause: A Pilot Study. *J Sex Med.* 2016;13(12):1915-1917.
46. Hardy LA, Chang C-H, Myers EM, Kennelly MJ, Fried NM. Computer simulations of thermal tissue remodeling during transvaginal and transurethral laser treatment of female stress urinary incontinence. *Lasers Surg Med.* 2017; 49:198–205.
47. Muccini JA, O'Donnell FE, Fuller T, Reinisch L. Laser treatment of solar elastosis with epithelial preservation. *Lasers Surg Med.* 1998;23(3):121-7.
48. Hong JS, Park SY, Seo KK, Goo BL, Hwang EJ, Park GY, et al. Long pulsed 1064 nm Nd:YAG laser treatment for wrinkle reduction and skin laxity: Evaluation of new parameters. *Int J Dermatol* 2015; 54(9):e345-50.
49. Kruglikov IL. Influence of the Dermis Thickness on the Results of the Skin Treatment with Monopolar and Bipolar Radiofrequency Currents. *Biomed Res Int.* 2016;16:1953203.
50. Millheiser LS, Pauls RN, Herbst SJ, Chen BH. Radiofrequency Treatment of Vaginal Laxity after Vaginal Delivery: Nonsurgical Vaginal Tightening. *J Sex Med.* 2010;7(9):3088–95.
51. Sekiguchi Y, Utsugisawa Y, Azekosi Y, Kinjo M, Song M, Kubota Y, et al. Laxity of the vaginal introitus after childbirth: Nonsurgical vaginal tissue restoration and improved sexual satisfaction with an office procedure of low-energy radiofrequency thermal therapy. *J Womens Health (Larchmt).* 2013; 22(9):775-81.

52. Coad J, Vos J. Nonsurgical Radiofrequency Tightening of the Vaginal Introitus: A Histological Study Using the Sheep Vagina Model. *J Sex Med.* 2010;7:131–2.
53. Coad JE, Vos JA. Safety and Mechanisms of Action Supporting Nonablative Radiofrequency Thermal Therapy for Vaginal Introitus Laxity Occurring in Women After Childbirth: Histological Study in the Sheep Vaginal Model. *ViVeVe.* 2011;7901.
54. Krychman M, Rowan CG, Allan BB, DeRogatis L, Durbin S, Yacoubian A, et al. Effect of Single-Treatment, Surface-Cooled Radiofrequency Therapy on Vaginal Laxity and Female Sexual Function: The {VIVEVE} I Randomized Controlled Trial. *J Sex Med.* 2017;14(2):215–25.
55. Tidwell WJ, Owen CE, Kulp-Shorten C, Maity A, McCall M, Brown TS. Fractionated Er:YAG laser versus fully ablative Er:YAG laser for scar revision: Results of a split scar, double blinded, prospective trial. *Lasers Surg Med.* 2016;48(9):837–43.