



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"**

**CAMBIOS EN EL ÍNDICE DE MADURACIÓN Y SEQUEDAD VAGINAL EN MUJERES
POSTMENOPÁUSICAS MEXICANAS QUE UTILIZAN O NO CALCITRIOL**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. CONCEPCIÓN AMADOR PÉREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. SEBASTIÁN CARRANZA LIRA

México D.F. Febrero 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE, HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

Dr. Gilberto Tena Alavez
Director General

Dr. Carlos Emiro Morán Villota
Director de Educación e Investigación en Salud

Dr. Sebastián Carranza Lira
Asesor de tesis

DEDICATORIA

A mis padres, Rosa y Armando por el apoyo y cariño que siempre me han brindado.

A mis hermanos, Alma y Enrique por crecer conmigo y ser parte importante de mi vida.

A Luis Rodrigo, por todo el amor que siempre me has dado y por inspirarme a ser mejor persona cada día.

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Sebastián Carranza Lira por todo el esfuerzo y entusiasmo que dedicó a este trabajo.

A todos mis maestros por todas sus enseñanzas a lo largo de estos cuatro años.

INDICE

	Página
Resumen	6
Introducción	7
Planteamiento del problema	9
Justificación	10
Objetivo	11
Hipótesis	12
Material y métodos	13
Resultados	15
Discusión	17
Conclusión	18
Anexos	19
Bibliografía	23
Hoja de dictamen de autorización	25

RESUMEN

Introducción: Se sabe que la vitamina D incrementa el porcentaje de células superficiales con respecto al placebo.

Objetivo: Evaluar los cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal en mujeres posmenopáusicas mexicanas que utilizan o no calcitriol.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes posmenopáusicas con sequedad vaginal que recibieron de manera aleatoria: 1) calcio 500 mg vía oral cada 24 horas y 2) calcitriol 0.25 µg vía oral cada 24 horas, durante dos meses. Al inicio del tratamiento y a los dos meses se tomó citología vaginal, se calculó el índice de maduración y valor estrogénico (VE). La sequedad vaginal se evaluó mediante una escala visual análoga y la humedad vaginal con un papel tornasol observando la longitud del humedecimiento del mismo en milímetros. Se utilizó prueba t Student para el análisis estadístico.

Resultados: Se estudiaron 23 mujeres posmenopáusicas divididas de la siguiente manera: Grupo 1 = 11 mujeres y en el grupo 2 = 12 mujeres. No hubo diferencias entre los grupos en edad, edad al momento de la menopausia, índice de masa corporal, e índice cintura cadera. No hubo diferencias entre los grupos ni al inicio ni al final del tratamiento en el porcentaje de células parabasales, intermedias, VE, grado de humidificación del papel tornasol ni en la magnitud de la sequedad vaginal. Solo el porcentaje de células superficiales que fue significativamente mayor al final del tratamiento en el grupo que recibió calcitriol.

Conclusión: El uso de calcitriol incrementó el número de células superficiales en la citología vaginal.

Palabras clave: Calcitriol, sequedad vaginal, posmenopausia.

INTRODUCCIÓN

Posterior a la menopausia, la disminución en las concentraciones de estrógenos lleva a que el epitelio vaginal se adelgace, se atrofie, lo que se asocia con sequedad, pérdida de la elasticidad, inflamación y sangrado.¹

La valoración del grado de estrogenización vaginal puede estimarse por medio del índice de maduración (IM) que es la relación porcentual de tres tipos de células vaginales (parabasales/intermedias/superficiales) con lo cual se calcula el valor estrogénico.² En la posmenopausia temprana existe predominio de las células intermedias y en la posmenopausia tardía las células que predominan son las parabasales.³

La humedad vaginal se puede evaluar de forma objetiva mediante la utilización de una tira de papel tornasol, la cual se humedece al estar en contacto con la vagina y se reporta en milímetros.⁴ Asimismo la intensidad la sequedad vaginal puede evaluarse con una escala visual análoga de 10cm de longitud en la que 0 representa la ausencia del síntoma y 10 la máxima intensidad del mismo.⁴

El tratamiento de la sequedad y atrofia vaginal se basa en la aplicación de estrógenos en forma tópica o sistémica,⁵ el cual tiene una eficacia demostrada.

Como parte del tratamiento se han utilizado sobretodo cremas con estrógenos locales,⁶ con lo cual se restablece el porcentaje de células superficiales.

Algunos estudios han reportado que la vitamina D y sus análogos intervienen en la regulación del crecimiento y diferenciación del epitelio escamoso de la vagina de la rata semejante al obtenido con el estrógeno,⁷ induce la proliferación del epitelio vaginal de la rata consistente en la expresión de la cornifina beta y la 1,25 dihidroxi vitamina D3, y regula a la alta la expresión del receptor en el epitelio vaginal.⁸ En

un estudio en humanos se evaluó el efecto de la vitamina D sobre el epitelio vaginal observando un incremento en el porcentaje de células superficiales con respecto al placebo.⁹

Es por eso que el objetivo de este trabajo es evaluar los cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal en mujeres posmenopáusicas mexicanas que utilizan o no calcitriol.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Habrá cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal en pacientes que utilizan calcitriol con respecto a las que no lo utilizan?

JUSTIFICACIÓN

Debido a que los síntomas de atrofia vaginal resultan de una combinación de cambios en las células estrógeno dependientes y reducción en la secreción de moco cervical, la administración de estrógenos exógenos (sistémicos o tópicos) son un tratamiento común para mejorar los síntomas relacionados a la atrofia vaginal. Con la influencia de estrógenos exógenos el epitelio vaginal se restaura, sin embargo, el uso de estrógenos exógenos tiene varios efectos adversos y puede además estar contraindicado. Hay tratamientos alternativos no hormonales, que pueden ser una alternativa en pacientes que no son candidatas a recibir terapia hormonal de reemplazo, uno de ellos es el calcitriol y del cual solo hay un único estudio al respecto.

OBJETIVO

Evaluar los cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal en mujeres que utilizan o no calcitriol.

HIPÓTESIS

Hay mejoría en el índice de maduración y sequedad vaginal en pacientes que utilizan calcitriol.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, comparativo, controlado y analítico en el departamento de Ginecología endocrina del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala".

Los criterios de inclusión fueron: pacientes postmenopáusicas que acudieron a Consulta Externa del Hospital refiriendo sequedad vaginal y que no estuvieran recibiendo terapia hormonal de reemplazo. Los criterios de no inclusión: pacientes que no desearan participar en el estudio, que hubieran recibido terapia hormonal de reemplazo o que tuvieran enfermedades crónico-degenerativas. Los criterios de eliminación: pacientes que no completaran las dos evaluaciones o que no tomaran el medicamento. Se formaron de manera aleatoria dos grupos: 1) sólo calcio 500 mg vía oral c/24 horas y 2) calcitriol 0.25 µg vía oral c/24 horas durante dos meses.

Previo al inicio del tratamiento con calcitriol se tomó citología vaginal y se repitió el estudio a los dos meses. Se calculó el índice de maduración determinando la proporción de células vaginales parabasales, intermedias y superficiales y se calculó el valor estrógeno (VE = % células intermedias X 0.5 + % células superficiales) considerando un intervalo de cero a 49 como efecto estrogénico ausente o bajo, de 50 a 64 moderado efecto estrogénico y de 65 a 100 alto efecto estrogénico.

El síntoma sequedad vaginal fue evaluado al inicio y al final del tratamiento mediante una escala visual análoga, en la cual cero era la ausencia del síntoma y 10 la máxima intensidad del mismo. Se les indicó que marcaran donde consideraban que se encontraba la intensidad de la sequedad. Asimismo, al inicio

y final del estudio se midió objetivamente la humedad vaginal utilizando un papel tornasol puesto en contacto en el introito por un minuto observando la longitud del humedecimiento del papel en milímetros.⁴

Se calculó el tamaño de muestra con el programa EpiInfo6 considerando un intervalo de confianza de 90%, potencia 80%, razón 1:1 entre quienes recibieron calcitriol o no. Considerando 70% de cambio en el grupo con calcitriol y 10% en el grupo sin tratamiento, el tamaño de la muestra fue de 10 pacientes para cada grupo.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS V8. La comparación entre los grupos se realizó por medio de prueba t de Student para grupos independientes y la comparación en cada grupo por separado entre los valores iniciales y finales por medio de la prueba t de Student para muestras relacionadas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" y las pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 23 mujeres postmenopáusicas. Sólo se incluyeron aquellas con VE ≤ 50 . Quedaron divididas de la siguiente manera: Grupo 1 = 11 mujeres y en el grupo 2 = 12 mujeres.

Al comparar edad, edad al momento de la menopausia, peso, talla, índice de masa corporal, perímetro de la cintura y la cadera así como el índice cintura cadera, no hubo diferencias entre los grupos (Tabla I).

Al comparar ambos grupos al inicio del tratamiento, el porcentaje de células parabasales, intermedias y superficiales, así como el VE, no hubo diferencias entre los grupos, asimismo no hubo diferencias en las comparaciones al final del tratamiento, salvo en el porcentaje de células superficiales que fue significativamente mayor en el grupo que recibió calcitriol. (Tabla II).

No hubo diferencias entre los grupos ni al principio ni al final del tratamiento, en el grado de humidificación del papel tornasol ni en la magnitud de la sequedad vaginal reportada en la escala visual análoga.

Al comparar en cada grupo por separado los valores iniciales con los finales del porcentaje de células parabasales, intermedias y superficiales, VE, humidificación del papel tornasol y el síntoma sequedad vaginal evaluado con la escala visual análoga, se observó en el grupo sin tratamiento hubo un incremento significativo en porcentaje de células parabasales y una disminución en el porcentaje de intermedias. De igual manera hubo una disminución significativa del VE y un incremento en el grado de sequedad vaginal reportada en la escala visual análoga. (Tabla III).

Al hacer la misma comparación en el grupo con calcitriol, sólo se encontró un incremento significativo en el porcentaje de células superficiales. (Tabla IV)

DISCUSIÓN

El uso de estrógenos locales ha sido el habitual para el tratamiento de la atrofia vaginal¹⁰. Sin embargo, otras alternativas como el uso de vitamina D ha sido descrita.⁹

En el estudio realizado se encontró que el porcentaje de células superficiales aumentó de manera significativa en el grupo que recibió calcitriol al compararlo con el que recibió sólo calcio. Sin embargo el porcentaje de diferencia en células superficiales al final del tratamiento fue de 73% mientras que en otro estudio fue del 84%.⁹

En el estudio realizado en el grupo con solo calcio se observó un incremento significativo en las células parabasales y decremento de las intermedias así como del valor estrogénico. En la escala visual análoga hubo un incremento en la calificación, lo que traduce una mayor sequedad vaginal.

En el grupo con calcitriol sólo hubo modificación de las células superficiales sin cambios en los otros parámetros. Lo que despierta la interrogante de que si el incremento de las células superficiales no es por sí solo suficiente para disminuir la sequedad vaginal y aumentar la humidificación vaginal, pero esto también puede depender del tiempo de uso de calcitriol, lo cual requiere de otro estudio en el que se utilice por un tiempo más prolongado.

CONCLUSIÓN

El uso de calcitriol incrementó el número de células superficiales en la citología vaginal, pero no modifica la sequedad vaginal.

ANEXOS. Tabla I. Datos generales.

	I	II	P
Edad (años)	52.4 ± 2.8	52.7 ± 5.1	NS
Gestas	2.7 ±1.0	3.1 ±1.6	NS
Menopausia (años)	48.2 ±3.1	47.6 ± 4.1	NS
Peso (Kg)	66.8 ±12.5	67.0 ± 8.4	NS
Talla (m)	1.5 ±0.06	1.5 ± 0.07	NS
Índice de masa corporal	28.3 ±4.7	28.1 ± 2.8	NS
Perímetro cintura (cm)	87.4 ±6.8	89.8 ± 4.5	NS
Perímetro cadera (cm)	100.7 ±5.9	101.3 ± 4.5	NS
Índice cintura cadera	0.87 ±0.05	0.89 ± 0.04	NS

I Calcio (n=11), II Calcitriol (n=12)

ANEXOS. Tabla II. Comparación entre ambos grupos.

	I	II	p
% células parabasales inicial	24.5 ± 38.8	54.2 ± 45.2	NS
% células intermedias inicial	73.6 ± 38.8	43.4 ± 45.0	NS
% células superficiales inicial	1.8 ± 4.0	2.5 ± 4.5	NS
% células parabasales final	56.4 ± 44.5	36.7 ± 44.2	NS
% células intermedias final	40.0 ± 41.0	53.3 ± 37.0	NS
% células superficiales final	2.7 ± 4.6	10.0 ± 8.5	< 0.02
Valor estrogénico inicial	38.6 ± 19.6	24.2 ± 23.0	NS
Valor estrogénico final	22.7 ± 23.1	32.2 ± 26.1	NS
Humidificación del papel tornasol inicial (mm)	2.1 ± 1.0	1.5 ± 1.2	NS
Humidificación del papel tornasol final (mm)	1.9 ± 0.8	1.7 ± 1.0	NS
Sequedad vaginal inicial (mm)	67.3 ± 16.5	58.5 ± 24.0	NS
Sequedad vaginal final (mm)	76.3 ± 12.6	61.4 ± 27.2	NS
Tiempo de menopausia	50.2 ± 47.3	75.4 ± 54.8	NS

I Calcio (n=11), II Calcitriol (n=12)

ANEXOS. Tabla III. Cambios entre el inicio y final en el grupo sin tratamiento

	Inicial	Final	p
% células parabasales	24.5 ± 38.8	56.4 ± 44.5	0.02
% células intermedias	73.6 ± 38.8	40.0 ± 41.0	0.017
% células superficiales	1.8 ± 4.0	2.7 ± 4.6	NS
Valor estrogénico	38.6 ± 19.6	22.7 ± 23.1	0.027
Humidificación del papel tornasol (mm)	2.1 ± 1.0	1.9 ± 0.8	NS
Escala visual (mm)	67.3 ± 16.5	76.3 ± 12.6	0.03

I Calcio (n=11), II Calcitriol (n=12)

ANEXOS. Tabla IV. Cambios entre el inicio y final en el grupo con calcitriol.

	Inicial	Final	p
% células parabasales	54.2 ± 45.2	36.7 ± 44.2	NS
% células intermedias	43.3 ± 45.0	53.3 ± 37.0	NS
% células superficiales	2.5 ± 4.5	10.0 ± 8.5	0.006
Valor estrogénico	24.2 ± 23.0	32.2 ± 26.1	NS
Humidificación del papel tornasol (mm)	1.5 ± 1.2	1.7 ± 1.0	NS
Escala visual (mm)	58.5 ± 24.0	64.4 ± 27.2	NS

I Calcio (n=11), II Calcitriol (n=12)

Bibliografía

1. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3090-3096.
2. Jones HW, Jones GS, eds. *Tratado de Ginecología de Novak*. México: Interamericana, 1984.
3. Nilsson K, Risberg B, Heimer G. The vaginal epithelium in the postmenopause – cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995;21:51-6.
4. Carranza-Lira S, Fragoso-Díaz Nayeli, MacGregor-Gooch AL, Garduño-Hernández MP, Ríos-Calderón K, Aparicio H: Vaginal dryness assessment in postmenopausal women using pH test strip. *Maturitas* 2003;45:55-58.
5. Mehta A, Bachmann G. Vulvovaginal complaints. *Clin Obstet Gynecol* 2008; 51:549-555.
6. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:255-260.
7. Yildirim B, Abban G, Sanli Erdogan B. Immunohistochemical detection of 1,25 dihydroxyvitamin D receptor in rat vaginal epithelium. *Fertil Steril* 2004;82:1602-1608.
8. Abban G, Yildirim NB, Jeten AM. Regulation of the vitamin D receptor and cornifin beta expresión in vaginal epithelium of the rats through vitamin D3. *Eur J Histochem* 2008;52:107-14.

9. Yildirim B, Kaleli B, Düzca E, Topuz O. The effects of postmenopausal vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49:334-337.
10. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-727.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3606

FECHA 10/12/2009

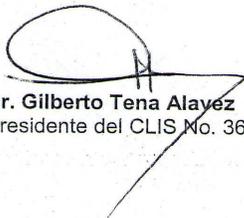
Dr. Sebastián Carranza Lira

Presente

Tengo el agrado de notificarle que el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es "**Cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal en mujeres postmenopáusicas con atrofia vaginal que utilizan o no calcitriol**", fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud (CLIS), el cual de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideró que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes. Por lo tanto el dictamen emitido fue **Autorizado**, habiéndose asignado el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2009-3606-25

Atentamente,



Dr. Gilberto Tena Alavez
Presidente del CLIS No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL