



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de Los Reyes”**

**Cambios urodinámicos en mujeres
posmenopáusicas con incontinencia urinaria en
tratamiento con estrógeno vaginal.**

Tesis

Que para obtener el título de:

Especialista en Urología Ginecológica

PRESENTA

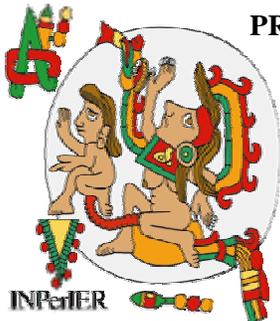
ONEYDA MERCEDES CHAVARRIA DELGADO

DRA. ESTHER SILVIA RODRIGUEZ COLORADO

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN UROLOGIA
GINECOLOGICA.**

DRA. LAURA GUADALUPE ESCOBAR DEL BARCO

TUTOR DE TESIS



MÉXICO DF.

AÑO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**CAMBIOS URODINÁMICOS EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS CON INCONTINENCIA URINARIA
EN TRATAMIENTO CON ESTRÓGENO VAGINAL.**

DR. JOSÉ JORGE ESPINOZA CAMPOS

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. ESTHER SILVIA RODRÍGUEZ COLORADO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DRA. LAURA GUADALUPE ESCOBAR DEL BARCO.

TUTOR DE TESIS

DEDICATORIA.

- ❖ *AL Divino Niño Jesús, fuente de mi fe.*

- ❖ *A mi Mamá, que ha puesto todo su empeño para forjarme y hacerme una mujer de bien.*

- ❖ *A mi esposo, el cual es un pilar fundamental en mi vida, brindándome su apoyo de forma incondicional.*

- ❖ *A mis niñas Oneyda Isabel y Jazmín de María, por la ternura y el amor que han traído a mi existencia*

AGRADECIMIENTO.

A:

- ❖ *Silvia, Laura y Viridiana, tres grandes docentes que con dedicación y profesionalismo transmiten conocimientos científicos y calor humano.*

- ❖ *Chelito y Lulú por su paciencia y cariño.*

- ❖ *A mis compañeros R6 y R5 que han logrado formar una familia de residentes de uroginecología; en especial a Daniel Vélez por dedicar parte de su tiempo de formación educativa a este estudio.*

- ❖ *Departamento de endocrinología por su valiosa colaboración al estudio.*

- ❖ *A cada una de las pacientes, que vienen a nosotros con la esperanza que mitigemos su sufrimiento, y que hacen posible la existencia del Médico.*

- ❖ *Secretaría de relaciones exteriores: esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por la Secretaría de Relaciones Exteriores del gobierno de México.*

INDICE.

I. RESUMEN.	3
II. INTRODUCCIÓN	
Planteamiento del problema	4
Antecedentes bibliográficos	6
Justificación	16
Objetivos	17
Hipótesis	17
III. MATERIAL Y MÉTODO.	
Diseño del estudio	18
Lugar y duración del estudio.	18
Universo, unidades de observación, métodos de muestreo, y tamaño de la muestra	18
Criterios de inclusión y exclusión.	19
VARIABLES EN ESTUDIO.	20
Metodología	21
Recolección de datos	23
Plan de análisis	26
Definición y operacionalización de variables	27
Cronograma de actividades	33
IV. ANEXOS.	
Descripción detallada del protocolo.	34
Consentimiento informado.	36
V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38

RESUMEN.

El objetivo del estudio es identificar los cambios urodinámicos postratamiento con estrógeno vaginal en pacientes posmenopáusicas con síntomas de incontinencia urinaria de esfuerzo.

Los bajos niveles de estrógeno en las mujeres posmenopáusicas tienen impacto en el sistema genitourinario, aumentando los síntomas de disuria, frecuencia de infecciones urinarias, frecuencia y severidad de la incontinencia urinaria. Se ha observado que el uso de estrógeno vaginal mejora dicha sintomatología. Pero en la actualidad el uso de estrógeno para incontinencia urinaria es controversial porque no se ha demostrado de manera objetiva el impacto de este fármaco en el mecanismo de la continencia urinaria.

El presente es un estudio experimental no controlado.

Se incluirán pacientes posmenopáusicas con incontinencia urinaria de esfuerzo a las cuales se les realizara medición de niveles de hormonas folículo estimulante, luteinizante, y estradiol; pruebas urodinámicas, citología uretral, diario miccional e índice de severidad de la incontinencia, antes y después de la aplicación vaginal de 1 gramo de crema de estrógeno (Ovestin), la cual se aplicara por 8 semanas consecutivas. Se llevará control a través de consulta y por vía telefónica para notificación de reacciones adversa y cumplimiento del tratamiento. Todas las pacientes deben aceptar la participación en el estudio por medio de un consentimiento informado.

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La incontinencia urinaria es un problema que se puede presentar en cualquier etapa de la vida de la mujer, siendo su mayor prevalencia en el período perimenopáusicos y menopausia; llegando a alcanzar una incidencia global de 10 a un 50%.

Incontinencia urinaria se define como toda queja de escape de orina, la que puede ser ante un esfuerzo físico o precedida de urgencia, dicho síntoma puede llegar a ser tan molesto que compromete la vida laboral y cotidiana de la paciente así como su ámbito familiar.

Para su diagnóstico actualmente la sociedad internacional de continencia recomienda tres parámetros

1. Síntomas clínicos, los cuales pueden obtenerse a través de encuestas o cuestionarios.
2. Signos clínicos, durante el examen físico, como la prueba de la tos y la toalla.
3. Observaciones o condiciones urodinámicas.

El valor e interpretación de cada uno de estos parámetros dependerá de su disponibilidad (equipo de urodinamia), pericia y experiencia del clínico que hace el diagnóstico.

En la actualidad existen múltiples de tratamiento tanto quirúrgicos como farmacológicos para la incontinencia urinaria, algunos de ellos aún su mecanismo de acción así como su efectividad no ha sido claramente expuesta, entre estos fármacos se encuentra el estrógeno de uso vaginal, el cual ha sido aprobado para el tratamiento de la atrofia vaginal, no así para la incontinencia urinaria ya que hasta la fecha no está dilucidado de manera objetiva su efecto en los mecanismos de continencia.

Nosotros consideramos ante lo expuesto realizar un estudio de cohorte donde se involucren a mujeres menopáusicas con incontinencia urinaria, las cuales

se aplicaran estrógeno en crema vaginal por el periodo de 8 semanas, como único tratamiento para incontinencia urinaria; se les realizará pruebas urodinámicas pre y postratamiento, con lo que pretendemos conocer los cambios que induce el estrógeno en los parámetro urodinámicos de pacientes incontinentes.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

El incremento generalizado de la esperanza de vida al nacer, trae como exigencia para la medicina una demanda en dar respuesta que mejoren la calidad de vida de la población longeva creciente.

El 25% de la población mundial se encuentra afectada por los cambios progresivos de la involución senil, siendo uno de ellos la menopausia, termino que engloba la cesación permanente de la menstruación; resultando de la disminución o falla de la actividad folicular del ovario. El promedio de edad en la que se presenta es alrededor de los 50 años (45-55 años). (1,2)

Ineludiblemente la menopausia trae como consecuencia la disminución de los niveles de estrógeno circulante de 40-300pg/ml a menos de 20pg/ml. El ovario es el productor de estrógeno en la mujer premenopáusica; este es capaz de convertir acetato en colesterol y luego o otros esteroides. La producción de estrógeno por los folículos ováricos se encuentra regulada por la hormona folículo estimulante (FSH). En la mujer posmenopáusica el principal productor de estrógeno circulante es el tejido adiposo, donde la estróna es sintetizada a partir de la dehidroepiandrosterona secretada por las glándulas suprarrenales. (3)

De los estrógenos humanos el 17B estradiol es el más potente y el principal producto secretado por los ovarios, se oxida a estróna que posteriormente puede hidratarse y pasar a estriol. (3,12)

Los estrógenos ejercen su acción uniéndose a receptores específicos en órganos blancos. Se han descubierto dos tipos de receptores, alfa y beta, el primero fue descubierto en 1958, y el segundo en 1996, el rol específico de ellos aún se sigue investigando. (4)

En el tracto genital se han encontrado receptores de estrógeno y progesterona en el área del introito, la vagina, los músculos del piso pélvico, fascia endopélvica, ligamentos uterosacros y cardinales. La disminución hormonal del estado menopáusico provoca cambios atróficos del tejido conectivo vaginal; se degenera el colágeno, elastina y el músculo liso. La longitud vaginal y su diámetro

disminuyen, desaparecen las rugosidad vaginal, disminución del flujo sanguíneo, causando menor lubricación durante la relación sexual e incrementando la susceptibilidad de los tejidos al trauma. Disminuye la celularidad vaginal, la producción de glucógeno y el número de lactobacilos, así como la producción de ácido láctico; por lo que disminuye su mecanismo de defensa y hay propensión a los procesos infecciosos. (3,4,5)

En el tracto urinario, estudios experimentales en animales y humanos han demostrado que los receptores de estrógenos se encuentran en el epitelio escamoso de la uretra proximal y distal, y en el trígono de la vejiga. (4)

Los estrógenos juegan un papel importante en el mecanismo de continencia urinaria, como es (3,6):

- ❖ Aumento de la actividad del ciclo celular de la vejiga y la uretra.
- ❖ Aumento del flujo sanguíneo en la submucosa uretral y el esfínter uretral al aumentar el número de vasos periuretrales.
- ❖ Aumentan la sensibilización de los receptores alfa adrenérgicos del esfínter uretral.
- ❖ Estimulan el metabolismo del tejido conectivo periuretral, invirtiendo los efectos del envejecimiento.

En la mujer menopáusica, secundario a la reducción de estrógeno se ha encontrado reducción del flujo sanguíneo uretral, incremento en la orina residual, aumento de la presión vesical al llenado, reducción de la capacidad vesical y presión de vaciamiento máximo disminuida, por lo que se considera que la disminución de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas potencializa la incontinencia urinaria de esfuerzo y urgencia. (4,6)

Los estrógenos tienen una influencia substancial en el tracto genitourinario femenino, produciendo cambios histológicos y fisiológicos a lo largo de la vida. Los síntomas urinarios en la mujer pueden presentarse durante la menstruación, el

embarazo y más marcadamente después de la menopausia; la deficiencia de estrógeno cuando es prolongada se asocia a una amplia gama de quejas urogenitales que incluyen frecuencia, nicturia, incontinencia urinaria (urgencia-esfuerzo), e infecciones urinarias. (7)

La sociedad internacional de continencia a definido Incontinencia urinaria, como la queja de cualquier fuga involuntaria de orina, incluyendo esta definición los síntomas aplicados en las encuestas epidemiológicas, signos físicos, y las observaciones u condiciones urodinámicas. (7,8)

Incontinencia urinaria de esfuerzo: es toda fuga de orina involuntaria al realizar esfuerzo físico.

Incontinencia de urgencia: es la fuga involuntaria acompañada o inmediatamente precedida por la urgencia.

Incontinencia urinaria mixta: es la percepción de pérdida involuntaria de orina asociada tanto a urgencia como al esfuerzo.

Incontinencia urinaria continua: pérdida permanente de orina (relacionada principalmente con fistulas).

Otros tipos de incontinencia: durante determinadas situaciones como el coito y la risa.

En la actualidad no existe estándar de oro para el diagnóstico y clasificación de la incontinencia urinaria por lo que se hace uso de los síntomas clínicos, de pruebas clínicas (Prueba de la tos, prueba de la toalla), y la urodinamia en la que se valora la fase de llenado y vaciamiento de la vejiga, por medio de la flujo espontánea, perfilometría, cistometría y flujo presión. La importancia atribuida a cada una de estas medidas dependerá de su contexto, de la experiencia y pericia del clínico involucrado.(8,10,11)

- Interrogatorio uroginecológico de síntomas y signos clínicos: es la historia clínica dirigida a los síntomas de disfunción del piso pélvico. Para incontinencia de esfuerzo: sensibilidad 92%, con especificidad de 56%. Para incontinencia de urgencia: sensibilidad 61%, con especificidad de 87%.

- Prueba de la toalla: es un método para detectar y cuantificar la pérdida de orina basado en la medición del peso ganado de la toalla absorbente durante un período de prueba bajo condiciones estandarizadas. Sensibilidad de 80%.
- Prueba de la tos: es la prueba más precisa comparada con otras pruebas no urodinámicas reportadas en la literatura para el diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo. Sensibilidad de 93%, y especificidad de 90%
- Urodinamia. es la parte dinámica en la investigación de la función y disfunción del tracto urinario bajo. Reproduce y confirma los síntomas de la paciente y proporciona datos para realizar un correcto diagnóstico y elegir el adecuado tratamiento, dando perspectivas del pronóstico. (12)

La fase de llenado vesical es valorada por: Perfilometría estática y dinámica.
Cistometría.

La fase de vaciamiento vesical es valorado por: Flujiometría espontánea.
Flujopresión.

Flujiometría espontánea: valora el vaciamiento vesical.(12)

PARÁMETRO	DEFINICIÓN	VALOR
Flujo (Q)	Volumen de orina expulsado por la uretra por unidad de tiempo.	Se expresa en ml/s
Volumen miccionado	Volumen total expulsado vía uretral.	300 - 600 ml
Flujo máximo (Qmax)	Máximo valor del flujo medido tras la corrección de artefactos.	30 ± 12 ml/s
Flujo medio (Qaver)	Volumen miccionado entre el tiempo de flujo.	17 ± 8 ml/s

Tiempo de micción	Duración total de la micción, incluye las interrupciones. Si no hay interrupción, el tiempo de micción es igual al tiempo de flujo.	25 -40 s
Tiempo de flujo	Tiempo de la micción durante el cual se puede detectar flujo.	20 ± 10 s
Tiempo al flujo máximo	Tiempo transcurrido entre el inicio del flujo y el flujo máximo.	7 ± 3 s
Volumen residual	Cantidad de volumen que queda en la vejiga luego de terminada la micción.	< 20% del vol. total

Perfilometría estática y dinámica: valora la fuerza de cierre uretral y las transmisiones de la presión abdominal a la uretra respectivamente.⁽¹²⁾

PARÁMETRO	DEFINICIÓN	VALOR
Longitud del perfil funcional ("Longitud funcional")	Longitud de la uretra a lo largo de la cual la presión uretral excede la P. intravesical en mujeres.	2.5–3.5 cm
Cociente de transmisión de presión (<i>Pressure Transmission Ratio</i>)	Incremento de la presión uretral bajo el esfuerzo, expresado como un porcentaje del incremento de la presión intravesical medida simultáneamente. Dependen del soporte uretral.	>100%
Presión de Cierre Uretral Máxima (PCUM)	Máxima diferencia entre la presión uretral y la presión intravesical. Es la más alta presión generada a lo largo de la longitud funcional de la uretra y corresponde al esfínter estriado en la uretra media. Se valora	> 20 cmH ₂ O

durante la perfilometría
estática.

Área de presión de cierre (Pclo área)	Corresponde al área bajo la curva de presión de cierre.	>100 cm ²
--	---	----------------------

Cistometría: valora el almacenamiento, sensaciones vesicales y función del detrusor durante la fase llenado.⁽¹²⁾

PARÁMETRO	DEFINICIÓN	VALOR
Primera sensación	Paciente tiene conciencia del llenado vesical	100-150ml
Primer deseo de micción	Sensación que va a darle a la paciente necesidad de orinar en el momento próximo más conveniente, puede diferir el deseo si es necesario.	150-300ml
Deseo de orinar fuerte	Deseo persistente de orinar sin el miedo de perder orina.	300-500ml.
Adaptabilidad vesical	Relación entre el cambio de volumen vesical y el cambio de presión del músculo detrusor.	Igual o mayor a 30 ml/cmH ₂ O
Capacidad cistométrica	Volumen vesical alcanzado durante el llenado.	
Función normal del detrusor	El llenado vesical se produce con cambios mínimos del detrusor.	
Hiperactividad fásica del detrusor.	Curva cistomanométrica que puede o no producir incontinencia.	Ocurre en cualquier tiempo del estudio puede ser espontánea o provocada.
Hiperactividad	Contracción involuntaria única que	Ocurre al final del

terminal del
detrusor.

no puede ser suprimida

estudio da como
resultado
incontinencia.

Puntos de pérdidas: Presión vesical necesaria para superar la resistencia uretral y provocar fuga. Se efectúa maniobra de valsalva o tos.

PVES < 60 cmH₂O: IUE tipo III.

PVES 60 – 90 cmH₂O: no catalogada / tipo III ó II según el caso.

PVES 90 – 120 cmH₂O: IUE tipo II.

PVES > 120 cmH₂O: soporte uretral adecuado.

Flujopresión: valora la contractilidad del detrusor y la obstrucción vesical de salida **durante la fase de vaciamiento**.⁽¹²⁾

PARÁMETRO	DEFINICIÓN	VALOR
Presión de apertura.	Presión registrada al inicio del flujo miccional.	
Tiempo da apertura.	Tiempo en segundos de demora desde que se inicia la contracción del detrusor hasta el inicio del flujo.	
Presión máxima.	Máximo valor de la presión del detrusor.	20-50cmH ₂ O
Presión del detrusor al flujo	Presión más baja del detrusor registrada en	

máximo

el momento del flujo
máximo.

La incontinencia urinaria es más frecuente en mujeres que en hombres mayores de 40 años, llegando a alcanzar un 20-50% en las mujeres posmenopáusicas. Jolleys de 937 mujeres que encuestó encontró que la mayor prevalencia de incontinencia urinaria se encontraba en el grupo de 45-55 años de edad. Losif y Bekassy en 1984 estudiaron a 2200 mujeres mayores de 60 años y encontraron que el 49% tenían algún síntoma del tracto urinario inferior, y el 70% de estas mujeres relacionaron el inicio de su incontinencia urinaria con su último periodo menstrual. McGrother en el 2003 reportó prevalencia de incontinencia urinaria en pacientes mayores de 40 años de 34% y de estas el 29% señaló un impacto importante de los síntomas urinarios en su calidad de vida. En Estados Unidos la prevalencia de Incontinencia urinaria en mujeres posmenopáusicas es de 30% y en Brasil de 10%. En una revisión reciente de la prevalencia mundial de incontinencia urinaria se encontró un porcentaje de 27.6%. Datos derivados del estudio de EPINCONT (estudio realizado en Noruega con más de 27,000 mujeres mayores de 20 años), demuestra claramente el impacto de la edad en la prevalencia de la incontinencia urinaria.⁽⁶⁻¹⁰⁾

Algunos estudios señalan que la menopausia puede ser un factor etiológico significativo en la disfunción del tracto urinario, por lo que basados en este planteamiento hace más de 50 años se ha sugerido el uso de estrógeno para Incontinencia Urinaria, dicho uso hasta nuestra fecha es controversial ya que se han realizado una serie de estudios con pocas bases estadísticas que no sostienen el uso de los estrógeno.

Salmon fue uno de los primeros en reportar el uso exitoso de estrógeno como terapia de incontinencia urinaria, en 16 mujeres. Una revisión de artículos publicados entre 1969-1992, solo seis fueron ensayos controlados y 17 no controlados, todos ellos mostraron mejoría subjetiva de los síntomas, sin embargo la evolución de todos los parámetros objetivos reveló que no hubo cambios significativos en el volumen urinario perdido. Sultan y Walter evaluaron 8 ensayos prospectivos no controlados y 14 controlados incluyendo todo tipo de combinaciones de estrógenos, no teniendo evidencias que los estrógenos sean útiles para la incontinencia urinaria de esfuerzo pero si para los síntomas asociados de urgencia y frecuencia. ^(6,18)

Dos estudios (HERS: Estudio de corazón y reemplazo de estrógeno .WHI: iniciativa de salud en la mujer) realizados de manera prospectiva, aleatorio y doble ciego, en los que se evaluó el tratamiento de estrógeno y progesterona para otro fin diferente a incontinencia urinaria, se concluye que dicha terapéutica es un factor agravante de los síntomas urinarios en pacientes posmenopáusicas. (13,20,21)

Quienes no están a favor del tratamiento de estrógeno apoyan su conducta en los hechos, que esta hormona afecta la remodelación del colágeno en los tejidos urogenitales cambiando la cantidad y calidad del colágeno en mujeres posmenopáusicas. Estos cambios observados en la pared de la vejiga y la uretra sugieren mecanismo posible de incontinencia urinaria.

En contra de esta posición existen estudios que demuestran acción estrogénica que benefician el mecanismo de continencia, 1976 Smith sugirió que los síntomas urinarios ocurren después de la menopausia como resultado a los cambios de estrógenos; 1978 Walter encontró mejoría de los síntomas de frecuencia, urgencia e incontinencia de urgencia en mujeres posmenopáusicas en terapia de estrógeno pero no demostró cambios objetivos en la perfilometría. Milton 1983 encontró mejoría subjetiva pero no cambios objetivos significativos con el uso de estrógeno vaginales (crema de estrógenos conjugados) que expliquen la mejoría reportada por las pacientes.

Husman 1989 encontró que la dilatación del plexo sanguíneo que corre a través de la uretra juega un papel importante en la elevación de la presión uretral; con la edad el plexo de las mujeres posmenopáusicas pierde su capacidad, por lo que la influencia hormonal desempeña un papel importante. G.Lose, realizó un estudio multicéntrico randomizado en 254 mujeres posmenopáusicas, utilizando estrógeno tópicos pesarios versus anillo vaginal, obteniendo diferencia significativa en la mejoría de los síntomas y signos de atrofia vaginal, no obstante en relación a la incontinencia urinaria, sólo demostró mejoría subjetiva, ya que en este estudio no realizaron pruebas objetivas como la de la toalla o mediciones urodinámicas que pudieran apoyar estos resultados. (15,23)

Gira 2001, determino bajo efecto doppler, la acción de los estrógenos en los vasos periuretrales en mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria, concluyendo que la terapia con estrógenos tópicos después de 4 semanas aumenta el número de vasos periuretrales, el pico sistólico y diástole mínima,

pero nula significancia estadística para la reducción de la tasa de resistencia. Una revisión de Cochran del 2002 donde incluyeron 28 ensayos clínicos (2926 mujeres) utilizando diferente tipo de estrógenos y combinaciones, concluyeron que el tratamiento con estrógeno puede mejorar o curar la incontinencia, siendo más probable en la incontinencia por urgencia. No obstante recomiendan estudios con mayor seguimiento. (7,16)

Del 2002 al 2004 Cheng-Yu, realizó un estudio en 73 mujeres posmenopáusicas con histerectomía, donde evaluaron los cambios en los vasos sanguíneos periuretrales inducidos por los estrógenos vaginales y orales posterior a 3 meses de su aplicación, concluye que el estrógeno aumenta la vascularización del tracto urinario inferior y alivia los síntomas de vejiga hiperactiva y de incontinencia urinaria de estrés, siendo las preparaciones vaginales tópicas tan eficaces como la terapia sistémica (17). También se ha demostrado que la absorción del estrógeno vaginal es menor que el sistémico por lo que se puede esperar menos reacciones adversas principalmente vasculares, gastrointestinales. Richard J y colaboradores demostraron que la dosis de estrógeno vaginal se eleva a la hora de haberse administrado teniendo su pico máximo a las 4 hrs y retornando los niveles basales a las 8 horas posterior a la aplicación. Ellos plantean que debido a que la clearance metabólica de la mujer menopáusica es de 1000 L / 24hrs y el estrógeno plasmático aumenta 2pg/ml por encima de su nivel basal posterior a la administración vaginal, se calcula que la proporción total absorbida es de 3.3%; no encontraron modificaciones en los niveles de LH y FSH. Percy en su estudio publica que los estrógenos vía oral se tardan en metabolizar 1 hora y media debido a su paso por vía hepática dando como resultado estrona la cual sirve como reserva metabólica manteniéndose por más tiempo en el plasma; con dosis de 0.625mg de estrógeno vía oral podemos llegar a obtener niveles de 39.6pg/ml en plasma cuyos niveles pueden tardar 7 días para regresar a niveles basales. (19,24,25)

En conclusión se ha podido demostrar que los estrógenos vaginales son tan eficaces como la terapia oral en algunos casos hasta superior para el uso de la atrofia vaginal, pero la evidencia actual no es apropiada para demostrar y justificar de manera objetiva el uso de los mismos para el tratamiento de la incontinencia urinaria, se ha evidenciado que hay mejoría de los síntomas y cambios urodinámicos en la primera sensación y capacidad vesical pero estos resultados no tienen diferencia significativa. Por lo que hasta la fecha se considera el uso de los estrógenos en combinación con otra terapia; ya que los estrógenos pueden

tener un efecto sinergista al usarlo con otros fármacos como la fenilpropanolamina para la incontinencia urinaria de esfuerzo; en relación a la incontinencia de urgencia hay una serie de estudios que demuestran la mejoría subjetiva de los síntomas pero dichos hallazgos no son apoyado por los resultados urodinámicos encontrados. Hasta la fecha la sociedad internacional de menopausia recomienda el uso de estrógeno tópico para la mejoría de la atrofia vaginal; sin ser categórica recomienda la realización de estudios, estadísticamente formulados que demuestren de manera objetiva el beneficio de los estrógenos tópicos para la incontinencia urinaria.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar los cambios urodinámicos postratamiento con estrógeno vaginal en pacientes posmenopáusicas con síntomas de incontinencia urinaria de esfuerzo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar los valores de los diferentes parámetros (patrón de flujo, longitud total y funcional uretral, Pclomax, transmisiones uretrales, adaptabilidad vesical y puntos de pérdidas) de la urodinamia pre y postratamiento con estriol vaginal.
- Conocer la severidad de la incontinencia urinaria de esfuerzo antes y después del tratamiento con estriol vaginal.
- Conocer los resultados en el cuestionario de calidad de vida antes y después del tratamiento de estriol vaginal.

HIPÓTESIS

Al usar estrógenos vaginales en pacientes pos posmenopáusicas como único tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo obtendremos cambios urodinámicos significativos.

JUSTIFICACIÓN.

Desde los años 50 el uso de los estrógeno se utiliza con fines para mejorar la atrofia vaginal así como también los síntomas de incontinencia urinaria de esfuerzo y urgencia, este uso se ha realizado de forma casi empírica ya que no se tenían estudios que apoyaran tal práctica. Desde hace dos décadas se ha originado una polémica por el uso de estrógenos para la incontinencia urinaria ya que los resultados de los diferentes estudios son muy heterogéneos, difíciles de interpretar por la ambigüedad de sus resultados y algunos sin metodología consistente.

Hasta la fecha existen pocos estudios con datos concluyentes en relación a este tema, por lo que se considera oportuno que en el Instituto Nacional de

Perinatología siendo este uno de los principales centros de referencia nacional de pacientes femeninas con problemas urológicos se realice un estudio enfocado en encontrar las modificaciones urodinámicas inducida por los estrógenos, cuyos resultados nos permitan emprender nuevos estudios para sustentar la eficacia de los estrógenos locales en la Incontinencia urinaria.

DISEÑO METODOLÓGICO.

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Experimental.

TIPO DE DISEÑO: Antes y después (no controlado).

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO: Analítico.

Longitudinal.

Prospectivo.

LUGAR: INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA Clínica de uroginecología.

DURACIÓN: de noviembre 2007 a noviembre 2009.

El dictamen de aceptación del protocolo por parte de las comisiones de Investigación y ética con registro **ICO-001-2008** estuvo fechado el día 10 de enero del 2008, iniciándose el protocolo en marzo del mismo año (fecha cuando se obtuvo la adquisición del fármaco), se mostraran resultados preliminares en diciembre del 2008 y el informe final en noviembre del 2009.

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El universo: todas las pacientes que acuden a la clínica de urología ginecológica.

Unidades de observación: pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo en el periodo comprendido de noviembre 2007 a noviembre 2009.

Métodos de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos.

La muestra se calculó en base a una fórmula de diferencia de proporciones. De acuerdo a un estudio presentado en Congreso Nacional

Mexicano de Ginecología y Obstetricia de 1998 en donde se reporta una Presión de cierre uretral antes y después del tratamiento con estrógenos locales en pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo, 45 y 78 cmH2O respectivamente.

$$\pi \text{ control} = 45$$

$$Z\alpha: 1.96$$

$$\pi \text{ tratamiento} = 78.$$

$$Z\beta: -1.28$$

$$n = \frac{\{Z\alpha \sqrt{2\pi_c(1-\pi_c)} - Z\beta \sqrt{\pi_t(1-\pi_t) + \pi_c(1-\pi_c)}\}^2}{\pi_t - \pi_c}$$

$$\pi_t = \pi_c$$

$$n = \frac{\{1.96 \sqrt{2 \times 0.45 \times 0.55} - (-1.28) \sqrt{(0.78 \times 0.22) + (0.45 \times 0.55)}\}^2}{0.78 - 0.45}$$

$$0.78 - 0.45$$

$$n = \frac{\{1.96 (0.70) + 1.28 \sqrt{1.17 + 0.24}\}^2}{0.33}$$

$$0.33$$

$$n = \frac{\{1.37 + 1.51\}^2}{0.33} = 7.6$$

$$0.33$$

$$n = 76 + 10\% \text{ de pérdidas} = 86 \text{ pacientes.}$$

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

CRITERIO DE INCLUSIÓN:

- ✓ Sintomatología de incontinencia urinaria de esfuerzo.
- ✓ Mujer posmenopáusica (al menos que haya transcurrido un año de su último periodo menstrual).
- ✓ Que acepten participar en el estudio y que firmen hoja de consentimiento informado.

CRITERIO DE NO INCLUSIÓN:

- ✓ Hipertensión arterial crónica descompensada.
- ✓ Diabetes Mellitus en descontrol o en tratamiento con diurético.
- ✓ Prolapso de órganos pélvicos estadio III o mayor.
- ✓ Tratamiento con fármacos para incontinencia urinaria.
- ✓ Tratamiento con estrógenos o que tenga menos de 6 meses de haberlo suspendido.
- ✓ Úlcera vaginal.
- ✓ Enfermedad oncológica.
- ✓ Enfermedad cardíaca.
- ✓ Infección de vías urinarias a repetición.
- ✓ Paciente incluida en otro protocolo de tratamiento.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN:

- ✓ Paciente que desarrollen enfermedad grave que le impida continuar el estudio.
- ✓ Pacientes que requieran tratamiento farmacológico o de electroestimulación por la gravedad de su padecimiento.
- ✓ Incumplimiento del tratamiento.

VARIABLES EN ESTUDIO.

VARIABLE INDEPENDIENTE:

- USO DE ESTRÍOL

VARIABLES DEPENDIENTES:

I. SEVERIDAD DE LA INCONTINENCIA.

- | | |
|-----------|--------------|
| -Leve | -severa. |
| -Moderada | -muy severa. |

II. URODINAMIA

Perfilometría

- Tipo de flujo.
- Longitud funcional uretral.

Cistometría

- Contracciones no inhibidas.
- Adaptabilidad vesical.

-Longitud uretral total.

Presiones de puntos de
pérdida.

-Presión máxima de cierre uretral.

III. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA.

Percepción de la salud en general.

Limitación social.

Impacto de la incontinencia.

Relaciones personales.

Limitación del rol.

Emociones.

Limitación física.

Energía y sueño.

Medidas severas.

VARIABLES A CONTROLAR.

- ✓ Paridad
- ✓ Tos crónica.
- ✓ Índice de masa corporal.
- ✓ Edad.
- ✓ Hipermovilidad uretral.

METODOLOGÍA

FSH, LH y Estradiol: pretratamiento y postratamiento.

Se tomara una muestra de sangre venosa (6ml) en tubos sin anticoagulante posteriormente se centrifugaran y se separara el suero, el cual se guardará en tubos Ependorf bajo refrigeración a menos 30 grados centígrados.

Índice estrogénico por citología uretral: pretratamiento y postratamiento.

Se tomara muestra de citología de uretra a través de un hisopo humedecido con solución salina normal y extendida en una laminilla de vidrio se fijará con aerosol para citología.

Estudios de urodinamia: pretratamiento y postratamiento.

Se realizara el estudio de urodinamia con equipo Life Tech Urolab Opuv System multicanal, utilizando sonda transuretral de 7Fr. y sonda transrectal con balón inflable, el estudio consta de 4 fases, flujometría espontánea, perfilometría y flujopresión.

Severidad de la incontinencia: pretratamiento y postratamiento.

Utilizara la escala de severidad.

Cuestionario de calidad de vida. pretratamiento y postratamiento.

Aplicación de cuestionario del impacto en la calidad de vida de la incontinencia urinaria (validado).

- Tiempo de seguimiento 8 semanas. Citas a las pacientes a las 4 semanas y 8 semanas.
- Fármaco a utilizar: Estriol (ovestin) en crema, 0.5mg aplicados diario en pared vaginal anterior (área de uretra y trígono), utilizando el dedo índice de la paciente. Se le explica a la paciente que tiene que llenar el aplicador hasta la marca roja y posteriormente vaciarlo sobre el dedo con el cual se aplicará la crema.

RECOLECCIÓN DE DATOS.

CAMBIOS URODINÁMICOS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON INCONTINENCIA URINARIA EN TRATAMIENTO CON ESTRÓGENO VAGINAL.

FICHA:

No DE EXPEDIENTE:

I. DATOS GENERALES.

EDAD EN AÑOS: IMC: FUMADO ACTUAL: SI: NO:

G: P: A: C: FUR:

CIRUGIAS GINECOLÓGICAS.

a. Histerectomía:

b. Histerectomía + SOO:

b. Oosforectomía:

II. SÍNTOMAS CLÍNICOS.

Severidad de la incontinencia:

a. Leve:

b. moderada:

c. severa:

d. muy severa:

Nictámero: /

Enuresis nocturna: Si:

No:

Uso de protector. Si:

No:

III. EXAMEN FÍSICO.

a. Prueba de la tos. Positiva:

b. Prueba del Hisopo:

Negativa:

c. Atrofia vaginal. Si:

No:

IV. PRUEBAS DE LABORATORIO.

PRUEBA	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
FSH		
LH		
ESTRADIOL		

Citología uretral pretratamiento: _____

Citología uretral postratamiento: _____

V. HALLAZGOS URODINÁMICOS.

PARÁMETRO	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
Tipo de flujo.		
Eficacia de vaciamiento.		
Longitud funcional uretral.		
Presión de cierre uretral máxima.		
Adaptabilidad vesical.		
Presiones de puntos de pérdidas		

VI. PARÁMETROS DEL CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA.

PARÁMETRO	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
Percepción de la salud en general.		
Impacto de la incontinencia.		
Limitación del rol.		
Limitación física.		
Limitación social.		
Relaciones personales.		
Emociones.		
Energía y sueño.		
Medidas severas.		

PLAN DE ANÁLISIS.

OBJETIVOS	HIPÓTESIS	TÉCNICA ESTADÍSTICA
<p>Identificar los cambios urodinámicos postratamiento con estrógeno vaginal en pacientes posmenopáusicas con síntomas de incontinencia urinaria de esfuerzo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Determinar los valores de los diferentes parámetros (patrón de flujo, longitud total y funcional uretral, Pclomax, transmisiones uretrales, adaptabilidad vesical y puntos de pérdidas) de la urodinamia pre y postratamiento con estriol vaginal. ■ Conocer la severidad de la incontinencia urinaria de esfuerzo antes y después del tratamiento con estriol vaginal. ■ Conocer los resultados en el cuestionario de calidad de vida antes y después del tratamiento de estriol vaginal. 	<p>Al usar estrógenos vaginales en pacientes posmenopáusicas como único tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo obtendremos cambios urodinámicos significativos.</p>	<p>t Student.</p> <p>t Student.</p> <p>t Student.</p> <p>t. Student.</p>

Se obtendrán para las variables demográficas cuantitativas promedios y desviaciones standares; y para las variables cualitativas frecuencia

CONCEPTUALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

DATOS GENERALES.

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Edad	Años de vida referidos por la paciente al ingreso.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ De 45-60 años. ▪ Mayor de 60 años. 	Expediente clínico.
índice de masa corporal	<p>Es la relación entre el peso y talla de una persona.</p> <p>Peso (kg) entre la talla (mts) al cuadrado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal:18.5-24.9 ▪ Sobrepeso:25-29.9 ▪ Obesas: 30 ó más. 	Expediente clínico.
Fumado	Hábito de fumar cigarrillo.		Expediente clínico.
Cirugía ginecológicas	Todo evento quirúrgico de los órganos pélvicos femeninos, vía vaginal o abdominal.		Expediente clínico.
Valores de FSH y Estrógeno	Valores de laboratorios de estas hormonas	<p>FSH normal: 5-10UI/L</p> <p>Estrógeno N: 40-300pg/ml</p>	Expediente clínico.

HISTORIA GINECO-OBSTÉTRICA

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Gesta (G)	Números de embarazos que ha presentado la paciente	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primigesta (1). ▪ Bigesta (2). ▪ Trigesta (3). ▪ Multigesta (4 y más). 	Expediente clínico.
Partos (P)	Números de partos vaginales.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1-3 ▪ mayor de 3. 	Expediente clínico
Abortos (A)	Pérdida o expulsión del producto antes de las 20 semanas de gestación.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1-3 ▪ mayor de 3. 	Expediente clínico.
Cesáreas (C)	Números de partos por operación cesárea.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 0 ▪ 1-3 ▪ mayor de 3. 	Expediente clínico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Incontinencia de esfuerzo.	Toda perdida de orina con el esfuerzo físico.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grandes esfuerzos: estornudo, tos. ▪ Medianos esfuerzos: subir escalera. ▪ Pequeños esfuerzos: cambiar de posición. 	Expediente clínico.
Nictámero.	Número de veces que orina en el día y por la noche.	Normal menor de 8 veces al día. y una o ninguna por la noche.	Expediente clínico.
Enuresis nocturna	El deseo de orinar hace despertarse más de una vez por las noches.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí. ▪ No. 	Expediente clínico.
Uso de protectores.	Uso de toallas sanitarias, papel o trapo, para proteger su ropa del escape de orina.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí. ▪ No. 	Expediente clínico.

EXAMEN FÍSICO

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Prueba de la tos.	Descripción del examinador se realiza en decúbito, corroborando la salida de orina por el meato uretral cuando la paciente realiza una tos.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Positiva: hay salida de orina. ▪ Negativa: no hubo salida de orina. 	Expediente clínico.
Movilidad uretral.	Se valora con la prueba del hisopo, se introduce un hisopo en la uretra hasta el cuello uretral y posteriormente se mide el ángulo de reposo y cuanto se moviliza el hisopo al esfuerzo.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal: -10 a 30 grados. ▪ Hipermovilidad uretral: cuando el hisopo se desplaza más de 30 grado. 	Expediente clínico
Atrofia vaginal.	<p>A la exploración física se puede encontrar cualquiera de los siguiente signos:</p> <p>Resequedad de la mucosa vaginal.</p> <p>Palidez. Grietas o fisuras.</p> <p>Petequias</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí. ▪ No. 	Expediente clínico.

HALLAZGOS URODINÁMICOS

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA	INDICADOR
Tipo de flujo.	<p>Continuo: flujo sin interrupción.</p> <p>Intermitente: flujo se detiene y vuelve empezar.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Curva de flujo Continuo: imagen de una suave curva en forma de arco. ▪ Intermitente: cuando presenta múltiples picos. 	Expediente de urodinámia.
Longitud funcional uretral.	Es la longitud de la uretra a través del cual la presión uretral excede a la presión intravesical.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal: igual o mayor de 2.5cm ▪ Disminuida: menor de 2.5cm. 	Expediente de urodinámia.
Transmisiones uretrales.	Es el incremento en la presión uretral durante el esfuerzo como un porcentaje de los incrementos registrados simultáneamente en la presión vesical.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normal: en el 100% del trayecto uretral y al 100%. ▪ Anormal: menor del 100%. 	Expediente de urodinámia.
Presión de cierre uretral máximo.	Es la diferencia máxima entre la presión uretral y la vesical.	<ul style="list-style-type: none"> • Normal:> 20cmH2O • Normal con Función uretral disminuida: 20 – 50 cmH2O • Déficit intrínseco del esfínter uretral: < 20 cmH2O 	Expediente de urodinámia.

Presiones vesicales de pérdida (ALPP).	Presión vesical necesaria para superar la resistencia uretral y provocar fuga.	<u>PVES < 60 cmH2O:</u> IUE tipo III <u>PVES 60 – 90 cmH2O:</u> no catalogada / tipo III ó II según el caso <u>PVES 90 – 120 cmH2O:</u> IUE tipo II <u>PVES > 120 cmH2O:</u> soporte uretral adecuado	Expediente de urodinámia.
--	--	--	---------------------------

INDEX DE SEVERIDAD DE LA INCONTINENCIA.

Con que frecuencia se le escapa la orina	Puntaje	Qué cantidad de orina se le escapa cada vez	Puntaje
Menos de una vez al mes	1	Gotas(muy poca cantidad)	1
Algunas veces al mes	2	Chorro pequeño(cantidad moderada)	2
Algunas veces a la semana	3	Mucha cantidad	3
Todos los días y/o noches	4		

Se multiplica la frecuencia por la cantidad dando resultado del 1-12

Leve: 1-2

Moderada: 3-6

Severa: 8-9

Muy severa: 12

ANEXO I

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL PROTOCOLO.

TITULO: Cambios urodinámicos en mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria en tratamiento con estrógeno vaginal.

El presente documento tiene el fin de invitarla a usted a participar en el protocolo que lleva por título "**Cambios urodinámicos en mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria en tratamiento con estrógeno vaginal**", el objetivo del proyecto es conocer si el tratamiento de estrógenos vaginales aplicados por 8 semanas causa alguna modificación clínica y urodinámica en las pacientes con incontinencia urinaria de esfuerzo.

El estudio consta de 2 partes: Fase pretratamiento y postratamiento.

1ro se le realizarán estudios pretratamiento, los cuales son: urocultivo (cultivo de orina), cuantificación sanguínea de FSH, LH, estradiol, así como exámenes especiales de: cistoscopia, con examen clínico (prueba de la tos, cuantificación de los defectos de pared vaginal, y prueba del hisopo) previo a la cistoscopia se le tomara muestra de la células uretrales (citología uretral); una semana después se le realizará urodinamia multicanal para valorar el funcionamiento vesical y uretral en fase de llenado y vaciamiento.

2do posterior a estos exámenes se aplicara crema de estrógeno en vagina a dosis de 2mg diario por cada noche en pared vaginal anterior por el transcurso de 8 semanas. (demostración por el médico).

3er. Terminado las 8 semanas de tratamiento se repetirán las pruebas antes mencionadas excepto la **cistoscopia**.

Debe saber que el fármaco a utilizar ya ha sido probado para tratamiento de atrofia vaginal con excelentes resultados (por lo que no es un fármaco de experimento), pero que como todo fármaco puede presentar algunas reacciones adversas como: prurito vaginal, sangrado transvaginal escaso, muy rara vez dolor en los senos (son las reacciones que ha registrado la literatura para este fármaco).

Usted tiene toda la libertad de rechazar o aceptar la participación en el estudio sin ningún temor a que su decisión perjudica su atención en esta clínica.

Una vez que acepte su participación, debe notificar cualquier malestar que sienta, también tiene derecho a desistir de su participación en el momento que lo considere conveniente.

Los investigadores estamos anuentes ante cualquier duda que usted tenga, y le daremos un estrecho seguimiento de su caso. Le agradecemos la participación en el estudio ya que de esta manera contribuye al avance científico de la medicina en particular de nuestro Instituto del cual usted es parte.

ANEXO II

TEXTO DECLARATORIO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO

(Nombre del participante o de su representante legal)

declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en el protocolo de investigación **Cambios urodinámicos en mujeres posmenopáusicas con incontinencia urinaria en tratamiento con estrógeno vaginal**, cuyo objetivo, procedimientos, beneficios, y riesgos se especifican en el Apartado A de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione, se vea afectada por este hecho.

En el caso que yo decida retirarlo, deberán seguir las siguientes indicaciones, informar al médico de atención en la consulta y él lo notificará a los investigadores:

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda la información que se

otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México D.F. a _____ de _____ de 200__.

NOMBRE

FIRMA

PARTICIPANTE

REPRESENTANTE

INVESTIGADOR

TESTIGO

TESTIGO

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA.

1. Timothy Rowe, Vancouver BC, Blake J. Introduction. Canadian consensus conference on menopause, clinical practice guideline. JOGC 2006; 28:13-19.
2. Alonso P, Delgado A, Ribes M, Cassado J, Gutiérrez B, Castelo C, et al. Guía de práctica clínica menopausia-postmenopausia. Centro Cochrane iberoamericano 2004; 19-32.
3. Gómez Dosman I, Castaña Botero J. Comportamiento de los estrógenos en la patogénesis y tratamiento de la disfunción del tracto urinario inferior. Urol Colombiana 2006; 61-68.
4. Dudley Robinson, Linda Cardozo. Oestrogens and the lower urinary tract. BJOG 2004;111:10-14
5. Shawna Johnston, Kingston. Urogenital Concerns. Canadian consensus conference on menopause, clinical practice guideline. JOGC 2006; 28: 33-42.
6. Hilton P, Stanton L. The use of intravaginal oestrogen cream in genuine stress incontinence. BJOG 1983; 90: 940-944.
7. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Estrógenos para la incontinencia urinaria en mujeres. The Cochrane collaboration 2007; 1: 18-56.
8. Cardozo L. New developments in the management of stress urinary incontinence. BJU 2004; 94: 1-3.
9. Jackson S. L, Scholes D, Boyko E. J. Predictors of urinary incontinence in a prospective cohort of postmenopausal women. Obstet Gynecol. 2006; 108: 855-862.
10. Martin J.L, Williams K.S, Sutton A.J, Abrams K.R, Assassa R.P. Systematic review and Meta-Analysis of methods of diagnostic assessment for urinary incontinence. Neurourol Urodynamics 2006; 25:674-683.

11. Hsu Thomas, Raymond R, Rodney A. The supine stress test: a simple method to detect intrinsic urethral sphincter dysfunction. *Urology* 1999; 162: 460-463.
12. Abrams P, Cardozo L, Ulmten. The standardization of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the international continence. *Neurourol Urodynamics* 2002; 21: 167-178.
13. Dudley Robinson, Linda Cardozo. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62: 45-51.
14. Waetjen E, Dwyer P. Estrogen therapy and urinary incontinence: what is the evidence and what do we tell our patients?. *Int Urogynecol J* 2006; 17: 541-545.
15. Endo R. M, Girão M, Sartori M, Simões, Baracat E. C, Rodrigues G. Effect of estrogen-progestogen hormonal replacement therapy on periurethral and bladder vessels. *Int Urogynecol J*. 2000; 11: 120-123.
16. Girão M. J, Jarmy-Di Bella Z, Sartori M.G, Baracat E.C, Lima G.R. Doppler velocimetry parameters of periurethral vessels in postmenopausal incontinent women receiving estrogen replacement. *Int Urogynecol J* 2001; 12: 241-246.
17. Cheng-Yu Long, Cheng-Min L, Shih Cheng H, Yung Hung Ch, Chin Hu W, Eing T. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal woman. *Fertility and Sterility* 2006; 85: 155-60.
18. Palmer, Mary H, Newman, Diane K. Urinary incontinence and estrogen. *AJN* 2007; 107: 35-37.
19. Dessole S, Rubattu G, Guido Ambrosini, Gallo O, Capobianco G, Cherchi P, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause J* 2004; 11: 49-56.
20. Hendrix S.L, Cochrane B. B, Nygaard I. E, Handa V.L, Barnabei V.M, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005; 293: 935-948.

21. Steinauer J.E, Waetjen L.E, Vittinghoff E, Subak L, Hulley S. B, Grady D, et al. Postmenopausal hormone therapy. Does it cause incontinence?. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 940-945.
22. Glazener CMA, Lapitan MC. Investigaciones urodinámicas para el tratamiento de la incontinencia urinaria en adultos. *The Cochrane collaboration* 2007; 1: 1-40.
23. Lose G, Englev E. Oestradiol-releasing vaginal ring versus oestriol vaginal pessaries in the treatment of bothersome lower urinary tract symptoms. *BJOG* 2000; 107: 1029-1034.
24. Lan Zhu, Jinghe Lang, Ruie Feng, Jie Chen, Wong F. Estrogen receptor in pelvic floor tissues in patients with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2004; 15: 340-343.
25. Fu X, Rezapour M, Wu X, Ulmsten U. Expression of estrogen receptor and in anterior vaginal walls of genuine stress incontinent women. *Int Urogynecol J* 2003; 14: 276-281.