



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
“LUIS CASTELAZO AYALA”

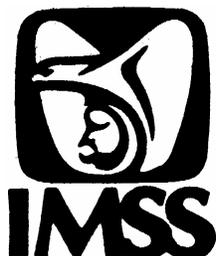
CAMBIOS EN EL ÍNDICE DE MADURACIÓN Y
SEQUEDAD VAGINAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO
CON ESTRÓGENOS CONJUGADOS TÓPICOS EN DOSIS
BAJA Y EN DOSIS CONVENCIONAL EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS MEXICANAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. TERESITA DE JESÚS CABRERA LÓPEZ



ASESOR DE TESIS:

DR. SEBASTIÁN CARRANZA LIRA

MÉXICO, D.F.

2011



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE, HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 4
“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

Coordinador de Medicina Reproductiva

DEDICATORIA

A Dios, porque me ha dado la bendición de tener a mi familia que es lo que más amo en el mundo. Mi hija Fernanda que día a día me enseña que siempre hay algo que aprender. Mis padres Carmen y José, mi esposo José Ramón por su amor, apoyo incondicional y ejemplo de superación. Mis amigos de siempre que son los hermanos que siempre soñe. Gracias, mil gracias.

A mis maestros por sus enseñanzas, a las pacientes que al poner su fe en nosotros ponen su vida en nuestras manos, porque sin ellas no se podría realizar el ejercicio y arte de la profesión y aprendizaje.

Y claro no olvido, a quien ya no está pues se adelantó en el camino, pero que está ahí siempre conmigo, mi mamita Graciela. Gracias por haberme hecho una persona de bien.

AGRADECIMIENTOS

A todos aquellos que colaboraron para la realización de esta tesis, gracias por su apoyo al Dr. Aguado, Dr. Estrada y sobretodo al Dr. Carranza por su paciencia y dedicación.

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Planteamiento del problema.....	4
Justificación.....	5
Objetivo.....	6
Hipótesis.....	7
Material y métodos.....	8
Análisis Estadístico.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	13
Conclusiones.....	14
Anexos.....	15
Bibliografía.....	20
Hoja de dictamen.....	22

RESUMEN

TÍTULO: Cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal posterior al tratamiento con estrógenos conjugados tópicos en dosis baja y en dosis convencional en mujeres posmenopáusicas mexicanas.

OBJETIVO: Establecer el índice de maduración y sequedad vaginal posterior al tratamiento con estrógenos conjugados tópicos en dosis baja y en dosis convencional en mujeres mexicanas.

INTRODUCCIÓN: Para el tratamiento de la sequedad vaginal se han utilizado distintos tratamientos con estrógenos conjugados locales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Mujeres posmenopáusicas que recibieron estrógenos conjugados en crema. Grupo I) dosis bajas de 0.5 g dos veces a la semana y Grupo II) dosis convencional de 1 g dos veces por semana. Se determinó el índice de maduración (IM) y valor estrogénico (VE), se evaluó el síntoma sequedad vaginal con una escala visual análoga y la humedad vaginal con un papel tornasol midiendo la longitud del humedecimiento del mismo en milímetros. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes y muestras relacionadas.

RESULTADOS: Se estudiaron 27 pacientes, grupo I (n= 13), grupo II (n = 14) no hubo diferencias en edad, edad al momento de la menopausia e índice de masa corporal (IMC). Ni al inicio ni al final del tratamiento hubieron diferencias entre los grupos al comparar el porcentaje de células parabasales, intermedias y superficiales, VE, humidificación del papel tornasol y valor de la sequedad vaginal en la escala visual análoga. En ambos grupos incrementó el porcentaje de células superficiales, el VE, el IM y disminuyó la sequedad vaginal.

CONCLUSIÓN: La dosis baja como la convencional producen efectos semejantes en el ámbito vaginal.

PALABRAS CLAVE: Posmenopausia, estrógenos conjugados, dosis baja, dosis convencional.

INTRODUCCIÓN

Durante la posmenopausia debido al hipoestrogenismo se presentan una serie de cambios en todo el organismo, uno de ellos es la sequedad vaginal, ésta se presenta aproximadamente en 43% de las mujeres de 61 años de edad.¹ La vaginitis atrófica se asocia a paredes vaginales delgadas, pálidas, secas, con datos de inflamación, pudiendo existir pequeñas petequias o hemorragia de la submucosa, asimismo disminuye la lubricación durante la estimulación sexual.²

La evaluación cito-hormonal es de utilidad para valorar el grado de estrogenización del epitelio vaginal. Para esto se utiliza el índice de maduración que expresa la proporción de varios tipos celulares vaginales.³ En la mujer posmenopáusica, las células parabasales se incrementan y las superficiales disminuyen.⁴

La intensidad de la sequedad 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 e indica el grado de humedad vaginal reportado en milímetros. Asimismo el síntoma puede evaluarse con una escala visual análoga de 10 cm de longitud en la que cero representa la ausencia del síntoma y 10 la máxima intensidad del mismo.⁵

Para el tratamiento de la sequedad vaginal se han utilizado distintos tratamientos tanto orales como locales, los cuales contienen estrógenos conjugados equinos, estradiol o estriol.⁶

Al comparar el tratamientos con tabletas vaginales de 25 µg de estradiol (una tableta cada 24 h por dos semanas y posteriormente una tableta cada 12 h por semana) con la crema vaginal (2 g de crema, equivalente a 1.25 mg de estrógenos equinos conjugados diario por 21 días, suspendiendo por 7 días y repitiendo el mismo esquema), se encontró que ambos tratamientos fueron efectivos en el tratamiento de la vaginitis atrófica.⁷

El uso de crema vaginal con estrógenos es eficaz en el tratamiento de la sequedad y atrofia vaginales.⁸ Con dosis de 0.5 g (0.3 mg de estrógenos conjugados) administrados una vez cada noche por dos semanas, y posteriormente tres veces por semana por 24 semanas también se han observado resultados satisfactorios.⁹

En otro estudio en mujeres con vaginitis atrófica, a las pacientes se les administró 1 g de estrógenos conjugados en crema una vez al día del día 1 al 21, luego 7 días sin tratamiento y posteriormente se reinició el ciclo para completar dos meses de tratamiento. Se valoró a las pacientes en los días 21 y 49 para determinar los cambios en el índice de maduración encontrando un incremento en las células superficiales e intermedias de 2.8% a 32.6% y de 38.2% a 61.4% respectivamente. El porcentaje de células parabasales disminuyó de 57.1% a 6.0%. Los cambios en el índice de maduración y en la sintomatología vaginal asociada a la atrofia fueron evidentes al mes del tratamiento.¹⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal que se observan posterior al tratamiento con estrógenos conjugados tópicos en dosis baja y en dosis convencional en mujeres posmenopáusicas?

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento con estrógenos conjugados tópicos mejora el índice de maduración así como la sintomatología a nivel urogenital referida por las pacientes (sequedad vaginal). Sin embargo, se desconocen los cambios ocasionados por el uso de estrógenos conjugados tópicos en dosis bajas.

OBJETIVO

Establecer de manera objetiva los cambios observados en el índice de maduración y sequedad vaginal posterior al tratamiento con estrógenos conjugados tópicos en dosis baja y en dosis convencional en mujeres mexicanas.

HIPÓTESIS

El índice de maduración mejorara posterior al tratamiento con estrógenos conjugados tópicos a dosis bajas en pacientes posmenopáusicas en menor magnitud que con dosis convencional.

La sequedad vaginal disminuirá con el uso de estrógenos conjugados tópicos en dosis bajas en menor magnitud que con la dosis convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión

Pacientes posmenopáusicas, en las que se inicie tratamiento con estrógenos conjugados tópicos a dosis bajas

Sin antecedente de aplicación de estrógenos tópicos conjugados

Pacientes que cuenten con consentimiento informado

Criterios de exclusión

Pacientes con antecedentes personales de cáncer estrógeno dependiente

Pacientes que no sigan las indicaciones en cuanto a la aplicación del medicamento

Se estudiaron mujeres posmenopáusicas que acudieron a consulta al Hospital de Ginecología y Obstetricia no. 4 "Luis Castelazo Ayala". Todas ellas no habían recibido estrógenos orales o tópicos, ni algún otro medicamento hormonal en los últimos 6 meses.

Fueron distribuidas de manera aleatoria en dos grupos de tratamiento según la dosis de estrógenos conjugados en crema que recibieron: Grupo I) 0.5 g dos veces a la semana (dosis bajas) y Grupo II) 1 g dos veces por semana (dosis convencional).

En todas se documentó edad, edad al momento de la menopausia, peso, talla y se calculó el índice de masa corporal (IMC, peso en kg/talla en m²). Previo al inicio del tratamiento con estrógenos tópicos se tomó citología vaginal y a los 2 meses se repitió. Se determinó el índice de maduración por medio de la proporción de células vaginales parabasales, intermedias y superficiales y se calculó el valor estrogénico (VE = % células intermedias X 0.5 + % células superficiales, considerando efecto estrogénico ausente o bajo de 0 a 49, moderado de 50 a 64 y alto de 65 a 100).¹¹

El síntoma sequedad vaginal fue evaluado mediante una escala visual análoga, en la cual cero se consideró la ausencia del síntoma y 10 el grado máximo de este. Se midió de manera objetiva la humedad vaginal con un papel tornasol puesto en contacto en el introito por un minuto y midiendo la longitud del humedecimiento del mismo en milímetros.⁵

Se calculó el tamaño de muestra utilizando el programa EPiInfo 6. Se consideró un intervalo de confianza de 95%, potencia 80%, relación 1:1 entre dosis convencional y dosis baja con una reducción de los síntomas en el grupo con dosis convencional de 99% y de 45% en el grupo con dosis baja, quedando 13 pacientes para cada grupo.

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital de Ginecología y Obstetricia “Luis Castelazo Ayala” del IMSS y las pacientes dieron su consentimiento para participar en el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS V8. Para la comparación entre los grupos se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes y para la comparación entre los valores pre y postratamiento la prueba t de Student para muestras relacionadas.

RESULTADOS

Al comparar el grupo I (dosis bajas) (n= 13) con el grupo II (dosis convencional) (n= 14) no hubo diferencias en edad, peso, talla, IMC y edad al momento de la menopausia (Tabla 1).

Tanto al inicio como al final del tratamiento no hubieron diferencias entre los grupos al comparar el porcentaje de células parabasales, intermedias y superficiales ni en el valor estrogénico.

La humidificación del papel tornasol y el valor dado a la sequedad vaginal en la escala visual análoga tampoco mostraron diferencias entre los grupos ni al inicio ni al final del tratamiento. (Tabla 2)

Al comparar en cada grupo por separado los cambios entre el inicio y el final del tratamiento, en el grupo I se observó una disminución significativa en el porcentaje de células parabasales y un incremento en el porcentaje de células intermedias y superficiales, así como en el valor estrogénico.

La humidificación en el papel tornasol tuvo un incremento estadísticamente significativo y la sequedad vaginal evaluada en la escala visual análoga tuvo un decremento significativo. (Tabla 3)

En el grupo II se observó una disminución en el porcentaje de células parabasales y un incremento significativo en el porcentaje de células intermedias y superficiales así como en el valor estrogénico. (Tabla 4).

La humidificación del papel tornasol se incrementó de manera significativa y la evaluación de la sequedad vaginal dada en la escala visual análoga disminuyó en forma significativa.

DISCUSIÓN

Diversos estudios han mostrado la utilidad de la terapia hormonal oral, parenteral, o bien la aplicación local de estrógenos en el tratamiento de la atrofia vaginal y disminución de la sequedad vaginal.^{12,13}

En este estudio al igual que en otros no se encontraron diferencias en los resultados dependiendo de la dosis.^{7-9,14}

En este estudio se demostró por primera vez de manera objetiva utilizando el papel tornasol que la humedad vaginal se incrementa de igual forma independientemente de la dosis utilizada de estrógenos en crema. Asimismo la sequedad vaginal evaluada por medio de la escala visual análoga mostró una disminución significativa en ambos grupos sin diferencia entre ellos.

El incremento en la humidificación del papel tornasol y la disminución de la sequedad fue semejante a otro estudio en el que se utilizaron dos tipos de terapia hormonal oral.¹³

Aunque no fue el objetivo del estudio, pero ya que el uso de dosis bajas es igual de efectivo que la dosis convencional, su uso puede tener como ventaja: menor costo si se compara con la dosis convencional, un menor efecto sistémico, efecto casi exclusivamente local, una menor estimulación endometrial y no requerir de progestágeno.^{9,15}

El cambio en el porcentaje de células superficiales fue 83% y 64% en el grupo con dosis bajas y dosis convencionales respectivamente.

CONCLUSIONES

Dado lo anterior es posible concluir que tanto la dosis baja como la convencional producen efectos semejantes en el ámbito vaginal, incrementando el porcentaje de células superficiales, el valor estrogénico y la humedad vaginal, manifestándose en una menor sequedad vaginal referida por la paciente.

ANEXOS

Tabla 1. Datos generales.

	I	II	p
Peso (Kg)	67.86 ± 12.8	67.0 ± 10.5	NS
Talla (m)	1.52 ± 0.07	1.5 ± 0.06	NS
Índice de masa corporal	29.5 ± 7.0	29.2 ± 3.9	NS
Edad (años)	61.6 ± 6.5	59.4 ± 10.2	NS
Edad al momento de la menopausia (años)	47.8 ± 5.5	46.9 ± 4.6	NS
Tiempo con la sintomatología (meses)	62.8 ± 38.3	76.3 ± 60.6	NS

I Dosis bajas, II Dosis convencional

Tabla 2. Comparación entre ambos grupos.

	I	II	p
% Células parabasales inicial	77.7 ± 37.2	76.8 ± 42.1	NS
% Células intermedias inicial	15.4 ± 27.9	18.6 ± 35.3	NS
% Células superficiales inicial	6.9 ± 19.7	4.6 ± 13.4	NS
Valor estrogénico inicial	11.5 ± 19.6	13.9 ± 25.8	NS
% Células parabasales final	13.8 ± 33.8	27.8 ± 45.8	NS
% Células intermedias final	40.8 ± 18.5	38.6 ± 25.1	NS
% Células superficiales final	45.4 ± 23.7	33.6 ± 23.4	NS
Valor estrogénico final	65.8 ± 27.7	52.8 ± 34.1	NS
Humidificación del papel tornasol inicial (mm)	1.2 ± 0.7	1.7 ± 1.3	NS
Humidificación del papel tornasol final (mm)	4.0 ± 1.8	3.8 ± 1.2	NS
Sequedad vaginal inicial (EVA) (cm)	7.5 ± 2.0	7.8 ± 1.4	NS
Sequedad vaginal final (EVA) (cm)	3.7 ± 1.1	4.0 ± 2.1	NS

I Dosis bajas, II Dosis convencional

EVA = escala visual análoga

Tabla 3. Cambios entre valores iniciales y finales en el grupo con dosis baja.

	Inicial	Final	p
% Células parabasales	77.7 ± 37.2	13.8 ± 33.8	0.001
% Células intermedias	15.8 ± 27.9	40.8 ± 18.5	0.007
% Células superficiales	6.9 ± 19.7	45.4 ± 23.7	0.002
Valor estrogénico	11.5 ± 19.6	65.8 ± 27.7	0.000
Humidificación del papel tornasol (mm)	1.2 ± 0.7	4.0 ± 1.8	0.000
Sequedad vaginal (EVA) (cm)	7.5 ± 2.0	3.7 ± 1.1	0.000

EVA = escala visual análoga

Tabla 4. Cambios entre valores iniciales y finales en el grupo con dosis convencional.

	Inicial	Final	p
% Células parabasales	76.8 ± 42.1	27.8 ± 45.8	0.005
% Células intermedias	18.6 ± 35.3	38.6 ± 25.1	0.056
% Células superficiales	4.6 ± 13.4	33.6 ± 23.4	0.001
Valor estrogénico	13.9 ± 25.8	52.8 ± 34.1	0.002
Humidificación del papel tornasol (mm)	1.7 ± 1.3	3.8 ± 1.2	0.000
Sequedad vaginal (EVA) (cm)	7.8 ± 1.4	4.0 ± 2.1	0.000

EVA = escala visual análoga

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Cambios en el índice de maduración y sequedad vaginal posterior al tratamiento con estrógenos conjugados tópicos en dosis bajas y en dosis convencional en mujeres posmenopáusicas.

Nombre de la paciente
Afiliación
Edad
Gestas
Menopausia (edad)

SEQUEDAD VAGINAL	
Tiempo de evolución	
Tratamiento previo	

ÍNDICE DE MADURACIÓN VAGINAL	CITOLOGÍA INICIAL	CITOLOGÍA A LOS 2 MESES
	Fecha	Fecha
Células superficiales		
Células intermedias		
Células superficiales		

Escala análoga visual

1

Humedad (mm)

10

1

Humedad (mm)

10

BIBLIOGRAFÍA

1. Stenberg A, Heuimer G, Ulmesten U, Cnattingius S. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61 year-old women. *Maturitas* 1996;24:31-36.
2. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000;61:3090-3096.
3. Jones HW, Jones GS, eds. *Tratado de Ginecología de Novak*. México: Interamericana, 1984.
4. Brizzolara S, Killeen J, Severino R. Vaginal pH and parabasal cells in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1999;94:700-703.
5. 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.
6. Genitourinary tract changes. *Obstet Gynecol* 2004;104(4 Suppl):56S-61S.
7. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, Steinberg WF, Hepburn DS. 17 β -estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 2000;7:156-161.
8. Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vázquez F. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormonal therapy. *Maturitas* 2005;50:98-104.

9. Handa VL, Baches KE, Johnston WW, Robboy SJ, Hammond CB. Vaginal administration of low-dose conjugated estrogens: Systemic absorption and effects on the endometrium. 1994;84:215-218.
10. Raymundo N, Yu-cheng B, Zi-yan H, Huey-lai C, Leung K, Subramaniam R, Bin-rong C, Ling YS Nasri N, Calimon N. Treatment of atrophic vaginitis with topical conjugated equine estrogens in postmenopausal Asian women. *Climacteric* 2004;7:312-318.
11. Marx P, Schade G, Wilbourn S, Blank S, Moyer DL, Nett R. Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis. *Maturitas* 2004;47:47-54.
12. 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.
13. Carranza-Lira S, Barraza-Solorzano MC, Fernández RL. Changes in vaginal cytology alter various types of hormone replacement therapy, according to body mass index and body fat distribution in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:167-169.
14. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14(Pt1):355-69.
15. Palacios S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 2009;63:315-318.



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 30/11/2009

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 posterior al tratamiento con estrógenos conjugados tópicos en dosis bajas y en dosis convencional en mujeres posmenopáusicas"**, fue sometido a evaluación 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-2009-3606-23

Atentamente,

Dr. Gilberto Tena Alavez
Presidente del CLIS No. 3606

14/12/09

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL