

**SECRETARIA DE SALUD
SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN
SUB-JEFATURA DE COORDINACION DE SERVICIOS DE SALUD
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA EN SALUD
HOSPITAL GENERAL “DR. MIGUEL SILVA”**



TESIS

**“ESTROGENOTERAPIA VAGINAL PARA LA MADURACION DEL EPITELIO
ATROFICO EN MUJERES POSMENOPAUSICAS ”**

Para obtener el Diploma en la Especialidad de:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

Dr. Blas Ignacio Acuña Félix.

ASESORES DE TESIS:

Dr. José Antonio Sereno Coló

Servicio de Ginecología y Obstetricia

Dra. Beatriz Sereno Gómez Medico Patólogo

Dra. María Sandra Huape Arreola.

M. C. con Especialidad farmacológica.

Investigadora en Ciencias Medicas

MORELIA, MICHOACAN, MEXICO, 2011

AUTORIZACION DE TESIS

DR. RAFAEL GARCIA TINAJERO PEREZ

DIRECTOR DEL HOSPITAL

DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJIA

JEFE DEL DPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. ADOLFO LEYVA LOPEZ

JEFE DEL SERVICIO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DR. JOSE ANTONIO SERENO COLÓ

PROFESOR TITULAR DE CURSO Y ASESOR DE TESIS

DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA

UNIDAD DE INVESTIGACION

ASESOR ESTADISTICO

DR. BLAS IGNACIO ACUÑA FELIX.

MEDICO SUSTENTANTE

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Por estar siempre a mi lado incondicionalmente, por dejarte sentir justo cuando más he necesitado, por darme la paciencia para comenzar de nuevo muchas veces sin caer en la desesperación, por todo esto y más te doy las GRACIAS.

A MIS PADRES

Por darme la vida, por enseñarme a vivir y a enfrentar las adversidades.

A MI ESPOSA E HIJA

Jesus Lizeth y Ana Lizeth por su apoyo incondicional y comprensión en los días de ausencia, por darme su amor, confianza y ánimos.

A MIS MAESTROS

Por su disposición y ayuda incondicional en mi enseñanza y formación profesional.

Dra Guadalupe Gonzalez y Enfermera Sonia

Por confiar en mi proyecto y brindarme su valioso tiempo en la captación y asesoría de las pacientes.

DR. JOSE ANTONIO SERENO COLO, DRA BEATRIZ SERENO, DRA SANDRA HUAPE

Por brindarme su amistad y tiempo tan valioso en la realización y asesoría de mi tesis.

A MIS PACIENTES.

Quiénes confiarón en mi labor y de esta manera son parte de un peldaño, mas en mi formación.

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
DATOS GENERALES	1
AGRADECIMIENTOS	3
INDICE	4
INTRODUCCIÓN	5
RESUMEN	7
ANTECEDENTES	10
OBJETIVOS	27
HIPOTESIS	28
JUSTIFICACION	29
MATERIAL Y METODOS.	31
RESULTADOS	39
DISCUSION	52
CONCLUSIONES	54
BIBLIOGRAFIA	56
ANEXOS	59

INTRODUCCIÓN.

La atrofia vaginal es una situación que se presenta en las mujeres posmenopáusicas y que es debida a falta de estímulo estrogénico por el agotamiento de los folículos ováricos al llegar a la etapa del climaterio. La atrofia del epitelio vaginal trae consigo el adelgazamiento del grosor de la pared, modificaciones en el tejido conjuntivo de la adventicia y disminución del componente vascular que desempeña un papel muy importante en la ingurgitación de este órgano durante el coito. Estos cambios se traducen en diferentes síntomas como son sequedad vaginal, prurito, ardor y dispareunia. No siempre es necesario el tratamiento sistémico de estos síntomas mediante la terapia de reemplazo estrogénico por vía oral. Una alternativa más eficaz son las preparaciones con estrógenos administrado por vía vaginal en forma de cremas u óvulos. Aunque es un fenómeno común después de los cincuenta años, muchas mujeres con atrofia vaginal no consultan sobre estos síntomas porque los consideran propios de la edad.

A pesar de que el beneficio local de la terapia estrogénica está bien establecido por medio de diferentes estudios, aun hay discusión en cuanto a la dosis necesaria y tiempo que se requiere para obtener la maduración del epitelio vaginal atrófico. Como el número de pacientes posmenopáusicas va en aumento, el interés en los efectos de los estrógenos se ha incrementado. La influencia de los estrógenos a nivel de algunos sistemas del organismo como el óseo y el cardiovascular normalmente son muy tomados en cuenta por el clínico ya que estas alteraciones, generalmente de presentación más tardía repercuten seriamente sobre la salud de estas pacientes.

Sin embargo, los síntomas en el área urogenital aunque acusan molestias considerables, a menudo son minimizados en la consulta médica.

A lo largo del ciclo de vida de la mujer el epitelio cérvico- vaginal es sometido a cambios en respuesta a los niveles circulantes de estrógenos.

En la recién nacida, el epitelio estimulado por los estrógenos maternos es un epitelio rugoso y rico en glucógeno. Durante la infancia el epitelio permanece delgado hasta la pubertad donde vuelve a engrosarse en respuesta al estímulo estrogénico debido a la maduración ovárica. Esta estimulación produce grandes cantidades de glucógeno que por acción del bacilo lacto-acidófilo de Doderlein, transforma el glucógeno del epitelio vaginal en ácido láctico y agua y esto mantiene la acidez vaginal con pH entre 3.5 y 4.5 lo cual constituye uno de los factores más importantes de depuración vaginal.

Después de la menopausia, con la depresión estrogénica, los epitelios del tracto urogenital pierden colágeno y exhiben disminución circulatoria. Con la aplicación de estrógenos tópicos se ha demostrado incremento del tejido colágeno, aumento de las capas de epitelio plano y humedad que proviene tanto de la excreción de las glándulas endocervicales como del líquido del trasudado vaginal.

Es bien conocido el hecho de que en la vulva y la vagina así como en los epitelios de la uretra y del triángulo vesical existen receptores estrogénicos y estos tejidos sufren atrofia cuando los niveles de estrógenos disminuyen. La vulva y las paredes vaginales se observan pálidas y delgadas y pierden elasticidad. Esto nos lleva a una disminución de la secreción de la vagina y susceptibilidad al trauma y al dolor. Adicionalmente la deficiencia de estrógenos a nivel de vagina desarrolla un pH vaginal menos ácido en rangos de 5.5 a 6.8 que incrementa la probabilidad de desarrollar infecciones genitales y urinarias.

RESUMEN

OBJETIVO GENERAL:

El objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad de las preparaciones de estrógenos óvulos (ovestin vs promestrieno) crema vía vaginal en las pacientes que presentan atrofia vaginal.

Evaluar la maduración del epitelio vaginal, la dosis y la duración del tratamiento, así como el alivio de los síntomas y los cambios anatómicos presentados.

MATERIAL Y METODOS:

Es un estudio clínico, observacional, comparativo y prospectivo.

Se incluyeron 40 pacientes pos menopáusicas de 50 a 75 años que acudieron a la clínica de climaterio por síntomas de vaginitis atrófica del Hospital General Dr. Miguel Silva.

Las pacientes fueron aleatorizadas a su ingreso a uno de dos grupos, cada uno integrado por 20 pacientes. El grupo 1, fue tratado con estriol 0.5 mgs vía vaginal (ovestin), y el grupo 2 recibió tratamiento con crema vía vaginal (promestrieno).

Se realizó análisis estadístico descriptivo, con medidas de tendencia central y como medida de dispersión la desviación estándar. Se utilizó t de Student para las variables continuas y U de Mann Whitney y para calcular proporciones χ^2 . Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

En este estudio se comprobó en una forma estadísticamente significativa $p < 0.0001$ que la estrogenoterapia por vía vaginal mejora y en un alto porcentaje cura la atrofia del epitelio vaginal en la posmenopausia.

Se estudiaron un total de 40 pacientes posmenopausicas, integrando dos grupos de 20 pacientes cada uno. El grupo 1 integrado por las pacientes a las que se administró succinato de estriol en forma de ovulo, y el grupo 2 a las que se administró promestrieno en forma de crema vaginal. El promedio de edad del grupo 1 de 58.8 ± 6.7 y del grupo 2 de 55.1 ± 4.4 , se observó que la mayor cantidad de pacientes predominó en la edad de 50 a 59 años.

Cuando se hizo comparación entre los 2 grupos sobre el índice de maduración del epitelio vaginal no hubo diferencia significativa. Sin embargo al hacer el análisis intergrupo antes y después del tratamiento y en este caso si fue estadísticamente significativo con una $p < 0.0001$.

Se observó el aumento del valor estrogénico posterior a la aplicación de ambos medicamentos con una $p < 0.0001$.

Se observó la disminución del pH vaginal posterior a la aplicación de estriol con una $p < 0.0001$.

A las tres semanas de instaurado el tratamiento para la atrofia vaginal se logró éxito terapéutico y desaparición de los síntomas vulvovaginales en ambos grupos, con menos efectos secundarios en la presentación crema.

En las pacientes que tenían un proceso infeccioso previo al tratamiento continuarán con los síntomas descritos antes de la terapéutica.

El grupo 1 tratado con estriol presentación óvulos los primeros dos días de aplicación las pacientes refirieron como efecto secundario ardor y prurito, sin embargo no motivo la suspensión del medicamento, en el grupo II no se presentaron efectos secundarios a la aplicación de la crema por lo cual fue mas aceptada por las pacientes.

CONCLUSIONES:

- 1) La terapia hormonal con estrógenos via local há mostrado ser el tratamiento de primera opción para el control de los sintomas y cambios reversibles de la atrofia urogenital en mujeres posmenopausicas observando menos efectos adversos y mas aceptación en las preparaciones con crema.
- 2) La aplicación del medicamento de lunes a viernes por tres semanas madura el epitelio vaginal, aumenta el nivel estrogénico, disminuye el pH y desaparece los sintomas ocasionados por la atrofia vaginal.
- 3) Los efectos adversos, mas presentados fueron ardor y prurito vaginal los primeros dos dias de aplicación del medicamento en la presentación de ovulo lo cual no ameritó la suspensión del mismo.
- 4) Los médicos de primer contacto deberán evaluar los sintomas iniciales de las mujeres posmenopausicas para su pronto estudio y tratamiento especifico, además de descartar problemas infecciosos los cuales nos podria dar el mismo cuadro clinico de atrofia vaginal.
- 5) El estudio básico para el diagnostico de atrofia vulvovaginal es la citologia vaginal, toma de pH y además de identificar los sintomas vaginales como sequedad vaginal, irritación, prurito, palidez de mucosa vaginal, aplanamiento de los pliegues vaginales.
- 6) Las manifestaciones clinicas mas frecuentes de la atrofia genital son prurito, ardor vaginal y dispareunia.
- 7) El esquema de terapia hormonal local será seleccionado de acuerdo a los menos efectos secundarios presentados por cada una de las presentaciones y via de elección de las pacientes.
- 8) El principal objetivo de la terapia hormonal es mejorar la calidad de vida y revertir los sintomas vuvovaginales ocasionados por la deprivacion de estrógenos.

ANTECEDENTES

La Sociedad Norteamericana para el estudio de la Menopausia (NAMS) (1) ha elaborado una declaración de consensos basados en evidencia sobre el papel de la terapia vaginal con estrógenos para tratar la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Los objetivos del tratamiento son aliviar los síntomas y revertir los cambios atróficos. A diferencia de las alteraciones que causa el envejecimiento de los tejidos urogenitales, los efectos vaginales por disminución de estrógenos son en gran parte reversibles. La terapia con estrógenos alivia los síntomas y mejora los cambios anatómicos atróficos por medio de múltiples efectos en la vagina, que tienen que ver con el flujo sanguíneo, el grosor epitelial, el pH y las secreciones. La estrogenoterapia por vía vaginal produce efectos deseados sin repercusiones sistémicas y el clínico decidirá, de acuerdo con cada caso, si se desea obtener solamente acciones locales y obtener efectos generalizados de la estrogenoterapia.

Debido a sus perfiles de bajo riesgo, los tratamientos para la atrofia vaginal incluyen humectantes y lubricantes locales no hormonales, sin embargo estas preparaciones producen solamente mejoría sintomática sin atacar el problema de fondo. La indicación selectiva para el uso de la estrogenoterapia vaginal es la atrofia ya sea en su forma leve o severa o bien aquellas pacientes que aun recibiendo estrogenoterapia sistémica continúen con síntomas locales. Esta terapia no se recomienda a mujeres con sangrado genital de causa no aclarada, ni para las que padecen cáncer dependiente de estrógenos.

Debido a que las pruebas indican que todos los productos con estrógenos por vía vaginal tienen seguridad y eficacia similares, la elección dependerá de la preferencia de la paciente y la indicación del médico.

Dolor vaginal, con sensación de ardor o picazón, flujo vaginal leve, ardor al orinar, leve sangrado después de la relación sexual y dolor durante la misma, son algunos de los síntomas asociados a la vaginitis atrófica. Se trata de un grupo de síntomas que empeora en forma intensa la calidad de vida y el bienestar de la mujer después de la menopausia.

Sin embargo debido a que la mayoría de las mujeres no relacionan estas manifestaciones con la menopausia, menos de la cuarta parte consultan a su médico, por lo que no reciben atención médica. Cuando el fenómeno atrófico se añade, el factor inflamatorio aparece, la vaginitis atrófica obliga siempre a realizar estudios sobre la descripción de la secreción vaginal para descartar las infecciones agregadas.

La atrofia vaginal es causada por deficiencia de estrógenos, sin embargo algunas mujeres pueden cursar asintomáticas. Mas del 50% desarrollan síntomas como sequedad vaginal, ardor, prurito, irritación, dispareunia e incremento a la susceptibilidad de infecciones del tracto urinario. Estos síntomas pueden afectar adversamente a la mujer y estar asociados a la calidad y estilo de vida.

El estudio mas efectivo para el diagnostico de la atrofia vaginal es la medida del pH y citología vaginal. En mujeres con atrofia las células del epitelio vaginal esta constituida principalmente por células para basales menos del 5% células superficiales.

El pH vaginal de mujeres pos menopáusicas en alcalino usualmente de >5.0 a 7.0 en comparación con pre menopáusicas donde el pH vaginal es de 4.5 o menor.

Modificación del estilo de vida.

Al igual que en muchas otras patologías el tabaquismo es un factor de riesgo importante que hay que evitar. El tabaco acelera la metabolización de los estrógenos y esta relacionado en la etiopatogenia y aceleración de la atrofia vaginal.

Otro aspecto, que previene, retrasa o hace que los síntomas sean mas leves, es tener una actividad coital regular, puesto que ello protege el tropismo urogenital al aumentar el flujo sanguíneo hacia los órganos pélvicos.

Tratamiento de la vaginitis atrófica.

Una vez que el diagnostico se ha llevado a cabo, existen en la actualidad una serie de tratamiento hormonales locales para la atrofia vaginal eficaces en el manejo de la sintomatología asociada a la vaginitis atrófica, que mejoran la calidad de vida de la mujer, restaurando el pH vaginal y normalizando los parámetros citológicos en la mayor parte de las pacientes. Entre estas terapias, destacan las cremas con estrógenos conjugados equinos, el anillo vagina de estradiol, pastillas vaginales que liberan estradiol y la crema u ovulo de aplicación vaginal a base de succinato de estriol.

Así mismo es recomendable la utilización de hidrantes vaginales, que no aumentan el índice de maduración del epitelio vaginal pero si el flujo sanguíneo. Los lubricantes vaginales, que disminuyen la irritación vaginal durante la relación sexual de forma inmediata aunque no existe evidencia científica del beneficio a largo plazo. (1).

En un estudio multicentrico, randomizado, doble ciego de 25 y 10 microgramos de estradiol y placebo por 12 semanas. Ambas dosis mejoraron los síntomas, mejoraron la atrofia vaginal, disminuyeron el pH vaginal y aumentaron la maduración del epitelio vaginal y uretral, pero las mejoras fueron mayores en la dosis de 25 microgramos.

Se incluyeron mujeres pos menopáusicas por arriba de 45 años se aplicaron una tableta diaria por 14 días y después una tableta dos veces por semana.

El puntaje compuesto de salud vaginal mejoro significativamente en los grupos de tratamiento comparado con el grupo placebo ($p < 0.001$)(2). La dosis de 25 microgramos de tabletas esta actualmente aprobada por la (FDA). (2).

Monette M. busco genes sensibles a los estrógenos para entender mejor el papel de estos en el tejido vaginal de mujeres con atrofia, midiendo los niveles de RNA mensajero en el tejido vaginal. La respuesta se evaluó determinando el índice de maduración vaginal y pH, los niveles de estradiol séricos y hormona folículo estimulante (FSH). Se eligieron mujeres que tenían niveles séricos de estradiol menor de 35 pg/ ml y de FSH > 40 IU/L. el diagnostico de atrofia fue confirmada por el índice de atrofia vaginal con igual o menos de 5% de células superficiales y pH vaginal $>$ de 5.0. recibieron 12 semanas de tratamiento con estradiol en forma de parche que libera una dosis de 0.05 mgs/día.

Esta dosis demostró ser efectiva en el tratamiento de la atrofia vaginal. Hubo un decremento del pH vaginal igual o menor de 5 y un incremento del porcentaje de células superficiales mayor del 5% al día 85. (3).

El tratamiento más efectivo para la atrofia vaginal incluye estrógenos sistémicos o locales en varias formas, la regulación estrogenica de los genes promueve la reparación y remodelación vaginal. Entendiendo los mecanismos regulatorios de algunos mediadores de proliferación tisular, remodelación y reparación, nos ayudaría a identificar el objetivo principal de la terapia hormonal para la atrofia vaginal. (1,3).

Está bien establecido que los estrógenos inducen maduración de las células escamosas de la vagina, así como el incremento del porcentaje de células superficiales, este efecto del incremento del índice de maduración vaginal ha sido muy usado como marcador de la estimulación estrogenica.

A nivel celular encontramos un incremento del nivel de células superficiales, sugiriendo respuesta a la exposición del estradiol y en igual forma a los marcadores de expresión de genes que han sido encontrados en el epitelio vulvar de 7 de cada 10 genes. (3)

El tratamiento con estradiol regula la proliferación celular, la diferenciación, disminuye la apoptosis, incrementa la defensa de patógenos y la función de barrera, disminuye la inflamación, la matriz extracelular, el estrés oxidativo y neo vascularización. (3)

Los estrógenos actúan como un regulador de la fisiología vaginal. El receptor estrogenico alfa se encuentra en el tejido vaginal de las mujeres pre y pos menopáusicas, mientras que el receptor beta se encuentra solo en el tejido vaginal pre menopáusico. El estrógeno tópico exógeno tiene múltiples efectos en la vagina, incremento en el flujo sanguíneo, mejor grosor epitelial, pH reducido y aumento de las secreciones. Dosis bajas de estrógenos administrados localmente pueden mejorar los síntomas locales en el tratamiento de atrofia urogenital en mujeres pos menopáusicas. (3).

El principal objetivo de las terapias hormonales en mujeres pos menopáusicas es mejorar la calidad de vida y revertir los síntomas del climaterio que ocasiona de privación de estrógenos (1,3).

Más del 50% de las mujeres posmenopáusicas experimentan síntomas de moderados a severos relacionados con las modificaciones del tracto genitourinario. Cuando estos síntomas se presentan, el uso de terapia hormonal induce proliferación epitelial y mejoría de los síntomas.

El uso de estriol local favorece la normalización de la mucosa cervicovaginal sin efectos en el endometrio mostrando la ausencia de acción sistémica (3).

Santiago Palacios demostró que dosis bajas de estrógenos vía vaginal aumentan los beneficios locales en el tratamiento de la atrofia en mujeres posmenopáusicas. Evaluó los efectos de la terapia combinada de estriol vaginal 17 beta-estradiol (50 microgramos/día) más acetato de medroxiprogesterona (5 mgs/día). Se incluyeron 270 mujeres con síntomas de atrofia vaginal, fueron tratadas por 4 meses con estriol 0.5 mgs/día contra grupo placebo. Las pacientes usaron el medicamento diario las primeras 3 semanas y posteriormente dos veces por semana, se observó una diferencia significativa entre el grupo que usó estriol contra el grupo placebo que fue observado a los dos y tres meses de aplicación. (4)

El uso de estrógenos locales está asociado con un incremento del pH vaginal, incremento en la presencia de lactobacillus y prevención de síntomas urogenitales. (1,2,3,4).

Cochrane incluyó 16 estudios y 2129 mujeres, compararon la eficacia de preparaciones estrogénicas en forma de cremas, pesarios, tabletas y anillos vaginales y los resultados indicaron diferencias significativas favoreciendo las cremas, anillos, y tabletas comparados con placebo y gel no hormonal.

En la atrofia vaginal los estrógenos y sus metabolitos son fácilmente absorbidos mas, sin embargo, cuando se aumenta la epitelización la absorción disminuye. (3,4).

Raul Raz y walter demostraron que la incidencia de infección del tracto urinario en el grupo que recibió estradiol se redujo de manera significativa al compararla con el grupo placebo (0.5 vs 0.9 episodios por año, $p < 0.001$) se registraron al azar 93 mujeres pos menopáusicas con historia de infecciones recurrentes de vías urinarias en un estudio aleatorio, doble ciego, placebo control, empleando crema de estradiol intravaginal aplicada localmente, se demostró una notable mejoría en la resequedad vaginal, flujo, elasticidad y pH vaginal a partir de la semana 4, utilizando estrógenos locales, y un hidratante vaginal (2,3,5).

Marc Bygdemann realizó un estudio comparativo entre Replens vs dienoestrol crema en el tratamiento de atrofia vaginal en mujeres pos menopáusicas y demostró que la terapia hormonal fue significativamente mejor.

Los síntomas como ardor, comezón, irritación y dispareunia disminuyeron o desaparecieron, y la comparación entre las dos drogas fue a favor del dienoestrol, no se encontraron efectos adversos en ninguno de los dos tratamientos.

Replens es una alternativa en el tratamiento local y casi un buen complemento de la terapia hormonal en pacientes que sufren resequedad vaginal (6).

Botsis y Kassanos compararon la eficacia de la administración local de dosis bajas de estrógenos (0.625mgs de estrógenos conjugados) y la administración oral de tibolona en mujeres pos menopáusicas con síntomas y signos de vaginitis atrófica.

Se realizó ultrasonido endovaginal para valorar el endometrio o alguna anomalía ovárica, estudio prospectivo comparativo a 6 meses, se midió el grosor endometrial, el tamaño del útero y volumen de los ovarios se evaluó antes y después de 6 meses de tratamiento.

En el grupo de estrógenos locales no se observaron cambios en el volumen del útero durante el tratamiento. Una mujer presentó sangrado vaginal con la terapia con tibolona y la aceptabilidad de ambos tratamientos fue buena. Se demostró que el reemplazo de terapia hormonal con tibolona y el tratamiento sintomático con dosis bajas de estrógenos no producen proliferación endometrial medida como engrosamiento endometrial (7).

Sebastián Carranza-Lira analizó la resequeidad vaginal en mujeres posmenopáusicas usando una prueba de humedad de pH. Se dividieron 3 grupos el grupo I recibió estrógenos conjugados equinos 0.625 mgs/día, el grupo II estrógenos conjugados equinos más clormadinona 1 mgs/día, y el grupo III estrógenos conjugados equinos más medroxiprogesterona 2.5 mgs/día.

La resequeidad vaginal fue analizada con una escala análoga visual y midiendo la humedad vaginal mediante un examen del pH. Ambas se evaluaron tres meses después de iniciar el tratamiento, en el tercer grupo la resequeidad vaginal disminuyó significativamente y la humedad vaginal aumentó. El diagnóstico de atrofia vaginal fue confirmada por citología, sin embargo algunas características clínicas pueden predecir el grado de atrofia (1,2,4, 6,8).

Capewell encontró correlación entre el grado de atrofia y los cambios en la citología y la resequeidad vaginal, mas sin embargo la incidencia real es mayor debido a que muchas mujeres no manifiestan estos síntomas porque los consideran propios de la edad. (1, 3,9).

En la escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad George Washington evaluaron la seguridad y eficacia de los estrógenos sintéticos conjugados (0.3 mg/d) por 12 semanas en el tratamiento de atrofia vulvovaginal sintomática.

De un total de 310 mujeres con edad media de 58 años, los estrógenos conjugados produjeron una gran diferencia significativa en la maduración del epitelio vaginal y del pH, resequedad vaginal (44.4%) y el dolor.

Los estrógenos conjugados sintéticos (0.3mgs) son efectivos en el tratamiento de atrofia vaginal sintomática en mujeres pos menopáusicas.(1,3,6,9).

M Notelovitz evaluó la absorción de estradiol comparando dosis de 17 β .E2 25 microgramos y 23 con 10 microgramos por 12 semanas, la evaluación se llevó a cabo por medio del índice de maduración del epitelio vaginal, se demostró que el porcentaje de células para basales fue significativamente más bajo en el grupo que utilizó dosis de 25 microgramos comparado con los de 10 microgramos ($p=.027$, t test). En el grupo de 25 microgramos aumentó el porcentaje de células superficiales. (3, 6, 9,10).

Ruth freeman investigó la función de los estrógenos en mujeres pos menopáusicas, demostrando que son mayores los cambios en la producción de estrógenos y su metabolismo en la peri menopausia y pos menopausia temprana, estos cambios o síntomas pueden ser sofocos, palpitaciones, insomnio, cambios emocionales, cefaleas, cambios libido y memoria. La producción por el ovario de 17 beta estradiol y progesterona pueden variar desde una excesiva producción de algunos días hasta niveles muy bajos en otros, esta fluctuación en los niveles de estrógenos son causantes de los síntomas.

Mujeres con producción disminuida de estrógenos (hiperprolactinemia) o deficiencia de gonadotrofinas (hipopituitarismo) presentan sofocos, sudoraciones nocturnas, alteraciones en el sueño y cambios emocionales.

La vaginitis atrófica y los síntomas urogenitales, como dispareunia, urgencia y frecuencia urinaria, ardor y quemazón vaginal con estrógenos se normalizan.

El uso de hormonas ováricas para los síntomas que ocurren después de ooforectomía fue demostrado por The Landau Clinic y reportado por Mainzer en 1896, demostró que en mujeres jóvenes con ooforectomía bilateral padecían sofocos, sudoraciones, palpitaciones y depresión. Tratadas con inyecciones de hormonas de folículos ováricos de animales disminuía los síntomas, mas reporte de casos fueron tratados con cuerpo lúteo de animales.

En 1936 el dietilestilbestrol fue el primer medicamento oral para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. (11). Hay diferentes formas de administrar hormonas, por medio de inyecciones, vía vaginal, oral y transdérmico. La secreción vaginal depende de los niveles de estrógenos, mas sin embargo algunas mujeres no tienen relación sexual frecuente y no presentan problemas con la lubricación. Después de la menopausia la mucosa vaginal progresivamente se vuelve más atrófica y si la secreción continua disminuyendo las mujeres lo manifiestan, estos síntomas causan desconcierto y acuden con el médico. (1, 3,11).

Las preparaciones de aplicación vaginal proporcionan muy pequeñas dosis de estrógenos en la vagina, el estradiol es absorbido por la mucosa vaginal en dosis muy bajas las cuales no producen alteración a nivel sistémico. (11).

Linda Cardozo en estudio de meta-análisis de terapia de estrógenos se evaluó la eficacia de terapia estrogénica en mujeres con atrofia urogenital, se revisaron 77 artículos y 58 fueron incluidos en el estudio, se comparó la vía oral contra la vaginal con estrógenos, parches transdérmicos e implantes subcutáneos, la administración vaginal se correlacionó con mejoría de los síntomas y de citología vaginal, aunque se observó que la administración de estrógenos conjugados producen cambios citológicos mayores en el epitelio vaginal y mayor incremento en los niveles séricos de estradiol, se demostró que las dosis bajas de estradiol vaginal fue más eficaz de acuerdo al reporte de las pacientes, el estriol oral también fue efectivo pero se incluyeron pocas pacientes en este grupo, se demostró que el estriol vaginal no produce efecto nivel sérico. Los mayores efectos en pacientes reportados ocurrió entre 1 a 3 meses, cambios en el pH y citología fueron mejores posterior a tratamiento. (12).

Este estudio muestra que la terapia estrogénica es benéfica en el tratamiento de síntomas y signos de atrofia urogenital, estrógenos administrados vía oral y vaginal son efectivos en el tratamiento de la atrofia urogenital.

Las dosis bajas de estrógenos locales, estradiol o estriol es tan efectivo como la terapia oral, mas sin embargo las preparaciones locales no causan el incremento en los niveles séricos que los estrógenos orales (1, 3, 6, 11,13).

Muchas mujeres pos menopáusicas prefieren no tomar terapia estrogénica sistémica porque no quieren volver a menstruar, además de miedo al incrementar el riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de estrógenos, mas sin embargo administrando dosis bajas de estrógenos locales la prevención de osteoporosis y protección cardiovascular son bajos. (12).

Robert D. en un estudio menciona que los síntomas vasomotores usualmente disminuyen con el paso del tiempo, aunque la atrofia vaginal empeora conforme transcurre el tiempo por la deficiencia de estrógeno. (1, 3, 6, 11,13).

Las dosis bajas de estrógenos han mostrado reducción significativa de la atrofia vaginal. En general las dosis bajas de estrógenos han demostrado mejoría del epitelio vaginal contra placebo, en un estudio probaron dosis bajas de estrógenos (0.5 mg x día) contra (0.25 mgs de acetato de norestidrona), ambas terapias resultaron en una reducción de la resequedad vaginal y estadísticamente significativa del mejoramiento de la atrofia vaginal y del pH vaginal comparado con placebo.

Las tabletas de estradiol vaginal las cuales proveen 25 microgramos de estradiol por día y la crema de estrógenos equinos conjugados proveen 0.625 microgramos. Las tabletas de estradiol vaginal son administradas diariamente por 2 semanas y posteriormente dos tabletas dos veces a la semana.

Los estrógenos conjugados equinos crema son recomendados para uso en régimen ciclo (diariamente por 21 días con 7 días de descanso). De acuerdo a la Sociedad Norteamericana de Menopausia la progesterona local no está indicada con la combinación de estrógenos. (1, 3, 6,13).

Se evaluó el mecanismo celular que contribuye para acidificar el pH de la vaginal, una importante función de la vagina y células epiteliales cervicales es regular el pH del tracto genital.

Durante la pre menopausia el pH vaginal oscila entre 4.5 y 6.0 con ligera alcalinización de 6.5 antes de la ovulación. La falta de estrógenos posterior a la menopausia, está asociado con alcalinización entre 6.5 y 7.0, mientras que aplicando estrógenos podemos acidificar el pH vaginal entre 5.0 y 5.5. (15)

El pH por arriba de 6.5 está asociado con un incremento del riesgo de infecciones vaginales, mientras que el pH ácido puede inhibir el crecimiento de los patógenos. La alcalinización del flujo vaginal puede causar dispareunia. La elevación anormal del pH vaginal ha sido implicada como factor tumorigeno en el cérvix. Los estrógenos modulan el pH vaginal, en este estudio se demostró la hipótesis que los estrógenos regulan la acidificación. (2, 3, 4,12,14).

Una revisión de infecciones recurrentes del tracto urinario demuestra que la colonización por lacto bacilos inducida por estrógenos en mujeres se debe a la producción de ácido láctico, manteniendo el pH bajo inhibiendo el desarrollo de muchas bacterias patógenas. Los lacto bacilos no están presentes en la vagina de mujeres pos menopáusicas desarrollando colonización con enterobacterias principalmente *Escherichia coli*. Este contribuye a un factor para susceptibilidad de infecciones urinarias.

Neil Harris/ Roderick mencionan que se pueden realizar medidas profilácticas para evitar recurrencias de infección de vías urinarias en mujeres pos menopáusicas, se pueden prescribir estrógenos oral o tópicos para producir un cambio de la flora vaginal produciendo colonización por lacto bacilos que dan un efecto protector (15).

Mateya Trinkaus en un estudio realizado en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama que representan una extraordinaria población con un alta prevalencia de síntomas menopáusicos. Dado el aumento de longevidad de pacientes con cáncer ha sido motivo de considerable atención del manejo de síntomas vasomotores en mujeres pos menopáusicas. El tratamiento de síntomas urogenitales en esta población es pobremente entendido y relativamente poco estudiado, mas sin embargo los estrógenos tópicos ayudan en los síntomas urogenitales producidos por el hipoestrogenismo.

Los receptores de estrógenos están en la vulva, vagina, musculatura del piso pelvico, fascia endopelvica, vejiga y uretra, el sistema urogenital es altamente sensible a la deficiencia de estrógenos. Una disminución de las concentraciones de estradiol conlleva a reducción de células epiteliales escamosas en el área vulvovaginal y uroepitelial con predominio de células basales. El útero, ovarios, vagina y vulva disminuyen de tamaño. Síntomas de deprivación de estrógenos incluye resequedad vaginal, comezón, incontinencia urinaria, ardor y dispareunia. (3, 7,16).

En una revisión Cochrane encontró que las preparaciones con estrógenos vía vaginal es el medio más efectivo para aliviar los síntomas producidos por atrofia vulvovaginal, algunas mujeres con síntomas de resequedad vagina refieren disminución de síntomas con el uso de replens mas no ha sido demostrado que exista maduración del epitelio vaginal. Los tratamientos con estrógenos vía local como cremas, pesarios, anillos de silicona restauran el epitelio, maduración y lubricación vaginal así como reducción del pH vaginal.

El tiempo de mejoría de los síntomas con estrógenos tópicos es aproximadamente cuatro semanas. Hay pocos estudios sobre el impacto de preparaciones con estrógenos vía vaginal considerando recurrencia y mortalidad del cáncer de mama. Un pequeño estudio de 69 mujeres algunas tomaron tamoxifeno, demostraron que

los estrógenos vía vaginal en crema o tabletas no incrementan el riesgo de recurrencia de cáncer de mama ($p = .28$). El mejor tratamiento para la atrofia vulvovaginal son los estrógenos vía vaginal. (16).

Se ha observado la absorción de estrógenos en la vagina desde el año 1900, la administración es comúnmente usada en mujeres posmenopausicas para mejorar el epitelio vaginal y la calidad de vida, los beneficios de la absorción vaginal ha sido observada, las cremas de estriol, tabletas de estradiol han sido usadas con mucha seguridad sin repercusión sobre el endometrio. (17). La indicación de tratamiento de reemplazo hormonal en la postmenopausia, no puede ser igual para todas, el grado de estrogenización deber ser el primer elemento a considerar. Los síntomas físicos y emocionales en la posmenopausia dependen además del hipoestrogenismo, de factores biológicos, sociales y ambientales. Los estrógenos ofrecen beneficios sobre los síntomas físicos, pero sobre los emocionales solo en casos particulares. Se concluye que el balance de riesgos y beneficios del tratamiento de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopausicas debe incluir análisis de factores individuales, muy variados. (18).

FACTORES QUE INCREMENTAN EL RIESGO DE DESARROLLAR UNA VAGINITIS ATROFICA.
<ul style="list-style-type: none">- Menopausia.- Disminución de la función ovárica.<ul style="list-style-type: none">RadioterapiaQuimioterapia- Trastorno inmunológico.- Ooforectomía.- Pérdida de estrógenos placentarios en el puerperio.- Niveles elevados de prolactina durante la lactancia.- Medicamentos con propiedades anti-estrógenicas.<ul style="list-style-type: none">TamoxifenoDanazolMedroxiprogesteronaLeuprolideNaferelina- Fumadoras.- Nuliparidad vaginal.- Niveles estrogénicos no fluctuantes.- Cese de la actividad coital.

SINTOMAS DE LA VAGINITIS ATROFICA	
GENITALES:	URINARIOS
<ul style="list-style-type: none"> • Resequedad. • Ardor. • Dispareunia. • Leucorrea ardorosa. • Prurito vulvar. • Sensación de opresión. • Leucorrea. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disuria. • Nicturia. • Aumento de la frecuencia urinaria • Infecciones del tracto urinario. • Incontinencia urinaria de Urgencia. • Urgencia urinaria.

SIGNOS FISICOS DE LA VAGINITIS ATROFICA	
GENITALES:	URETRALES
<ul style="list-style-type: none"> - Epitelio vaginal pálido, liso, Brillante. - Perdida de la elasticidad o turgencia de la piel. - petequias epiteliales. - Resequedad de los labios mayores. - Fusión de los labios menores. - Estenosis del introito. - Epitelio friable. - Eritema vulvar en parches. - Dermatitis vulvar. - Lesiones vulvares. 	<ul style="list-style-type: none"> - Carúncula uretral. - Eversión de la mucosa uretral - Cistocele. - Poliposis uretral. - Equimosis. - Laceraciones menores fuera del introito.

INDICE DE SALUD VAGINAL "BACHMANN"

Elasticidad	Tipo de secreción y consistencia	pH	Mucosa epitelial	Humedad
No	Sin secreción	6.1	Moteado petequial antes del contacto	No, mucosa inflamada
Pobre	Escasa, amarilla clara	5.6-6.0	Sangra al contacto ligero	No, mucosa no inflamada
Escasa	Superficial, blando delgado	5.1-5.5	Sangra con la fricción	Mínima
Buena	Moderada, blanco delgado	4.7-5.0	No friable, mucosa delgada	Moderada
Excelente	Normal, blanco	< 4.6	No friable, mucosa normal	Normal

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA VAGINITIS ATROFICA.

Infeción vaginal

Candidiasis

Vaginosis bacteriana

Tricomoniiasis

Irritación por contacto o reacción a:

Perfumes.

Talcos.

Desodorantes.

Almohadillas perineales.

Jabones.

Espermicidas.

Lubricantes.

Ropa interior apretada o sintética

DIAGNOSTICO PARACLINICO DE LA VAGINITIS ATROFICA.

- Citología vaginal y biopsia.

- Citología cervical en base líquida

Índice de maduración vaginal con $\leq 5\%$ de células superficiales.

- Perfil hormonal.

FSH sérico > 40 IU/L.

Estradiol sérico ≤ 35 pg. /ml.

- pH vaginal $>$ de 5.0

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad, seguridad y aceptabilidad de las preparaciones de estrógenos para mujeres que presentan atrofia vaginal. Evaluar la eficacia de los estrógenos para mujeres en las preparaciones óvulos estriol 0.5 mgs (ovestin) vs crema (promestrieno).

Evaluar la maduración en el epitelio vaginal en pacientes post menopáusicas con atrofia genital, así como en la sintomatología de la misma posterior a la aplicación de estriol o promestrieno vía vaginal a dosis terapéutica de lunes a viernes por tres semanas.

Evaluar el alivio de los síntomas y revertir los cambios anatómicos presentados en la atrofia vaginal.

Evaluar la dosis y duración de tratamiento que se requiere para obtener el índice de maduración en el epitelio vaginal atrófico.

OBJETIVO ESPECIFICO

Evaluar el pH vaginal mediante pruebas especiales posterior a la aplicación de estriol.

Evaluar la maduración del epitelio vaginal mediante tomas de citología cervical posterior a la aplicación de estriol.

Evaluar la dosis y duración de tratamiento que se requiere para obtener el índice de maduración en el epitelio vaginal atrófico.

Detectar reacciones adversas al medicamento.

HIPOTESIS

Las pacientes con atrofia vaginal que reciben aplicación de estriol vaginal mejoran el índice de maduración del epitelio vaginal, disminuyendo la sintomatología, restableciendo la mucosa atrofiada, la baja del pH vaginal, y puede prevenir infecciones recurrentes del tracto urinario.

Las pacientes que reciben aplicación de promestrieno vaginal principalmente formulación con crema son más aceptadas por la aplicación cómoda y la absorción más rápida ya que se distribuye el medicamento más fácilmente con mínimos efectos secundarios.

La crema puede ofrecer un efecto calmante inmediato y ser de más preferencia que el ovulo por las pacientes.

Se piensa que la aplicación de promestrieno en crema vaginal tiene un fenómeno de difusión más uniforme y su absorción es más controlada, además los fenómenos colaterales como el ardor vaginal frecuentemente relatado con el uso de óvulos, no se presenta con la crema.

Estrógenos regulan la acidificación con el incremento de células superficiales a las 3 semanas de aplicación.

JUSTIFICACION

Entre 10 y 40% de las mujeres pos menopáusicas tienen síntomas de atrofia vaginal, pero solo 25% de ellas aproximadamente buscan ayuda médica. Aunque es un padecimiento pocas veces grave, la atrofia vaginal puede ser molesta y no desaparece por sí misma. Con frecuencia requiere tratamiento con estrógeno.

Cuando las mujeres llegan a la menopausia y las concentraciones de estrógenos disminuyen, el flujo vaginal se vuelve amarillento y escaso. Durante la actividad sexual las mujeres pueden advertir menor lubricación vaginal.

Las mujeres sin actividad sexual pueden tener vaginitis. No todas sufren síntomas molestos, o en todos casos no siempre son problemáticos hasta varios años después de la menopausia. Sin embargo en las que tienen menopausia prematura los síntomas vulvovaginales tienden a manifestarse antes.

La pérdida de estrógeno adelgaza el epitelio vaginal, lo que genera que la mucosa vaginal sea más frágil, pálida, con menos elasticidad y desaparición de la rugosidad. El flujo sanguíneo vaginal y del cuello uterino y las secreciones vaginales disminuyen, lo que provoca menor lubricación; además la vagina se acorta y estrecha. Puede haber prurito e irritación. El examen citológico del epitelio vaginal revela la pérdida de células superficiales y aumento de células parabasales, en comparación con las características de los años reproductivos.

La pérdida de estrógenos en la menopausia también da como resultado incremento del pH vaginal, de un entorno ácido saludable a uno alcalino no saludable, lo que hace que el hábitat sea más susceptible a la infección vaginal. El término atrofia vaginal describe a las paredes vaginales delgadas, pálidas, secas y a veces inflamadas (ejemplo vaginitis atrófica). Puede experimentar petequias (manchas nítidas, redondas y no elevadas de color rojo púrpura causadas por hemorragia

intradérmica o submucosa). Estos cambios aumentan la probabilidad de traumatismos y dolor. Esto da como resultado dispareunia o dolor (o ambos), así como desgarró u sangrado durante la penetración vaginal.

A todas las mujeres durante el examen pélvico después de la menopausia debe realizárseles una evaluación global de la salud vulvovaginal, sin importar si tienen síntomas o son sexualmente activas. El examen pélvico debe incluir la evaluación de la atrofia vaginal, ya sea que se hayan descubierto o no problemas vaginales. Debe revisarse la friabilidad y la palidez del epitelio vaginal, además de investigar si hay sangrado por cualquier traumatismo ligero (inserción de espejo).

Existen múltiples opciones farmacológicas utilizadas en la atrofia vaginal como cremas vaginales de estradiol, estrógenos conjugados equinos, anillos vaginales, tabletas vaginales, óvulos vaginales, estudiamos la maduración del epitelio vaginal administrando dos tipos diferentes de estrógenos locales (estriol y promestrieno). Verificamos la disminución de la sintomatología y mejoramiento de la calidad de vida en el tratamiento de la atrofia vaginal así como la disminución del pH vaginal

.
Es así que mediante este estudio obtuvimos como aporte, la experiencia del efecto del estradiol sobre la maduración del epitelio vaginal y evaluación de los efectos adversos de la aplicación vaginal óvulos vs crema en nuestro hospital, y así tener una alternativa eficaz la cual mejore el epitelio vaginal, disminuya el pH vaginal con menos efectos secundarios y mejoría sintomática adecuada.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo en la consulta de clínica de climaterio del Hospital General Dr. Miguel Silva, previa aprobación del protocolo por los comités de Investigación y de Ética del Hospital General Dr. Miguel Silva, apegándose a los lineamientos de la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, el código de Núremberg, las Buenas Prácticas Clínicas y la Ley General de Salud. Así mismo se solicitó a las pacientes el consentimiento informado para participar en el estudio.

POBLACION

El estudio se realizó en 40 pacientes pos menopáusicas con síntomas de atrofia vaginal que acudieron a consulta a la clínica de Climaterio y Menopausia del Hospital General Dr. Miguel Silva SSA, en la Ciudad de Morelia, Michoacán; previo consentimiento informado y por escrito de las pacientes y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Se evaluó su estado general de salud, edad, medio rural o urbano, estado socioeconómico, menarca, ritmo menstrual, número de gestaciones, menopausia fisiológica o quirúrgica, Índice de masa corporal, síndrome metabólico, FSH, Estradiol, toma de pH vaginal. Todas las pacientes estaban con atrofia vaginal y se les tomó citología vaginal como método básico de evaluación. Además se hicieron determinaciones hormonales de estrógenos y hormona folículo estimulante para muestreo complementario. Cabe mencionar que esta evaluación no se efectuó rutinariamente en todas las pacientes en virtud del costo de estos estudios. Se integraron 2 grupos en forma aleatorizada: Al grupo 1 se le administró succinato de estriol en forma de óvulos de 0.5 mg diariamente, de lunes a viernes durante 3 semanas. Al grupo 2 se administró promestrieno en forma de crema 1% vaginal que contenía 1 gramo del producto activo por cada aplicación, que se hizo en días idénticos.

Tipo de estudio:

Fue un estudio clínico, prospectivo, observacional y comparativo.

Criterios de inclusión:

Pacientes pos menopáusicas con más de 1 año de amenorrea.

Con signos de atrofia vulvo vaginal.

Con síntomas de atrofia genital.

Datos laboratoriales de menopausia.

Gonadotrofinas elevadas FSH mayor de 40 IU/L:

Estradiol igual o menor de 35.2 pg/ml.

Con o sin sintomatología del Climaterio.

Sin infecciones vaginales.

Sin pesarios, dispositivos ni cuerpos extraños en vagina.

Sin sangrado genital activo.

Sin terapia de reemplazo hormonal local o sistémica en los últimos tres meses.

Con o sin presencia de útero.

Pacientes que otorgaron el consentimiento informado.

Pacientes que no presentaron contraindicación a los medicamentos que se emplearan.

Criterios de exclusión

Intolerancia a estrógenos.

Pacientes que no cumplan con los criterios de inclusión.

Antecedentes de cáncer ginecológico.

Sangrado uterino anormal de causa desconocida.

Enfermedad Hepática.

Enfermedad cardiaca.

Antecedentes de trombosis venosa.

Uso de hormonales en los 3 meses anteriores al estudio.

Prolapso uterino grado III.

Cualquier contraindicación al uso de estrógenos.

Uso de cremas o lubricantes 7 días antes de la toma de citología.

Haber tenido relaciones sexuales 3 días antes de la citología.

Criterios de eliminación:

- 1) Pacientes que no cumplan con el tratamiento.
- 2) Pacientes que no acudan a citas previstas en el protocolo.
- 3) Pacientes que se pierdan en el seguimiento.
- 4) Desarrollo de un evento adverso que requiera la suspensión del tratamiento.
- 5) Paciente que no deseó continuar con el estudio
- 6) Pacientes que revoquen el consentimiento informado previo a la toma de citología.
- 7) Cualquier situación que en opinión del Investigador garantice la eliminación.

Procedimiento:

Todas las pacientes que acudieron a la clínica de climaterio y menopausia y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio fueron aleatorizadas a uno de los dos grupos de estudio.

A todas las pacientes a su ingreso, se les realizó historia clínica completa enfocada a los signos y síntomas del climaterio, haciendo hincapié en los datos de atrofia genital. Como estudio básico se practicó citología vaginal con el método tradicional y a 17 de cada grupo (85%) determinación de estrógeno y hormona folículo estimulante, además de valoración clínica de la mucosa vaginal, humedad, elasticidad y flujo vaginal. En todas las pacientes se documentó la toma de citología vaginal y pH vaginal y se verificaron resultados de pruebas de laboratorio a la semana siguiente a la primera entrevista. En una segunda entrevista realizada en la semana posterior a la finalización del tratamiento se evaluó clínicamente el resultado de la aplicación del mismo observando la coloración de la mucosa, aparición de pliegues y estado de humedad, verificando nuevamente el pH vaginal y se tomó otra muestra de citología vaginal para verificar citológicamente los cambios en el epitelio vaginal así como los efectos secundarios a la aplicación del medicamento.

VARIABLES DE ESTUDIO

Índice de Maduración del epitelio vaginal

pH vaginal

Citología vaginal

Clínica.

 Mucosa vaginal

 Elasticidad vaginal

 Secreción vaginal

 Resequedad vaginal

Sintomatología.

 Ardor vaginal

 Prurito vaginal

 Dispareunia

Reacciones adversas a la aplicación del medicamento.

DEFINICION DE CRITERIOS Y VARIABLES

Citología vaginal.

El extendido ginecológico muestra cuatro tipos de células del epitelio plano: células superficiales, células intermedias, células parabasales y células basales.

Los extendidos del tracto genital femenino se tiñen casi exclusivamente con la técnica de Papanicolaou.

Células superficiales

Las células superficiales tienen un diámetro de 50 a 60 μm y son basófilas o eosinófilas. Poseen un citoplasma de forma poligonal, transparente y homogéneo, que está limitado con nitidez hacia su parte externa. Las células se presentan aisladas. En el citoplasma ocasionalmente pueden identificarse gránulos queratohialinos. Las células tienen un núcleo grande de alrededor de 7 μm y vital en forma de vesícula en el que la estructura de cromatina es fácilmente reconocible y se distribuye en forma regular y fina o bien presentan un núcleo picnótico, de tamaño

disminuido, en el que la cromatina está condensada y se tiñe de color oscuro en forma homogénea. Debido a la acción estrogénica predominan las células superficiales eosinófilas con núcleos picnóticos.

Células intermedias

Estas células tienen un tamaño de aproximadamente 30 a 50 μm y su núcleo mide alrededor de 8 μm . son basófilas, tienen forma poligonal a redondeada y sus núcleos generalmente son vitales, aunque en ocasiones también son picnóticos. Pueden diferenciarse células intermedias grandes y pequeñas; las grandes ya contienen glucógeno, las pequeñas aún no.

Células parabasales

Tienen un diámetro de aproximadamente 20 μm y un núcleo cuyo tamaño es de alrededor de 9 μm . se tiñen intensamente, son basófilas, y muestran una forma ovalente alargada y redondeada. En la posmenopausia, en la infancia, en el puerperio y en presencia de ciertas enfermedades endocrinas constituyen el tipo celular predominante en los extendidos.

Índices celulares

Para la determinación de la acción de los estrógenos y de los progestágenos sobre el epitelio plano se han descrito los denominados índices celulares, que expresan la proporción porcentual de células maduras o plegadas superficiales, el índice de cariopicnosis se orienta hacia la proporción de núcleos de células epiteliales picnóticos y el índice de eosinofilia hacia la proporción de células superficiales teñidas de rojo. Mediante el índice de plegado se indica la proporción de células superficiales e intermedias plegadas.

Valor estrogénico

Se determinó de la mitad de valor de células intermedias más el valor de las células superficiales.

pH vaginal

La mucosa vaginal está formada por epitelio escamoso poliestratificado, que, en condiciones fisiológicas, no está queratinizado. Sus células contienen abundantes depósitos de glucógeno, un sustrato imprescindible para la formación y mantenimiento de un pH vaginal ácido. El epitelio de la vagina es rico en receptores hormonales, por esta razón, la mucosa vaginal y su pH varían según la edad de la mujer y su estado hormonal, durante el climaterio, la disminución de estrógenos establece un epitelio hipotrófico pobre en glucógeno, haciendo que los lactobacilos disminuyan; como consecuencia de ello, se alcaliniza el pH (hasta 6 e incluso se hace neutro), pudiendo aparecer molestias secundarias a la sequedad vaginal.

La valoración se realizó mediante previa visualización de la pared lateral de la vagina se colocó la tira reactiva pH-Fix 0-14 y posteriormente se realizó la interpretación de acuerdo a la pigmentación indicativa de la tira. Posteriormente el investigador anota en la hoja de recolección de datos.

Mucosa vaginal

La mucosa de la vagina, que a diferencia de la piel externa no está cornificada y no contiene glándulas ni pigmentos por lo que presenta un color rosa pálido, se extiende desde el tercio interno de los labios menores hasta el exocérvidio o porción vaginal del útero. Bajo una considerable influencia de las hormonas sexuales, el límite se localiza en la región externa y es fácilmente visible.

Cuando se presenta una falta de estímulo estrogénico trae consigo el adelgazamiento del grosor de la pared, modificaciones del tejido conjuntivo de la adventicia y disminución del componente vascular y exhiben disminución circulatoria esto origina que la mucosa vaginal se observa pálida y con el paso del tiempo puede observarse incluso hiperémica sangrante, la observación se realizó clínicamente de acuerdo si se observó rosada, pálida o hiperémica de acuerdo a la interpretación del observador. Es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo.

Elasticidad vaginal

Después de la menopausia debido a la depleción estrogénica los tejidos sufren atrofia vaginal, la vulva y paredes vaginales se observan pálidas, delgadas y pierden elasticidad incluso hay pérdida de la rugosidad vaginal. Se valoró la fortaleza o

laxitud de la vagina introduciendo el dedo índice y medio en el interior de la vagina separándolos para percibir la distensión, la cual se interpreto como normal, rígida y muy rígida de acuerdo a percepción del investigador.

Secreción vaginal

A partir de la menarca, debido a la estimulación hormonal, reaparecen el glucógeno, los lacto bacilos y la acidificación del pH, y aparece el flujo vaginal. El epitelio vaginal es sometido a cambios en respuesta a los niveles circulantes de estrógenos, el epitelio se vuelve rugoso y rico en glucógeno que por acción del bacilo lacto acidofilo de Döderlein transforma el glucógeno en ácido láctico y agua además de la humedad que proviene de las glándulas endocervicales como del líquido del trasudado vaginal. Cuando los niveles de estrógenos disminuyen los tejidos se vuelven atróficos, esto nos lleva a una disminución de la secreción de la vagina. La valoración se realizó observando los genitales externos y se interpretó de acuerdo a la percepción del investigador y se documentó en secreción normal, escasa o sin secreción.

Resequedad vaginal

La paciente la refiere de acuerdo a su percepción individual midiéndola en sí o no de acuerdo a su interpretación.

Ardor vaginal

Sensación de quemazón percibida por la paciente en el área genital, esta es debida por la disminución del estímulo hormonal.

Prurito vaginal

Sensación de comezón en el área genital la cual la percibe la paciente.

Dispareunia

Dolor o molestia durante o después de la realización del coito.

Reacciones secundarias

Son signos y/o síntomas presentados durante el tratamiento o procedimiento diagnóstico percibidos por la paciente. En el campo de la medicina, problema médico que se presenta durante el curso de una enfermedad o después de un procedimiento o tratamiento.

Métodos y técnicas de recolección de la información

Hoja de registro de variables

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizó estadística descriptiva reportándose el promedio, desviación estándar y rango. Para comparación entre los grupos se utilizó la t de student para variables continuas U de Mann, para variables cualitativas; X² para comparación de proporciones, considerando como significativa $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Este estudio se apegó a los principios emanados de la 18^a Asamblea Médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica. De acuerdo al Art. 17 del Reglamento de la Ley General de Salud, ésta investigación es sin riesgo. Acorde con la Ley General de Salud de México. Se presentó ante el Comité Local de Investigación del Hospital para su autorización correspondiente. También se solicitó la autorización a las pacientes a través del documento consentimiento informado bajo información.

RECURSOS:

HUMANOS: Pacientes, Investigador, Asesor.

ECONOMICOS: Los gastos y reactivos necesarios serán cubiertos por el investigador.

MATERIALES: Hojas, lápices, computadora, calculadora.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 40 pacientes posmenopausicas, integrando dos grupos de 20 pacientes cada uno. El grupo 1 integrado por las pacientes a las que se administro succinato de estriol en forma de ovulo, y el grupo 2 a las que se administro promestrieno em forma de crema vaginal. El promedio de edad del grupo 1 de 58.8 ± 6.7 y del grupo 2 de 55.1 ± 4.4 , se observo que la mayor cantidad de pacientes predominó en la edad de 50 a 59 años y en menor proporción en las de mas de 75 años.

El promedio de edad de la menarca en el grupo 1 fue de 12.8 ± 1.44 y del grupo 2 de 12.6 ± 1.3 , solo 2 pacientes presentaron menarca tardia (15 a 16 años).

El ritmo menstrual que, mas predomino en ambos grupos fue de 28 x 3-5 dias y solamente 2 pacientes presentaron menstruaciones de 28 x 7-8 dias.

En la tabla I se muestran los antecedentes obstétricos del grupo manejado con ovestin.

Tabla I

Antecedentes obstétricos en pacientes manejadas con estriol (ovulo)		
N=20		
Antecedente Obstétrico		Porcentaje Grupal
Gestaciones		
1 a 5 gestaciones	7	35%
Más de 5 gestaciones	13	65%
Partos		
Nulíparas	3	15%
1 a 5 partos	5	25%
Más de 5 partos	12	60%
Abortos		
0 abortos	9	45%
1 a 5 abortos	11	55%
Cesáreas		
0 cesareas	14	70%
1 a 3 cesáreas	6	30%

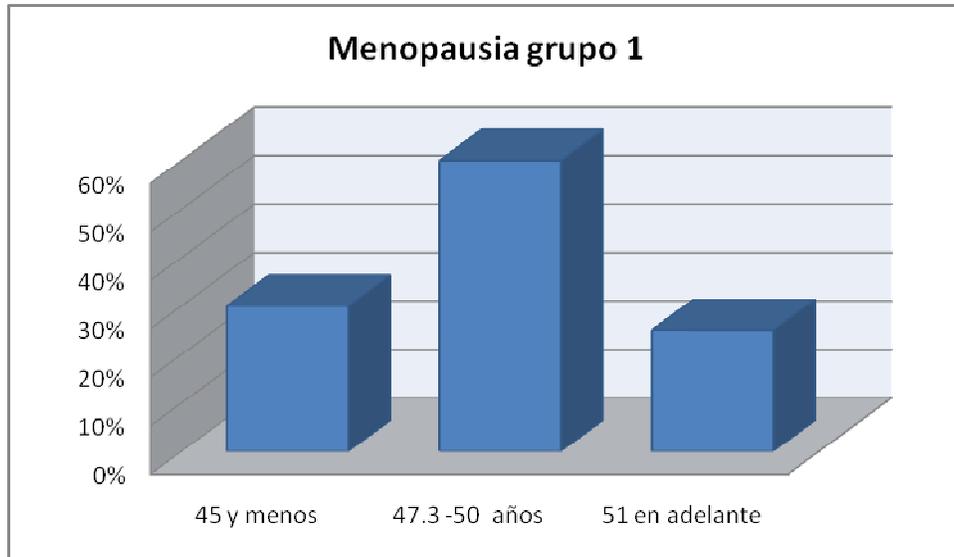
El promedio de la gestación en el grupo 1 fue de 7.4 ± 3.4 lo cual demuestra que fueron grandes multigestas. El promedio de partos fue de 5.9 ± 3.6 , el de cesárea de 0.5 ± 0.8 y el promedio de aborto de 1 ± 1.14 .

En la tabla II se muestran los antecedentes obstétricos del grupo manejado con promestrieno.

Tabla II

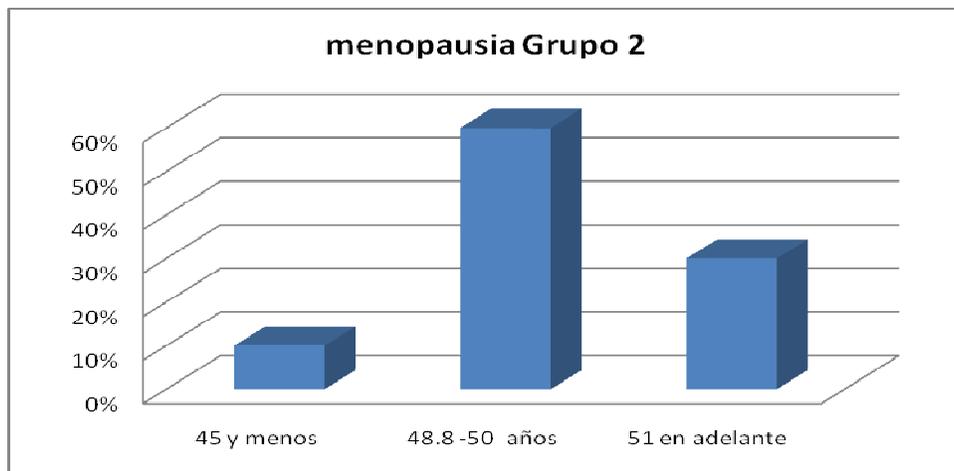
Antecedentes obstétricos en pacientes manejadas con Promestrieno (crema). N=20		
Antecedente Obstétrico		Porcentaje Grupal
Gestaciones		
1 a 5 gestaciones	13	65%
Más de 5 gestaciones	7	35%
Partos		
Nulíparas	4	20%
1 a 5 partos	11	55%
Más de 5 partos	5	25%
Abortos		
0 abortos	10	50%
1 a 5 abortos	10	50%
Cesáreas		
0 cesareas	13	65%
1 a 3 cesareas	7	35%

El promedio de la gestación en el grupo manejado con promestrieno fue de 5.1 ± 2.5 , igual que el grupo 1 fueron grandes multigestas además el promedio de partos fue de 3.6 ± 2.6 y el de cesárea de 0.5 ± 0.9 y el promedio de abortos de 0.9 ± 1.1 .



Gráfica 1

El promedio de edad de la presentación de la menopausia espontánea o fisiológica en el grupo 1 fue de 47.3 ± 4.3 y solamente 4 pacientes tuvieron menopausia quirúrgica. Gráfica 1.



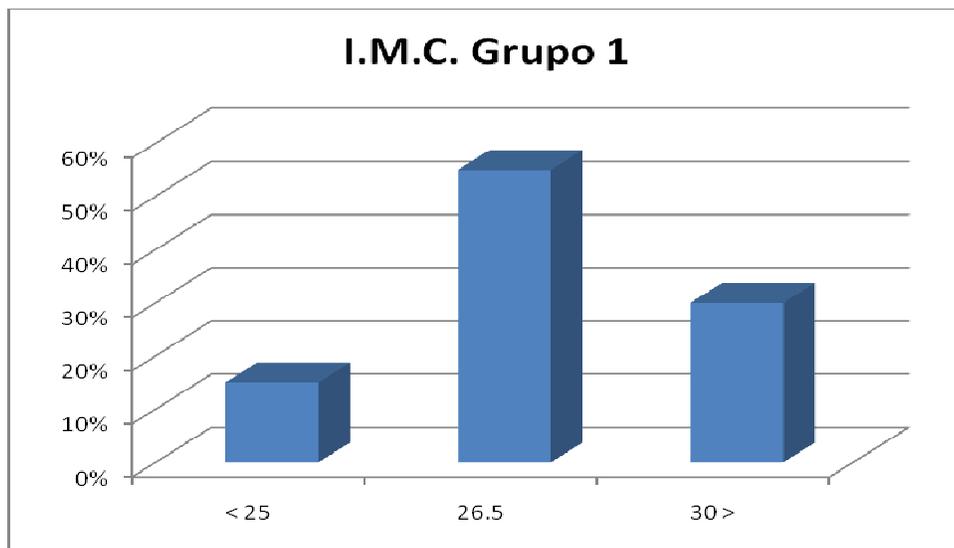
Gráfica 2

En el grupo manejado con promestrieno la edad de la presentación de la menopausia espontánea o fisiológica fue de 48.8 ± 2.7 y solamente 4 pacientes tuvieron menopausia quirúrgica. Gráfica 2.

En ambos grupos de pacientes cuando tuvieron vida reproductiva no usaron método anticonceptivo lo demuestra la alta paridad mostrada en las tablas anteriores.

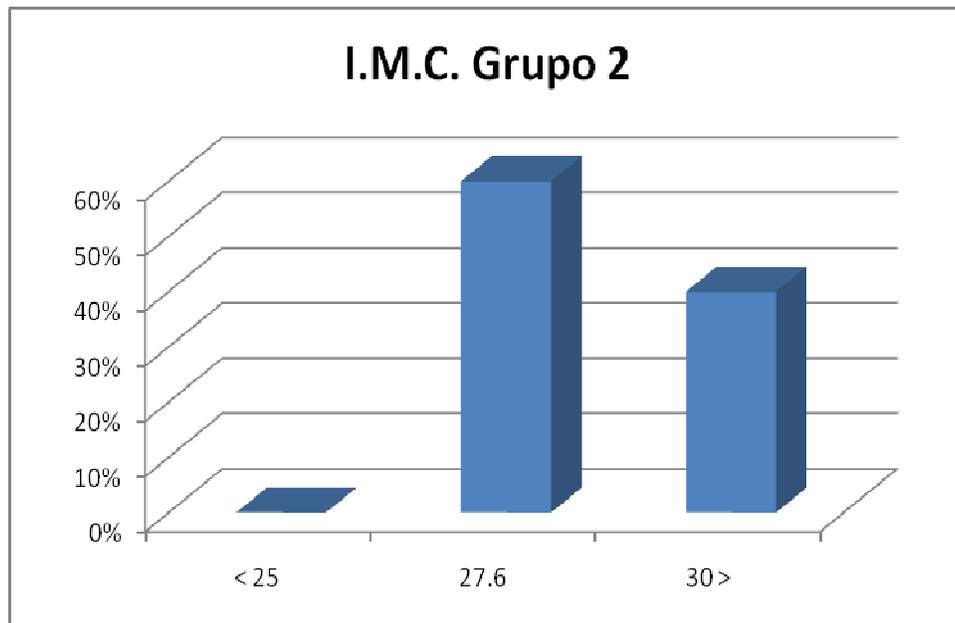
En este estudio se consideró el síndrome metabólico integrado por los siguientes factores: hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus. No se consideraron otros parámetros clásicos como dislipidemia y resistencia a la insulina por carecer de estos datos en los expedientes. De acuerdo con estos parámetros en el grupo 1 de las 20 pacientes 12 se consideraron portadoras de síndrome metabólico. En el grupo 2 de las 20 pacientes 16 se consideró portadoras de síndrome metabólico.

En el grupo 1, cinco pacientes refirieron ser adictas al tabaco. En el grupo 2 de las 20 pacientes ocho refirieron adicción al tabaco.



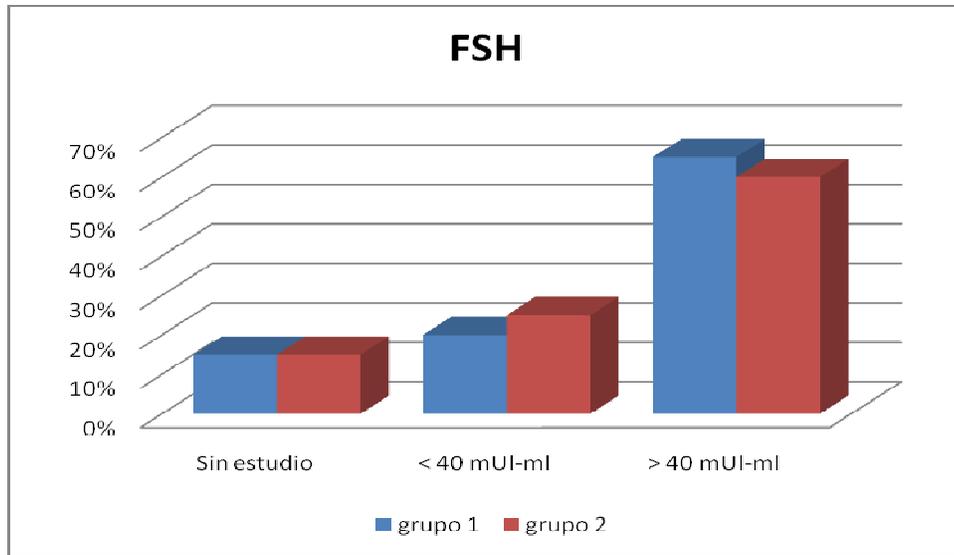
Gráfica 3

En nuestro estudio el promedio de índice de masa corporal del grupo 1 fue de 26.5 ± 1.6 . gráfica 3



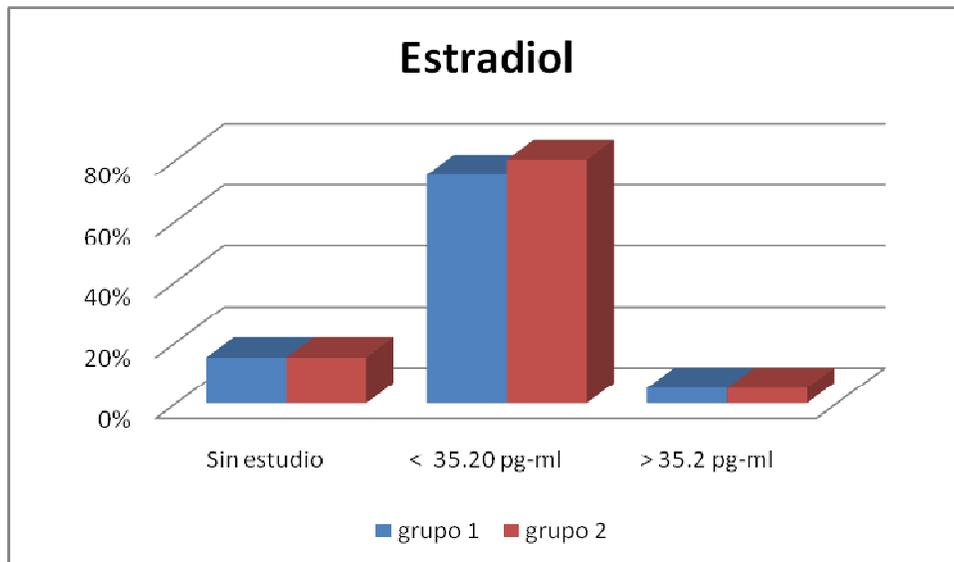
Gráfica 4.

En nuestro estudio el promedio de índice de masa corporal del grupo 2 promestrieno fue de 27.6 ± 1.6 donde observamos que la mayoría de las pacientes cursaban con sobrepeso, siguiendo en porcentaje las pacientes con obesidad. Gráfica 4.



Gráfica 5

En nuestro estudio el promedio de determinación sérica de FSH en el grupo de 1 fue de 78.0 ± 22.3 , 3 pacientes no se realizaron estudios, mientras que en el grupo de promestrieno fue de 54.2 ± 20.2 . 3 pacientes no se realizaron estudios Gráfica 5

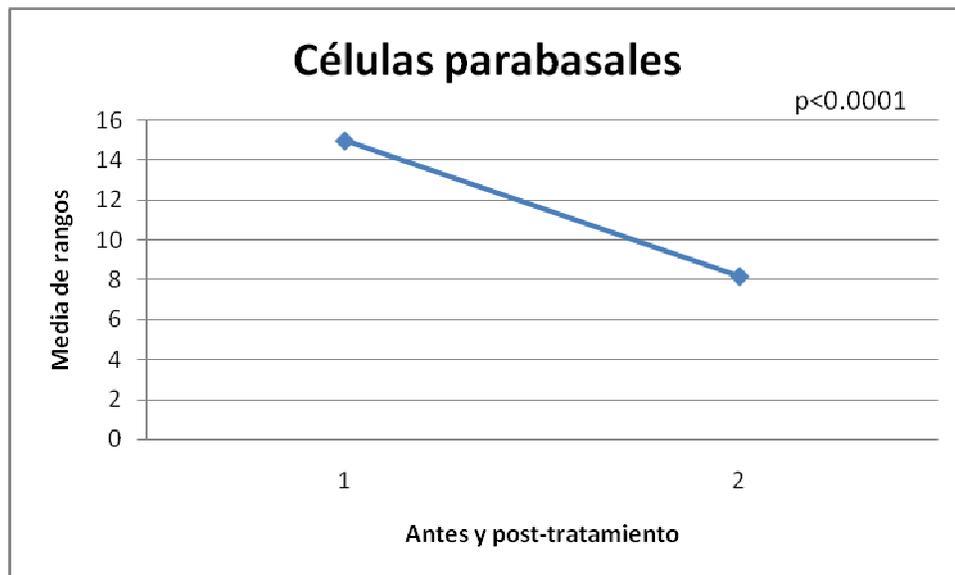


Gráfica 6.

En nuestro estudio el promedio de determinación sérica de estradiol en el grupo 1 fue de 11.0 ± 5.4 , 3 pacientes no se realizaron estudios, mientras que en el grupo 2 fue de 16.5 ± 7.8 . 3 pacientes no se realizaron estudios séricos. Gráfica 6.

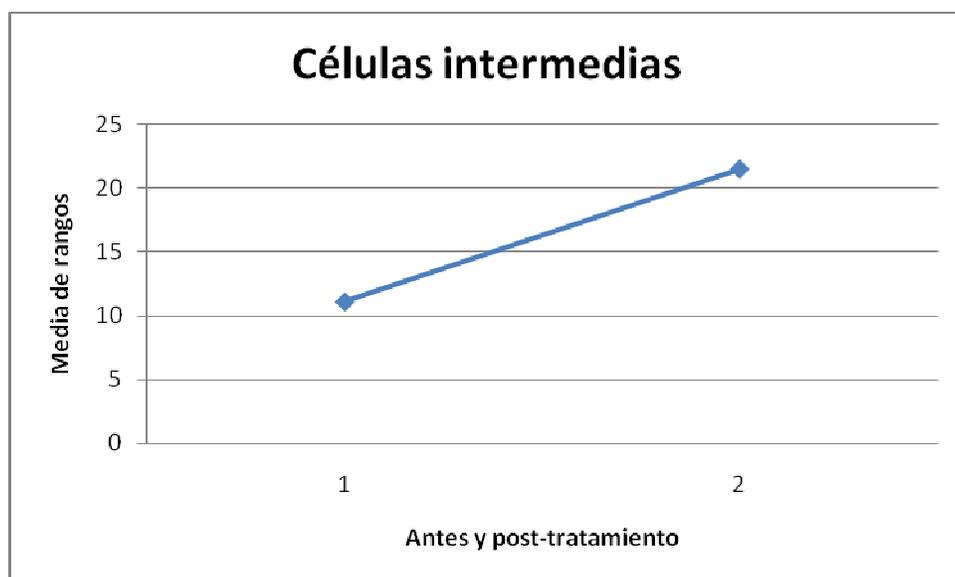
Cuando se hizo comparación entre los 2 grupos sobre el índice de maduración del epitelio vaginal no hubo diferencia significativa. Sin embargo al hacer el análisis intergrupo antes y después del tratamiento y en este caso si fue estadísticamente significativo con una $p < 0.0001$.

En la gráfica 7 se muestra la disminución de las células parabasales posterior a la aplicación de ambos medicamentos con una $p < 0.0001$.



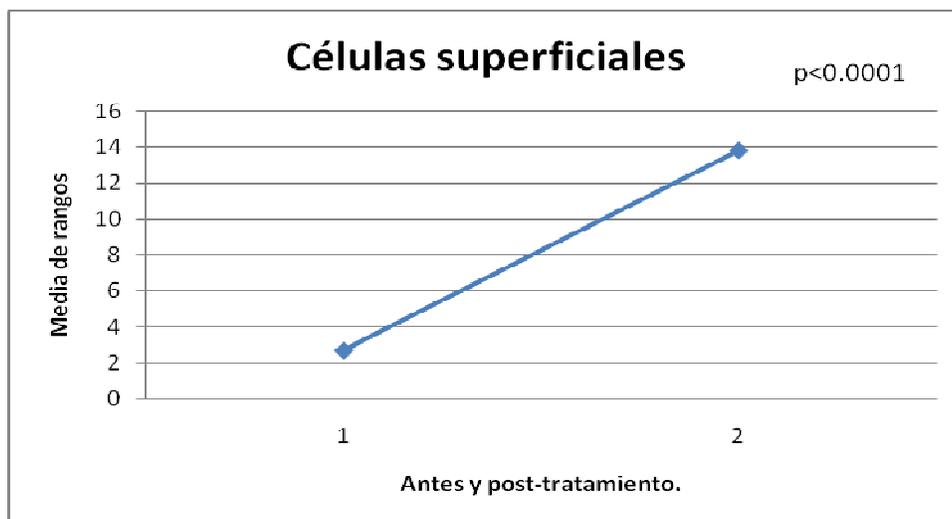
Gráfica 7.

En la gráfica 8 se muestra el aumento de células intermedias posterior a la aplicación de ambos medicamentos con una $p < 0.0001$.



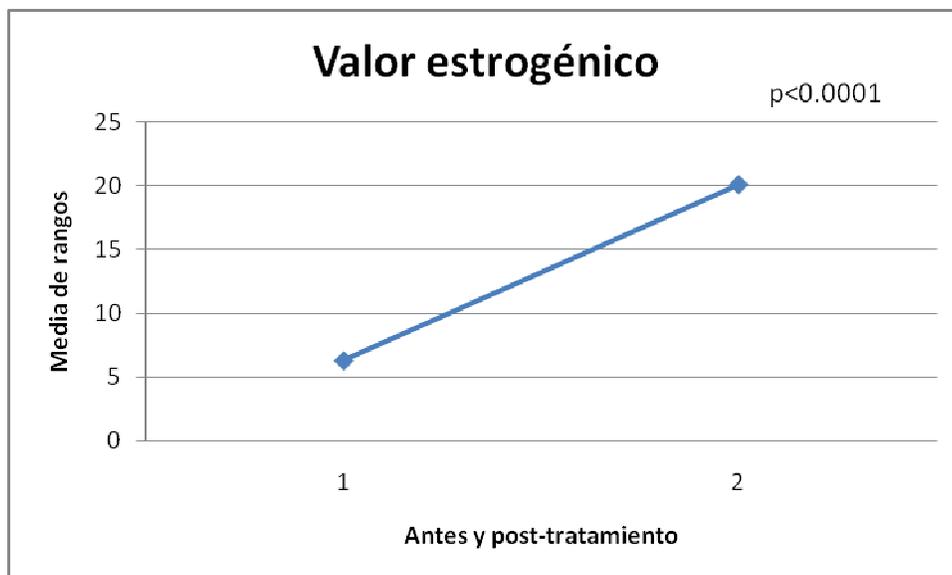
Gráfica 8.

En la gráfica 9 se observa el aumento de células superficiales posterior a la aplicación de ambos medicamentos con una $p < 0.0001$.



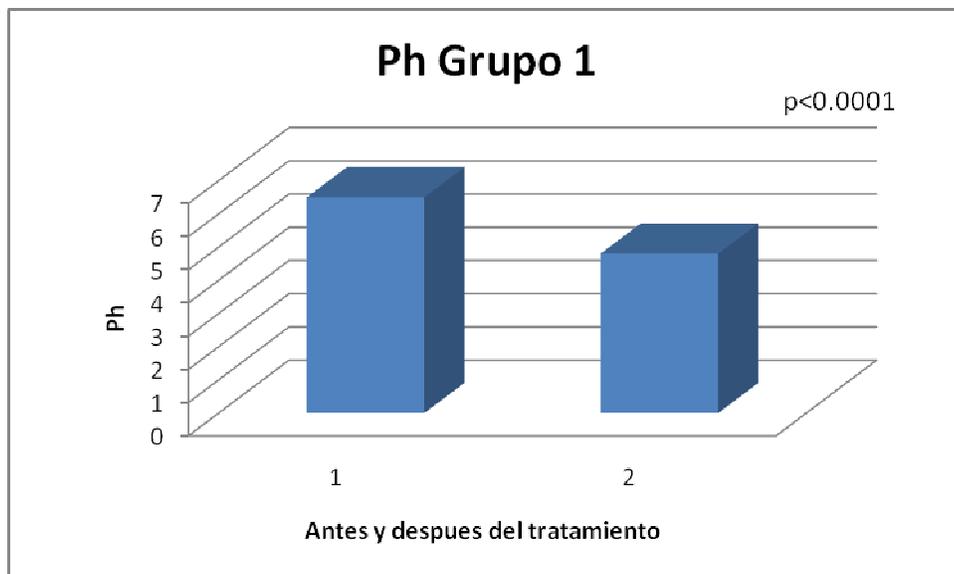
Gráfica 9.

En la gráfica 10 se observa el aumento del valor estrogénico posterior a la aplicación de ambos medicamentos con una $p < 0.0001$.



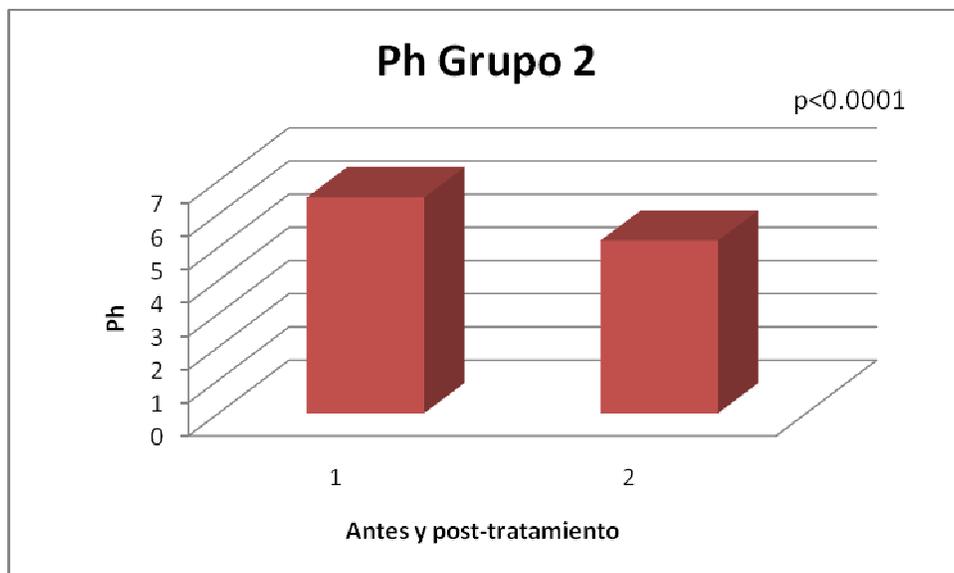
Gráfica 10.

En la gráfica 11 se observa la disminución del pH vaginal posterior a la aplicación de estriol con una $p < 0.0001$.



Gráfica 11

En la gráfica 12 se observa la disminución del pH vaginal posterior a la aplicación de promestrieno con una $p < 0.0001$.



Gráfica 1

En la tabla III se muestra la valoración clínica del grupo 1 pre tratamiento y post tratamiento.

	GRUPO 1	
CLINICA	PRE TRATAMIENTO	POS TRATAMIENTO
MUCOSA VAGINAL		
PALIDA	+++	
ROSADA		+++
HIPEREMIA		
HUMEDAD VAGINAL		
SECA	+++	
NORMAL		+++
ELASTICIDAD VAGINAL		
RIGIDA	+++	
NORMAL		+++
SECRECION VAGINAL		
ESCASA	+++	
NORMAL		+++

Tabla III

En la tabla IV se muestra la valoración clínica del grupo 2 pre tratamiento y post tratamiento.

	GRUPO 2	
CLINICA	PRE TRATAMIENTO	POS TRATAMIENTO
MUCOSA VAGINAL		
PALIDA	+++	
ROSADA		+++
HIPEREMIA	+	
HUMEDAD VAGINAL		
SECA	+++	
NORMAL		+++
ELASTICIDAD VAGINAL		
RIGIDA	+++	
NORMAL		+++
SECRECION VAGINAL		
ESCASA	+++	
NORMAL		+++

Tabla IV

En la tabla V se muestra la sintomatología presentada por el grupo 1 pre tratamiento y post tratamiento.

	GRUPO 1	
SINTOMAS	PRE TRATAMIENTO	POST TRATAMIENTO
ARDOR VAGINAL	+++	
PRURITO VAGINAL	++	
RESEQUEDAD VAGINAL	+++	
DISPAREUNIA	+++	

Tabla V

En la tabla VI se muestra la sintomatología presentada por el grupo 2 pre tratamiento y post tratamiento.

	GRUPO 2	
SINTOMAS	PRE TRATAMIENTO	POST TRATAMIENTO
ARDOR VAGINAL	+++	
PRURITO VAGINAL	+++	
RESEQUEDAD VAGINAL	+++	
DISPAREUNIA	++	

Tabla VI

En la tabla VII se muestra los efectos secundarios referidos por el grupo 1 posterior a la aplicación del tratamiento los primeros 2 días.

EFFECTOS SECUNDARIOS A LA APLICACIÓN DE TRATAMIENTO PRIMEROS 2 DIAS.	GRUPO 1 N=20	
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE GRUPAL
ARDOR VAGINAL	3	15%
PRURITO VAGINAL	2	10%
ARDOR Y PRURITO VAGINAL	2	10%
MANCHADO TRASVAGINAL	0	0%

Tabla VII

En la tabla VIII se muestran los efectos secundarios referidos por el grupo 2 posterior a la aplicación del tratamiento los primeros 2 días.

EFFECTOS SECUNDARIOS A LA APLICACIÓN DE TRATAMIENTO PRIMEROS 2 DIAS APLICACION	GRUPO 2 N=20	
	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE GRUPAL
ARDOR VAGINAL	0	0%
PRURITO VAGINAL	0	0%
ARDOR Y PRURITO VAGINAL	0	0%
MANCHADO TRASVAGINAL	0	0%

Tabla VIII

DISCUSION

En este estudio se comprobó en una forma estadísticamente significativa que la estrogenoterapia por vía vaginal mejora y en un alto porcentaje cura la atrofia del epitelio vaginal en la posmenopausia.

La eficacia del tratamiento se evaluó en 2 formas: como apreciación clínica evaluando el aspecto de la mucosa vaginal y la sintomatología referida por la enferma en la etapa pretratamiento y esta evaluación se comprobó después del tratamiento.

Los parámetros clínicos evaluados fueron la coloración de la mucosa, el grado de los pliegues vaginales, el estado de hidratación o humedad y los síntomas correlacionados como fueron la sensación de sequedad, ardor, prurito vaginal y la dispareunia.

Desde el punto de vista técnico, el estudio que se tomó como base de evaluación cuantitativa fue la citología vaginal con la cuenta y graficación de las células del epitelio plano poliestratificado en sus categorías de superficiales, intermedias y parabasales dando por aceptado que há mayor actividad estrogénica se encuentra mayor elevación del índice de células superficiales y se abate el de células parabasales. En el epitelio atrófico ocurre lo contrario situación que se comprobó en las 40 pacientes estudiadas y divididas aleatoriamente en los grupos I y II.

Las aplicaciones de estrógenos se hizo de lunes a viernes por 3 semanas al final de las cuales se realizó de nuevo la valoración del epitelio tanto desde el punto de vista clínico como citológico.

Los resultados expresados en forma de gráficas muestran el efecto benéfico concluyente por la evaluación clínica y comprobado por la significación estadística en los cálculos porcentuales de las diferentes células del epitelio vaginal, el efecto indudable sobre la maduración del epitelio vaginal y la desaparición de los síntomas.

Aunque la eficacia de ambos estrógenos fue similar en cuanto a sus efectos benéficos cabe destacar que en el grupo I se apreciaron efectos secundarios en los primeros 2 días de aplicación del medicamento, ardor vaginal en 3 pacientes (15%), prurito vaginal 2 pacientes (10%) y ardor y prurito 2 pacientes de 20 (20%). En el grupo II correspondiente a la crema de promestrieno ninguna paciente acusó estos fenómenos colaterales haciendo pensar que, aunque el número de casos es reducido, a la dosis indicada, es mejor la tolerancia hacia el promestrieno que a el estriol.

En lo que se refiere a la forma de administración del medicamento la forma de óvulos vaginales acusó los efectos colaterales descritos mientras que con la crema vaginal no se reportó ninguno de ellos, probablemente debido a una mejor dispersión del medicamento y a un efecto más uniforme en la superficie de la mucosa vaginal.

Es de observarse también en forma muy notoria que en las pacientes que tenían un proceso infeccioso previo al tratamiento, la respuesta no se obtuvo en forma contundente ya que después de la terapéutica las pacientes continuaron con los síntomas descritos antes de la terapéutica.

CONCLUSIONES

- 1) La terapia hormonal con estrógenos via local há mostrado ser el tratamiento de primera opción para el control de los sintomas y cambios reversibles de la atrofia urogenital en mujeres posmenopausicas observando menos efectos adversos y mas aceptación en las preparaciones con crema.
- 2) La aplicación del medicamento de lunes a viernes por tres semanas madura el epitelio vaginal, aumenta el nivel estrogênico, disminuye el pH y desaparece los sintomas ocasionados por la atrofia vaginal.
- 3) Los efectos adversos, mas presentados fueron ardor y prurito vaginal los primeros dos días de aplicación del medicamento en la presentación de ovulo lo cual no ameritó la suspensión del mismo.
- 4) Los médicos de primer contacto deberán evaluar los sintomas iniciales de las mujeres posmenopausicas para su pronto estudio y tratamiento especifico, además de descartar problemas infecciosos los cuales combiene tratar antes de la aplicación del estrógeno.
- 5) El estudio básico para el diagnostico de atrofia vulvovaginal es la citologia vaginal, toma de pH y además de identificar los sintomas vaginales como sequedad vaginal, irritación, prurito, palidez de mucosa vaginal, aplanamiento de los pliegues vaginales.
- 6) El esquema de terapia hormonal local será seleccionado de acuerdo a los menos efectos secundários presentados por cada una de las presentaciones y via de elección de las pacientes.

- 7) El principal objetivo de la terapia hormonal es mejorar la calidad de vida y revertir los síntomas vulvovaginales ocasionados por la deprivación de estrógenos.

Sería conveniente en un estudio posterior valorar la dosis de mantenimiento para continuar con el epitelio maduro de las pacientes a las que se les aplicó la estrogenoterapia vaginal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.-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. The Journal of the North American Menopause Society.
- 2.-James Simon et al. Effective Treatment of Vaginal Atrophy with an Ultra-Low-Dose Estradiol vaginal Tablet. Obstetric Gynecology November 2008.
- 3.-Monette M. et al. A study of 17 beta- estradiol-regulated genes in the vagina of postmenopausal women with vaginal atrophy. The European Menopause Journal September 2007.
- 4.-Santiago Palacios et al. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women o hormone therapy. The European Menopause Journal. April 2004.
- 5.-Raul Raz; Walter E. Stamm Estudio controlado del estradiol intravaginal en mujeres postmenopausicas con infecciones recurrentes del tracto urinario.
- 6.-Marc Bygdemann M.L. Swahn Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Journal of The Climacteric Post menopause. October 1995.

7.-D. Botsis D. Kassanos et al. Vaginal ultrasound of the endometrium in postmenopausal women with symptoms of urogenital atrophy on low-dose estrogen or tibolone treatment: a comparison. Journal of the Climacteric Post menopause. August 1996.

8.-Sebastian Carranza-Lira et al. Vaginal dryness assessment in postmenopausal women using pH test strip. The European Menopause Journal. December 2002.

9.-James A. Simon et al The efficacy and Safety of synthetic conjugated estrogens B for the treatment of vulvovaginal atrophy in healthy postmenopausal women. Fertility and Sterility 2007.

10.-M. Notelovitz et al. Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. The American College of Obstetricians and gynecologists April 2002.

11. - Ruth Freeman. et al. The therapeutic role of estrogens in postmenopausal women 2004 Endocrinology and Metabolism clinics of North America.

12.-Linda Cardozo et al. Meta-Analysis of Estrogen Therapy in the Management of Urogenital Atrophy in Postmenopausal Women. Obstetrics Gynecology. October 1998.

13. - Robert D. et al. Efficacy, Safety, and tolerability of Low-Dose Hormone Therapy in Managing Menopausal Symptoms.

14. - George I. Gorodeski et al. Estrogen Acidifies Vaginal pH by Up-Regulation of Proton Secretion via the Apical Membrane of Vaginal-Ectocervical Epithelial Cells. Endocrinology 146(2):816-824 October 2005.

15. – Neil Harris/ Roderick Teo/ Christopher Mayne et al col Review Recurrent urinary tract infection in gynecological practice. The Obstetrician Gynecologist 2008: 10; 17-21.

16. –Mateya Trinkaus et al. Should Urogenital Atrophy in Breast Cancer survivors Be Treated With Topical Estrogens. The Oncologist 2008; 13:222-231.

17.- Teodora Kalentzi, Nick Panay Safety of vaginal estrogen in postmenopausal women. The obstetrician and Gynecologist 2005; 241-244.

18.- Juan Manuel Malacara. Menopausia: nuevas Evidencias, Nuevos enigmas. Artículo de revisión revista de endocrinología y nutrición Vol II Abril-Junio 2003 p 61-72.

ANEXOS

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

PACIENTE 1/RA VEZ: _____

- **Clinica:**

Mucosa vaginal:	(rosada)	(pálida)	(hiperemia).
Humedad vaginal:	(normal)	(seca)	(reseca).
Elasticidad vaginal:	(normal)	(rígida)	(muy rígida).
Secreción vaginal:	(normal)	(escasa)	(sin secreción).

- **Síntomas:**

Resequedad vaginal:	(si)	(no)	
Ardor vaginal:	(si)	(no)	
Prurito vaginal:	(si)	(no)	
Dispareunia:	(si)	(no)	
Disuria:	(si)	(no)	
Nicturia:	(si)	(no)	
Urgencia urinaria:	(si)	(no)	
Incontinencia urinaria:	(si)	(no)	

- **Índice de maduración vaginal:**

Células parabasales: (%).	Células intermedias (%).	Células superficiales (%).
----------------------------	---------------------------	-----------------------------

- **pH vaginal**

3.5- 4.5. ().	4.6-5.5 ().	5.6 en adelante. ().
----------------	--------------	-----------------------

- **citología vaginal.**

Atrofia leve: ().	Atrofia moderada ().	Atrofia severa ()
--------------------	-----------------------	--------------------

- **Biopsia vaginal.**

Atrofia ().	Sin atrofia. ().	
--------------	-------------------	--

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS.

PACIENTE POS TRATAMIENTO: _____

- **Mejoría clínica:**

Mucosa vaginal:	(rosada)	(pálida)	(hiperemia).
Humedad vaginal:	(normal)	(seca)	(reseca).
Elasticidad vaginal:	(normal)	(rígida)	(muy rígida).
Secreción vaginal:	(normal)	(escasa)	(sin secreción).

- **Mejoría sintomática:**

Resequedad vaginal:	(si)	(no)	(sin cambio).
Ardor vaginal:	(si)	(no)	(sin cambio).
Prurito vaginal:	(si)	(no)	(sin cambio).
Dispareunia:	(si)	(no)	(sin cambio).
Disuria:	(si)	(no)	(sin cambio).
Nicturia:	(si)	(no)	(sin cambio).
Urgencia urinaria:	(si)	(no)	(sin cambio).
Incontinencia urinaria:	(si)	(no)	(sin cambio).

- **Índice de maduración vaginal:**

Células superficiales: (%). Células intermedias. (%). Células parabasales (%).

- **pH vaginal**

3.5- 4.5. (). 4.6-5.5 (). 5.6 en adelante. ().

- **citología vaginal.**

Atrofia leve: (). Atrofia moderada (). Atrofia severa ()

.Biopsia vaginal. Atrofia (). Sin atrofia. ().

- **Reacciones secundarias a aplicación de tratamiento:**

Ardor vaginal () Prurito vaginal () Ardor y prurito vaginal () Manchado trasvaginal ()

.-

Otros:

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

NOMBRE DEL ESTUDIO:

ESTROGENOTERAPIA VAGINAL PARA LA MADURACION DEL EPITELIO ATROFICO EN MUJERES POSMENOPAUSICAS.

INVESTIGADORES DEL ESTUDIO.

Dr. Blas Ignacio Acuña Félix.

Dr. José Antonio Sereno Coló.

Dra. Beatriz Sereno Gómez.

Dra. Ma. Sandra Huape Arreola. M.C. con Especialidad Farmacología

Área de Investigación Hospital General Dr. Miguel Silva.

DIRECCION DEL (OS) CENTRO (S) DE ESTUDIO:

Isidro Huarte y Samuel Ramos S-N. C.P. 58000.

Morelia Michoacán, México.

NUMERO (S) DE TELEFONO EN HORAS DE OFICINA Y DESPUES DE HORAS

HABILES: 4432 46 82 13.

HORAS DE OFICINA 01443 3 12 01 02

1.- Invitación a participar. Entiendo que soy voluntaria para ingresar en un estudio clínico con un medicamento que se administra por vía vaginal para el tratamiento de la atrofia vaginal.

2.- Propósitos del estudio. El propósito del presente estudio es valorar la maduración del epitelio vaginal posterior a la aplicación de estrógenos vía local en pacientes pos menopáusicas con datos de atrofia vaginal.

3.- este estudio será llevado a cabo en la consulta externa de la clínica de climaterio del servicio de ginecología.

4.- Sus obligaciones, en el momento de la visita, se le harán una serie de preguntas, las cuales deberá contestar con la verdad y de forma clara y concisa valoración de aceptabilidad.

5.- la administración de estos medicamentos por vía vaginal se considera segura, pero sin embargo se pueden tomar en cuenta reportes aislados de efectos secundarios como hipersensibilidad.

6.- Durante mi participación en el estudio se me hará una historia clínica, y un examen físico completo. Se me tomaran muestras de FSH y estradiol, pH vaginal y biopsia de epitelio vaginal para el análisis de laboratorio al inicio y final del estudio. No se presentaran molestias al momento de las tomas de pH y biopsia vaginal.

7.- Entiendo que si se requiere de que se me tome biopsia vaginal puedo presentar dolor leve o algún sangrado el cual no debe ser abundante, debo informar a mi medico si presento sangrado que dura más de un día, o si se presenta algún signo de infección como fiebre, olor fétido o flujo vaginal. Cualquier duda llamar al tel. 4432 468213. (Dr. Blas Ignacio Acuña Félix.)

8.- Beneficios, los beneficios de participar en dicho estudio incluyen madurar el epitelio vaginal para disminuir la sintomatología de atrofia vaginal, sobre todo en aplicaciones cómodas que suponen disminución de la resequedad, prurito, ardor y dispareunia.

9.- el tratamiento será administrado en forma de óvulos o crema vía vaginal y me lo aplicare diario de lunes a viernes por la noche por tres semanas.

10.- Entiendo que mi participación inicial y continua en el estudio clínico es voluntaria, y que mi rechazo a participar no involucrara una pena o pérdida a beneficios a los cuales tengo derecho.

11.- Solo utilizare el medicamento prescrito por mi medico y/o el investigador clínico. Un registro cuidadoso del uso deberá ser llevado.

12.- Preguntas e información. Si usted o sus familiares tienen alguna duda acerca del estudio comuníquese con el médico responsable.

13.- Firmas del consentimiento. Estimada señora, sírvase a leer detenidamente esta sección y, si está de acuerdo con su contenido coloque su firma y la fecha al final de la página.

Me han enterado con detalle de los procedimientos del estudio en que yo podría participar, entiendo que estoy en libertad de aceptar o negarme. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas me han sido contestadas. Recibiré una copia firmada y fechada de este formato de consentimiento informado.

ACEPTO LIBREMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR_____

NOMBRE Y FIRMA DE LA PACIENTE_____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO_____

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO_____

FECHA: DIA____ MES____ DEL AÑO _____

REVOCACIÓN

Sra.:_____DE.....AÑOS DE EDAD REVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

