



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

**EFFECTIVIDAD DE ESTRÓGENOS LOCALES COMO TRATAMIENTO DE
SÍNDROME UROGENITAL EN PACIENTES PERIMENOPÁUSICAS EN UN
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JULIO 2015 Y MAYO 2016**

TESIS PROFESIONAL

Para obtener el título de

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Hospital Central Norte De Petróleos Mexicanos

PRESENTA:

DOCTORA CINDY LÓPEZ MARTÍNEZ

ASESORES DE TESIS:

DOCTORA MARIA CRISTINA JUÁREZ CABRERA

DOCTORA MARITZA LANDERO GONZÁLEZ

DOCTORA SHEILA P. VÁZQUEZ ARTEAGA

México, Distrito federal, Julio 2016.



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.

ASESORES DE TESIS:

DOCTORA MARIA CRISTINA JUÁREZ CABRERA

DOCTORA MARITZA LANDERO GONZÁLEZ

DOCTORA SHEILA

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
MATERIAL Y EQUIPO	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	19
VARIABLES	19
UNIVERSO DE TRABAJO, LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	21
TIPO DE ESTUDIO	21
METODOLOGÍA DE MEDICIÓN	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
RECURSOS MATERIALES	23
RESULTADOS	23
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	24
TABLAS Y GRÁFICOS	24
PRUEBA CHI CUADRADO	24
PREVALENCIA	25
CONCLUSIONES	25
DISCUSIÓN	26
RECOMENDACIONES	27
FLUJOGRAMA	28
BIBLIOGRAFÍA	29

AGRADECIMIENTOS

Principalmente a mis padres por confiar y apoyarme en este largo camino en busca de mi crecimiento profesional

A mi madre por cada día y cada noche estar pendiente de todo lo que necesitara desde el primer día en que decidí estudiar medicina hasta el día de hoy que presento este trabajo como parte mi formación como ginecobstetra.

A mi padre por siempre darme la mano y el ánimo de seguir adelante, por hacerme saber que soy una mujer capaz de realizar lo que me proponga.

A mis hermanas por estar conmigo en momentos difíciles, por solventar mis necesidades materiales y espirituales cuando sentí que estaba sola en esto.

A regina y daniela que han sido inspiración para aprender y tratar de hacer las cosas de manera correcta y con el mayor humanismo posible para estar preparada para el día en que requieran de mis habilidades para ayudarlas.

A mis médicos adscritos de esta sede y de todas y cada una de las subsedes por las que pasamos, gracias por haberse convertido en parte de mi familia ya sea de manera permanente o temporal, algunos de ellos por ser mi guía como residentes y posteriormente como adscritos, por nunca haberme negado la enseñanza y la práctica por hacerme saber cuando hice algo mal y haberme mostrado la manera correctam por dejarse cuestionar y creer en las propuestas que como residente hice durante el manejo de las pacientes.

Al personal paramédico y administrativo por hacer su trabajo y aligerarnos los momentos difíciles.

A mis compañeros que hicieron de esta una de las más bellas experiencias académicas y laborales de mi vida. Los amo

A mis pacientes por permitirme aprender de ellas durante estos años de estudio y a todas aquellas participantes del presente trabajo, por cooperar con su tiempo y su confianza.

A la vida por dejar que me encuentre cada día aquí haciendo un trabajo que para mí es maravilloso, por ponerme pruebas difíciles en todos los sentidos y darme las herramientas para resolverlas.

INTRODUCCIÓN

El hipoestrogenismo causa cambios que finalmente son fisiológicos, con ello conlleva diversas patologías consideradas “propias de la edad” para una mujer, sin embargo, sabemos que la mujer cada día se encuentra cada vez más socialmente activa, que interactúan más que en épocas pasadas y que manifiestan más y mejor sus necesidades personales. Dentro de los cambios observados por hipoestrogenismo se ha visto que tienen gran impacto los cambios urogenitales, a los cuales por pena o falta de confianza con el personal médico no se les da tratamiento adecuado o ni siquiera se mencionan durante la consulta, y en caso de ser tratados, se hacía por separado (vaginitis, vulvodinia, dispareunia, incontinencia).

En México la menopausia se presenta en promedio a los 50 años de edad, sin embargo la disminución de estrógenos ocurre aproximadamente 5 años antes de este evento fisiológico el organismo sufre de hipoestrogenismo durante ese tiempo, de tal modo que al presentar menopausia ya hay deterioro en general del organismo pero principalmente el sistema urogenital, se ha observado que el 65% de las pacientes presentan síndrome urogenital, pero sólo el 10 a 15% solicita atención médica por ello, sin embargo altera de manera desfavorable en su interacción social y sexual.

El diagnóstico y atención del síndrome urogenital es posible solo con el interrogatorio, y puede realizarse un cuestionario que permita a la paciente expresar la calidad de vida en cuanto a esto se refiere para poder incidir y mejorar el pronóstico de las pacientes con una mejoría en la calidad de vida.

MARCO TEÓRICO.

HISTORIA

Por varios años se dejó de lado la importancia del sistema genitourinario y menopausia, siendo denominadas las alteraciones previamente como atrofia vaginal o vaginitis atrófica menopáusica, sin embargo esto no abarcaba todas las alteraciones genitales y urinarias que reportaban las pacientes a lo largo del tiempo, por lo que en 2012 se realizó un consenso por parte de la Sociedad de Menopausia de Norteamérica (NAMS) y la Sociedad internacional de el Estudio de la Salud Sexual Femenina (ISSWSH) para poder establecer un término que englobara todos los cambios y alteraciones ocurridas a nivel urogenital secundarias al hipoestrogenismo, logrando establecer estos signos y síntomas como un síndrome, es así como en 2014 se establece y se publica la definición de **síndrome urogenital (GSM)** la cual incluye sequedad vaginal, ardor e irritación, dispareunia, poca lubricación, dolor o incomodidad vaginal, sintomatología urinaria, urgencia urinaria, disuria e infecciones urinarias recurrentes.

Las sesiones que se llevaron a cabo para llegar a la terminología fueron las siguientes:

1. Fundamentos de la Vulvovaginitis atrófica (VVA): Fisiología, embriología, diagnóstico diferencial y microbiología
2. Factores que influyen: Edad, menopausia, factores endócrinos y niveles hormonales
3. Consecuencias de la VVA I: Disfunción sexual
4. Consecuencias de la VVA II: Soporte pélvico uroginecológico, neurovascular y aspectos del tracto urinario
5. Opciones de Tratamiento: Tratamiento actual y futuro
6. El punto de vista del paciente: Preguntar a las pacientes y realizar encuestas
7. Cambios vulvares y vaginales en la menopausia

Debido a las modificaciones de las condiciones de salud, tenemos que la esperanza de vida se ha incrementado a un promedio de 77.2 años de edad en las mujeres de tal manera que las mujeres ahora pasamos tres cuartas partes de la vida en estado postmenopáusico. Siendo entonces de gran importancia las implicaciones que este estado hormonal representa para el grupo afectado. Tan importante es la repercusión clínica de este estado, que, dentro del síndrome climatérico, se han acuñado términos nuevos dado el impacto que tienen algunos de los síntomas del síndrome climatérico, y uno de ellos es el denominado recientemente ***síndrome urogenital***

ANTECEDENTES

Definición:

Menopausia espontánea o natural: OMS 12 meses de ausencia de menstruación, secundaria a la disminución fisiológica en la actividad ovárica, generalmente a los 50 años de edad.

A pesar de estar bien clara la definición de menopausia como parte del ciclo vital de la mujer, y que los cambios ocurridos son secundarios al hipoestrogenismo, es cierto también que el causante de la sintomatología es el deterioro de la función ovárica, que inicia incluso hasta 5 años antes de presentar cambios séricos hormonales.

Estadios de la menopausia.

La peri menopausia se divide en fase temprana y tardía de acuerdo a la aciclicidad, esto ocurre durante algunos años en los que ocurre una rápida depleción de ovocitos seguida de hipoestrogenismo.

La mayoría de folículos primordiales están presentes desde la semana 20 de gestación, y comienza una atresia a los 37 años de edad aproximadamente, siendo más rápida desde los 38 años hasta la menopausia, cuando no quedan más de mil folículos.

Estadios desde la edad reproductiva hasta la menopausia, duración de cada etapa, características de los ciclos menstruales, punto de vista endocrinológico (FSH)

En la siguiente imagen se muestra los periodos correspondientes a la menopausia y climaterio, mostrando los cambios en los ciclos menstruales y su asociación con el sistema endócrino, los cambios en el ciclo menstrual y la duración de cada uno. Fue tomado de la literatura situada en la bibliografía mencionada al final de este trabajo¹⁴

Final Menstrual Period (FMP)								
Stages:	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminology:	Reproductive			Menopausal Transition		Postmenopause		
	Early	Peak	Late	Early	Late*	Early*	Late	
Duration of stage:	Variable			Variable		Ⓐ 1 yr	Ⓑ 4 yrs	Until demise
Menstrual cycles:	Variable to regular	Regular		Variable cycle length (> 7 days different from normal)	≥2 skipped cycles and an interval of amenorrhea (≥60 days)	Amen ? 12 mos	None	
Endocrine:	normal FSH		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH	

*Stages most likely to be characterized by vasomotor symptoms ↑ = elevated

Cambios ováricos:

La premenopausia se precede de disminución de la capacidad reproductiva, disfunción ovárica gametogénica, que se refiere a la disminución de la secreción de inhibina en la fase folicular temprana, incremento de la FSH sérica y reducción de la fecundidad. Lo cual puede estar ocurriendo incluso desde los 35 años de edad, mientras clínicamente no hay cambios en los periodos menstruales, ni alteraciones endocrinológicas evidentes. Los cambios endocrinológicos y en el ciclo menstrual pueden aparecer desde 3 años antes de la menopausia, pero no es hasta 6 meses antes de ésta, que hay mayor disminución de la producción de estrógenos ováricos.

Los andrógenos disminuyen de manera muy lenta, los productos de las células de la granulosa son muy importantes para la retro alimentación de FSH, al disminuir la capacidad folicular, también lo hacen las sustancias inhibidoras de la FSH (inhibina B). La inhibina B está disminuida en la fase folicular temprana de las mujeres a finales de los 30 años y la FSH más elevada en mujeres mayores que ovulan que las jóvenes. La capacidad ovárica funcional de las mujeres peri menopáusicas también se ve disminuida.

Un excelente marcador de reserva ovárica es la sustancia inhibidora mulleriana (MIS) u hormona anti mulleriana (AMH), cuando ésta se encuentra tan baja como <0.05 ng/ml, la menopausia se presentará en un lapso aproximado de 5 años. En mujeres de 37-38 años hay mayor atresia ovárica, se desconoce la causa, puede ser por activina liberada por las células de la granulosa, que incrementan los niveles de FSH, de tal manera que el perfil de las mujeres mayores tienen elevación de la activina y disminución de la inhibina.

El tratamiento de una mujer peri menopáusicas debe incluir tres áreas.

- 1) Sangrado uterino anormal
- 2) Sintomatología menopáusica temprana
- 3) Incapacidad para concebir

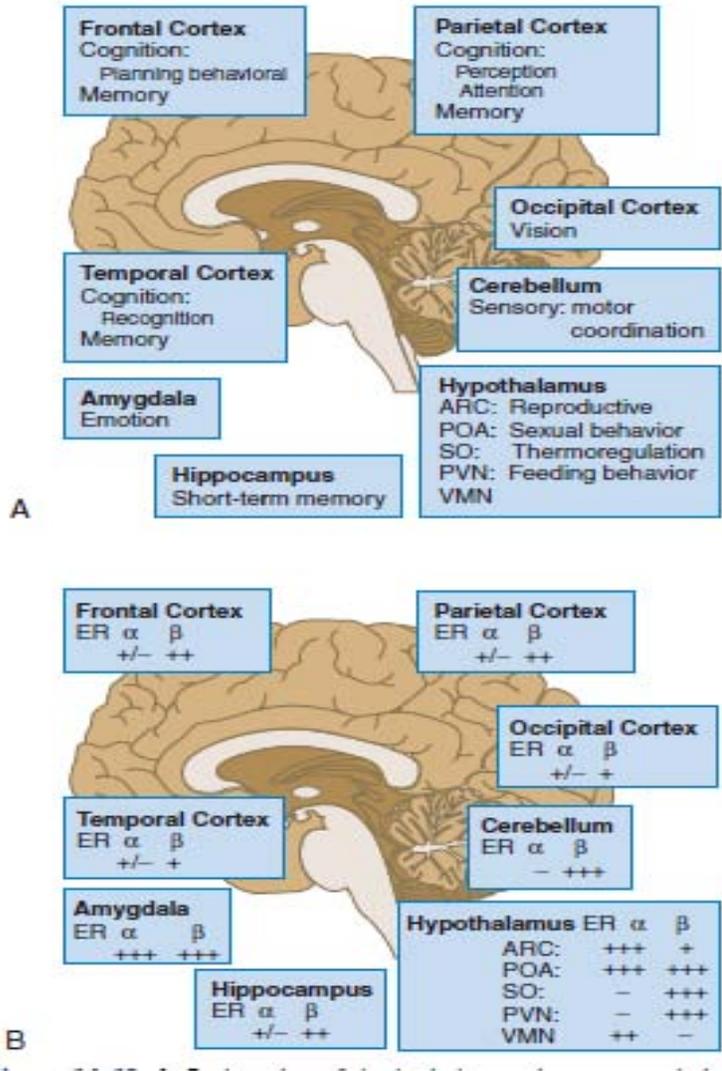
Cambios hormonales durante la menopausia

Hay disminución marcada de estradiol (E2) y estrona (E1)

Efectos de la menopausia en diversos sistemas.

El cerebro es un órgano para acción de estrógenos y formación de los mismos, la actividad de los estrógenos está mediada por receptores alfa y beta.

En la siguiente figura se muestra la relación entre el sistema nervioso y la distribución de los receptores de estrógenos, así como los efectos endócrinos y la respuesta que tienen en el funcionamiento de las mujeres ¹⁸



Atrofia genital

Las molestias vulvo vaginales, se asocian a la deficiencia de estrógenos, e la peri menopausia, los síntomas como sequedad vaginal, y cambios atróficos ocurren en un 21%, y 15% respectivamente, sin embargo incrementan en un periodo de 4 años a 47 y 55%, aumentando de esta manera la dispareunia (41%). La falta de estrógenos se observa de manera clínica como mucosa pálida y adelgazada. Disminuye la humedad y el pH incrementa a 5, se observan Petequias en la mucosa. Con tratamiento estrogénico, incrementa el flujo sanguíneo, hay incremento del número de células superficiales por causar el predominio de células para basales del epitelio.

Efectos en el colágeno y otras estructuras

El colágeno es parte de la piel, hueso y piel, proporcionando mayor soporte a las estructuras de la pelvis y del sistema urinario. En los fibroblastos de la piel hay recetores para estrógenos y para andrógenos. Se ha observado que aproximadamente el 30% del colágeno de la piel, se pierde desde 5 años antes a la menopausia y un 2% por año a partir de que ésta se presenta, siendo esto causa también de alteraciones óseas, incremento en riesgo de osteoporosis, adelgazamiento de la piel, así como atrofia vaginal y de la mucosa uretral, probablemente causantes de síntomas urinarios y prolapso urogenital.

Durante la perimenopausia, la resequedad y a atrofia vaginal ocurre en un 21 y 15% respectivamente, y en 4 años aproximadamente llegan hasta 47 y 55%, causando entonces dispareunia, en hasta el 41% de las pacientes de 60 años o más sexualmente activas. La deficiencia de estrógeno a este nivel, se traduce clínicamente en adelgazamiento y palidez de la mucosa vaginal, así como disminución en la humedad e incremento del pH vaginal, con una mucosa de aspecto petequial e inflamatorio. El tratamiento con estrógenos ha demostrado a la citología, aumento en la cantidad de células parabasales en la superficie, mejorando las condiciones de la mucosa vaginal.

La disminución de estrógenos causa diversos problemas genitales que pueden llegar a ser crónicos y difícilmente reversibles, por mucho tiempo se ha omitido la importancia y el impacto que tiene en la calidad de vida de las pacientes, ya que no solo afecta a la paciente, sino a la pareja, pues causa molestias vaginales y finalmente cae en una importante disminución de la libido, trastornos de sueño e incluso alteraciones en el estado de ánimo en cuanto a lo sexual y en general en el gusto por las actividades diarias.

El objetivo de tratamiento del síndrome urogenital está orientado a regresar la calidad de la vida sexual de la paciente, lo interesante es que muchas mujeres inician con molestias vaginales desde edades tempranas o desde que inicia el descenso de estrógenos con importante disfunción sexual y una pobre calidad de vida por lo que es importante iniciar tratamiento lo más pronto posible. Otra parte relevante que es de gran impacto en la calidad de vida es el área urológica, las pacientes presentan disuria, cuadros similares a infección de vías urinarias, urgencia urinaria e incluso casos de prolapso de órganos pélvicos.

Según sea la sintomatología se puede dar tratamiento local o sistémico, hormonal o no hormonal, además se está integrando al tratamiento el uso de moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs)

Diagnóstico y tratamiento

El estado climatérico es diagnosticado básicamente por clínica, ya sea alteraciones vaso motoras, urogenitales, hasta la presencia de menopausia. Comentábamos los cambios en gonadotrofinas u hormonas asociadas como la inhibina y la hormona antimulleriana, sin embargo, en pacientes mayores de 40 años de edad, no es necesario hacer una cuantificación de las mismas, éstas hormonas mas bien son útiles en caso de paciente jóvenes con sintomatología, ya que podría sugerir falla ovárica prematura.

En cuanto al manejo proporcionado para estados climatéricos, tenemos como principal línea de manejo el reemplazo hormonal, sin embargo no es posible proporcionar el tratamiento hormonal a todas las pacientes.

Lubricantes personales

Los lubricantes a base de agua se han asociado con mejoría, disminución de sequedad vaginal y dispareunia a corto plazo comparado con los lubricantes a base de silicón ya que no modifican el pH vaginal al no alterar la estructura y composición de la viscosidad y osmolaridad de la secreción vaginal. Disminuyendo la contaminación bacteriana, esto basado en estudios realizados en mujeres con preservativos que contienen este tipo de lubricantes, propuesto por la Organización mundial de la salud (OMS).

Hidratantes vaginales.

Los hidratantes vaginales se absorben y adhieren a la mucosa vaginal simulando una lubricación normal con el uso diario o dos a tres días por semana, siendo la frecuencia de uso proporcional al grado de atrofia, también mantienen

el pH vaginal. Proporcionan mejoría en la sintomatología vaginal como la sequedad y la dispareunia, contienen además de agua, algunos polímeros que mantienen la viscosidad del líquido vaginal.

La vagina cuenta con su propia microbiota, los estrógenos estimulan el mantenimiento de lactobacilos, reduce el pH vaginal previniendo la colonización de enterobacterias, por lo que las mujeres menopáusicas son más propensas a colonización vaginal por enterobacterias provenientes del ano.

Las recomendaciones de la OMS para considerar como útil un lubricante personal es una osmolaridad que no exceda los 380 mOsm/Kg, sin embargo, llama la atención que la mayoría de los lubricantes son de hasta 1200 mOsm/Kg, lo cual se asocia con el incremento de irritación por causar citotoxicidad por los excipientes como por ejemplo los glicoles, los cuales están asociados a la osmolaridad de los lubricantes personales.

La presencia de estrógenos está también asociada a la inhibición o estimulación de nociceptores y nervios motores autonómicos en la vagina de mujeres postmenopáusicas, lo cual explica la mejoría en cuanto a dolor se refiere para las pacientes en menopausia y perimenopausia, siendo la terapia local más útil que el tratamiento sistémico.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA TERAPIA ESTROGÉNICA

La terapia estrogénica, con o sin progestágenos, es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores asociados a la menopausia (ej. Bochornos y sudoraciones nocturnas), así como sus otras repercusiones (ej., disminución de la calidad del sueño, irritabilidad y disminución de la calidad de vida). El uso de la terapia hormonal debe ser consistente con los objetivos del tratamiento así como el riesgo/beneficio en cada mujer. El índice riesgo/beneficio, cambia continuamente de acuerdo a la edad y los síntomas relacionados a la menopausia (ej., bochornos, sudoraciones nocturnas, alteraciones del sueño, atrofia vaginal, dispareunia y disminución de la libido), cada uno de los cuales puede tener un efecto adverso sobre la calidad de vida.

Para la atrofia genitourinaria, solo está indicada la terapia estrogénica local, que también suele ser efectiva para el manejo de la dispareunia. Sin embargo la terapia estrogénica no se recomienda como tratamiento para los síntomas aislados de disfunción sexual, incluyendo disminución de la libido. Las

contraindicaciones de la terapia hormonal son comunes a todas las modalidades de ella: No se recomienda prescribirla a mujeres que tengan o hayan tenido trombosis venosas profundas, cualquier tipo de trombosis arterial, cáncer mamario u otros cánceres hormono-dependientes, en presencia de sangrados endometriales de causa no conocida y de enfermedades hepáticas con insuficiencia moderada o severa. En base a los estudios de la WHI tampoco se recomienda iniciar la terapia hormonal en mujeres que tengan 10 o más años de haber tenido su última menstruación, ni en las mayores de 65 años de edad, ya que es en estos subgrupos donde se observó que la terapia hormonal aumenta el riesgo de eventos adversos graves como las trombosis venosas profundas, y más rara vez los eventos arteriales cerebrales y/o coronarios. En mujeres más jóvenes y/o con menos tiempo de amenorrea la frecuencia de dichos problemas no aumenta. De hecho, como mencionamos anteriormente algunos investigadores sostienen que en estas poblaciones la terapia hormonal tiene un efecto cardioprotector.

Terapia Estrogénica

La terapia estrogénica (TE), contiene sólo estrógenos y está indicada exclusivamente para mujeres sin útero. Los estrógenos constituyen el elemento de la terapia hormonal que produce la mayor parte de los efectos benéficos sobre los síntomas asociados a la menopausia:

1. *Tipos de estrógenos:* El término estrógeno describe a una variedad de compuestos químicos que tienen afinidad por los receptores estrogénicos alfa y beta. Los estrógenos pueden ser divididos en seis tipos principales, según sus características bioquímicas.

2. *Vías de administración:* La terapia estrogénica puede ser administrada por vía oral, transdérmica/tópica (parches/gel), y vaginal (cremas y óvulos).

a) *Vía oral:* Es la formulación más utilizada. Sus ventajas son su fácil administración y los efectos favorables en el perfil de lipoproteínas (colesterol de alta densidad), mientras que sus desventajas son los cambios desfavorables en las concentraciones de triglicéridos (se elevan en un 25%), así como aumento de factores proinflamatorios (proteína C reactiva) y procoagulantes (fibrinógeno, factor VII e inhibidor tisular del plasminógeno). Los estrógenos orales también elevan la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y reducen las concentraciones de testosterona libre, por lo que es más probable que tengan más efectos adversos en la libido en comparación con la vía transdérmica/tópica. Efectos similares se producen en la globulina fijadora de tiroxina, por lo que se requiere el ajuste de dosis de levotiroxina en pacientes hipotiroideas bajo este

tratamiento. El efecto sobre el metabolismo de carbohidratos y sobre el endotelio es incierto en esta vía de administración.

Los estudios epidemiológicos y un meta-análisis de estudios clínicos sugieren un riesgo mayor de eventos tromboembólicos venosos con la vía oral que con la vía transdérmica/tópica.

b) Vía transdérmica/tópica: Los estrógenos administrados por estas vías ofrecen ventajas sobre la vía oral ya que pueden ser indicados en dosis menores debido a que no dependen de la absorción gastrointestinal ni del efecto de primer paso a nivel hepático. En el caso de los parches la absorción dependerá del sitio de aplicación, mientras que en la administración tópica es importante el vehículo transportador. Las ventajas de la vía transdérmica/tópica residen en no modificar las concentraciones de triglicéridos en suero, pero por otro lado no incrementan el colesterol de alta densidad. Ofrecen menos efectos adversos sobre los factores de coagulación. Existen diversas preparaciones que contienen 17alfa-estradiol, con dosis que van de 25microgramos a 100microgramos/día. Las presentaciones de dosis bajas con 0.014mg de estradiol han probado ser efectivas para la paliación de bochornos y prevención de osteoporosis (no disponible en México).

c) Vía vaginal: Tanto la terapia estrogénica sistémica como vaginal son efectivas para el tratamiento de los síntomas genitourinarios, pero la TE vaginal está indicada para el tratamiento de síntomas aislados, dados sus potentes efectos locales y mínimo grado de absorción sistémica. Existen presentaciones disponibles en cremas, tabletas y óvulos. El anillo vaginal aún no está disponible en nuestro país.

3. *Farmacología:* Los estrógenos utilizados por vía oral son bien absorbidos del tracto gastrointestinal una vez liberados de su formulación. Las concentraciones máximas en plasma ocurren entre 4-10 horas posteriores a su administración. Los estrógenos se absorben también a través de la piel y membranas mucosas. Los estrógenos naturales circulan en la sangre unidos a la SHBG y a la albúmina, pero sólo la fracción no unida entra al órgano blanco. La vida media varía según el tipo:

Para los estrógenos equinos conjugados es de aproximadamente 10 a 25 horas, para el estradiol es de 16 horas (oral) y de 4-8 horas para la vía transdérmica. Después de que los parches son removidos, las concentraciones en suero de estradiol declinan en aproximadamente 12 a 24 horas.

Cuando se administran por vía oral, los estrógenos naturales y sus ésteres son rápidamente metabolizados en el intestino y el hígado antes de alcanzar la circulación general (llamado "efecto de primer paso"), lo cual disminuye significativamente las cantidades de estrógeno (principalmente sulfato de estrona). En contraste, los estrógenos sintéticos son degradados lentamente en el hígado y otros tejidos, resultando en una alta potencia intrínseca.

Los estrógenos administrados por la vía transdérmica/tópica producen concentraciones terapéuticas de estradiol en plasma con menor proporción de estrona y conjugados de estrona. Requieren dosis totales menores a las de la vía oral.

4.-*Dosis*: La dosis estándar de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados por vía oral, históricamente utilizada, ha sido evaluada en el estudio de la WHI y en otros estudios clínicos.

Consistentemente se ha demostrado que es útil para disminuir la frecuencia de los bochornos en un 75% en comparación con el placebo, y que disminuye la frecuencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas. Actualmente se recomienda utilizar dosis más bajas (0.300, 0.450 miligramos) ya que son mejor toleradas, han demostrado prevenir la pérdida ósea, y son igualmente efectivas para la paliación de los síntomas vasomotores que las dosis estándar, además de que tienen un mejor índice riesgo/beneficio.

MATERIAL Y EQUIPO

Para este estudio se utilizó el sistema de Expediente clínico electrónico de Petróleos Mexicanos y un cuestionario de calidad de vida avalado, diseñado para la búsqueda de molestias urogenitales, el cual fue aplicado a los cuatro meses de tratamiento con estrógenos locales de origen equino.

TÉCNICA:

Se realiza revisión ginecológica armada y bimanual, así como interrogatorio y aplicación de cuestionario de calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la consulta de ginecología del Hospital central Norte de Petróleos Mexicanos, se otorgaron 3782 consultas en 2014 con el diagnóstico de síndrome climatérico perimenopáusico, teniendo una incidencia de 125 casos anuales, de estos últimos, 76 pacientes presentan síntomas relacionados a síndrome urogenital (vaginitis atrófica , vulvitis, vulvodinia , incontinencia urinaria)

El término de Síndrome Urogenital, fue acuñado recientemente a los signos y síntomas iniciales de hipoestrogenismo, los cuales ocasionan a largo plazo alteraciones en tracto urogenital que repercuten de manera importante en la calidad de vida de nuestras pacientes. En el hospital Central Norte de Petróleos

Mexicanos, se ha otorgado tratamiento para dichos síntomas con estrógenos locales, pero no se ha dado seguimiento para conocer la mejoría en la calidad de vida ni el índice de morbilidad por el uso de los mismos, además, el tratamiento ha sido instaurado ya con sintomatología avanzada. Al aplicar un cuestionario de calidad de vida ya avalado, podríamos iniciar la terapia más tempranamente y con esto disminuir el impacto del síndrome urogenital.

JUSTIFICACIÓN

****ACADÉMICA**

Obtener conocimiento más amplio sobre el diagnóstico y tratamiento de síndrome urogenital

**** CIENTIFICA.**

La investigación se orienta a la evaluación de la administración de tratamiento con estrógenos locales a pacientes en edad perimenopáusica como parte del tratamiento de la paciente ginecológica, ya que se ha establecido recientemente el término de síndrome urogenital, el cual engloba los cambios iniciales hacia la menopausia secundaria a hipoestrogenismo y que puede tener repercusiones importantes en la calidad de vida de la paciente más adelante.

**** EPIDEMIOLOGICA:**

En el Hospital Central Norte ni en México no hay estudios epidemiológicos sobre el síndrome urogenital. Es de importancia el tratamiento oportuno a esta situación con la finalidad de cambiar el rumbo de la calidad de vida de las pacientes ginecológicas y considerando poder disminuir la severidad del cuadro de hipoestrogenismo y las repercusiones clínicas y sociales que esto implica.

****JUSTIFICACIÓN ECONÓMICA**

El cuadro clínico tardío del síndrome urogenital (incontinencia urinaria y prolapsos) tiene un impacto en el costo hospitalario, ya que incrementa el uso de técnicas quirúrgicas para su corrección, incrementando con esto el uso de insumos hospitalarios, impactando directamente sobre la economía de la institución. El manejo temprano de dicho síndrome pudiera disminuir los costos de dicha atención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los Estrógenos locales son efectivos en el tratamiento del síndrome urogenital en pacientes menopáusicas y perimenopáusicas de edades entre 45 y 52 años?

HIPOTESIS

Alternativa: Los estrógenos locales son efectivos en el tratamiento y prevención del síndrome urogenital en pacientes menopáusicas y perimenopáusicas de entre 45 y 52 años de edad.

Nula: Los estrógenos locales no son efectivos en el tratamiento y prevención del síndrome urogenital en pacientes menopáusicas y perimenopáusicas de entre 45 y 52 años de edad.

OBJETIVOS

GENERALES:

Demostrar la efectividad al tratamiento del síndrome urogenital, con estrógenos locales en pacientes de 45 a 52 años en un periodo comprendido de Julio 2015 a mayo 2016.

ESPECÍFICOS:

Establecer el protocolo en el servicio de Ginecología es prioritario para ofrecer un mejor manejo para las pacientes.

CREAR UN FLUJOGRAMA para atención a pacientes perimenopáusicas

Analizar la prevalencia de síndrome urogenital

Identificar efectos adversos asociados al uso de estrógenos locales

VARIABLES

Variables	Definición teórica	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores
Grupo de edad	Tiempo de vida de un individuo	Edad consignada al expediente clínico	Cuantitativa discontinua	45-52 años
Presencia Síndrome urogenital	Sequedad vaginal, dispareunia, disminución de la lubricación en actividad sexual, sangrado postcoital, irritación vulvar, incremento en la frecuencia urinaria, poca elasticidad vaginal, atrofia de labios menores, fragilidad de tejidos urogenitales, prolapso uretral, meato uretral prominente, retracción de introito vaginal, infecciones urinarias recurrentes.	Signos y síntomas urogenitales secundarias a hipoestrogenismo	Cualitativa Nominal (si o no)	Si No

Estrógenos locales	Estrógenos tópicos de aplicación local para mejorar o prevenir datos de hipoestrogenismo a nivel urogenital	Estrógenos tópicos de origen equino , presentación en gel	Cualitativa nominal	Si No
Efectos adversos	Cambios anormales en mamas, sangrado uterino anormal posterior a uso de estrógenos	Cambios mamarios o sangrado uterino anormal posterior al uso de estrógenos	Cualitativa nominal	Si No

UNIVERSO DE TRABAJO

Todas las pacientes con diagnóstico de síndrome urogenital en edad de entre 45 y 52 años sin cirugía vaginal previa, sin diagnósticos al momento del inicio del estudio (infecciones, alergias, dermatosis vulvovaginales, síndrome intersticial, neuralgia pudenda) sin tratamiento estrogénico previo.

LIMITE DE TIEMPO Y ESPACIO.

De julio 2015 a mayo 2016 en la consulta externa de Ginecología.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes del sistema de Petróleos Mexicanos

Edad 45 – 52 años

Sin cirugía vaginal previa

Sin diagnósticos al momento del inicio del estudio (infecciones, alergias, dermatosis vulvovaginales, síndrome intersticial, neuralgia pudenda)

Sin tratamiento estrogénico previo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no cumpla con criterios de inclusión.

Pacientes con alto riesgo de trombosis o cáncer estrógeno dependiente.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Abandono de tratamiento.

Mal apego a tratamiento.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico, observacional, longitudinal prospectivo.

METODOLOGÍA DE MEDICIÓN

El análisis estadístico utilizado en esta investigación consistirá en estudio de Chi cuadrada, ya que se trata de una variable nominal, comparando dos grupos de pacientes y únicamente vamos a medir en una ocasión la presencia o no de la variable dependiente

CONSIDERACIONES ETICAS

Todas las pacientes a quienes se administrará tratamiento a base de estrógenos locales de origen equino firmaron un consentimiento informado donde se explicaron los beneficios y posibles complicaciones del mismo.

No se realizara administrará tratamiento a aquellas pacientes que no lo deseen ni a aquellas con factores de riesgo para enfermedades secundarias a estrógenos

Estas bases están contenidas en la declaración de Helsinky, Código de Nuremberg y el Deber ser de Kant.

Declaración de Helsinki:

Promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la consciencia del médico han de subordinarse al cumplir de ese deber.

El médico puede combinar la investigación médica con la atención médica, solo en la medida en que tal investigación acredite un justificado valor potencial preventivo, diagnóstico terapéutico. Cuando la investigación médica combina a atención, las normas adicionales se aplican para proteger a los pacientes que participan en la investigación, Los posibles beneficios, riesgos, costos y eficacia de todo procedimiento nuevo deben ser evaluados mediante su comparación con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos

Código de Nuremberg:

Código Internacional de Ética para la investigación en seres humanos. De esta forma se inicia formalmente a la ética de la investigación en seres humanos, orientada a impedir toda repetición, por parte de los médicos y los investigadores en general, de violaciones a los derechos y al bienestar de las personas. El sujeto de experimentación debe dar un consentimiento voluntario debe conservar su libertad poder de auto conservación permanentemente. El experimento debe ser necesario, preparado correctamente, con riesgos muy bajos de producir daño, invalidez o muerte. El investigador debe ser calificado, para no producir daño y poder suspender el experimento en caso de peligro.

El Deber ser de Kant

Ni en el mundo, ni, en general, tampoco fuera del mundo, es posible pensar nada que pueda considerarse como bueno sin restricción, a no ser tan sólo de una buena voluntad

Obra sólo según una máxima tal que puedas querer al mismo tiempo que se torne en ley universal".

Obra como si la máxima de acción hubiera de convertirse por tu voluntad en ley universal de la naturaleza".

Obra de tal manera que uses la humanidad, tanto en tu persona como en la persona de cualquier otro, siempre como un fin y nunca como un medio".

RECURSOS MATERIALES

Cuestionario de calidad de vida ***“Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women”***

Expediente electrónico.

RESULTADOS

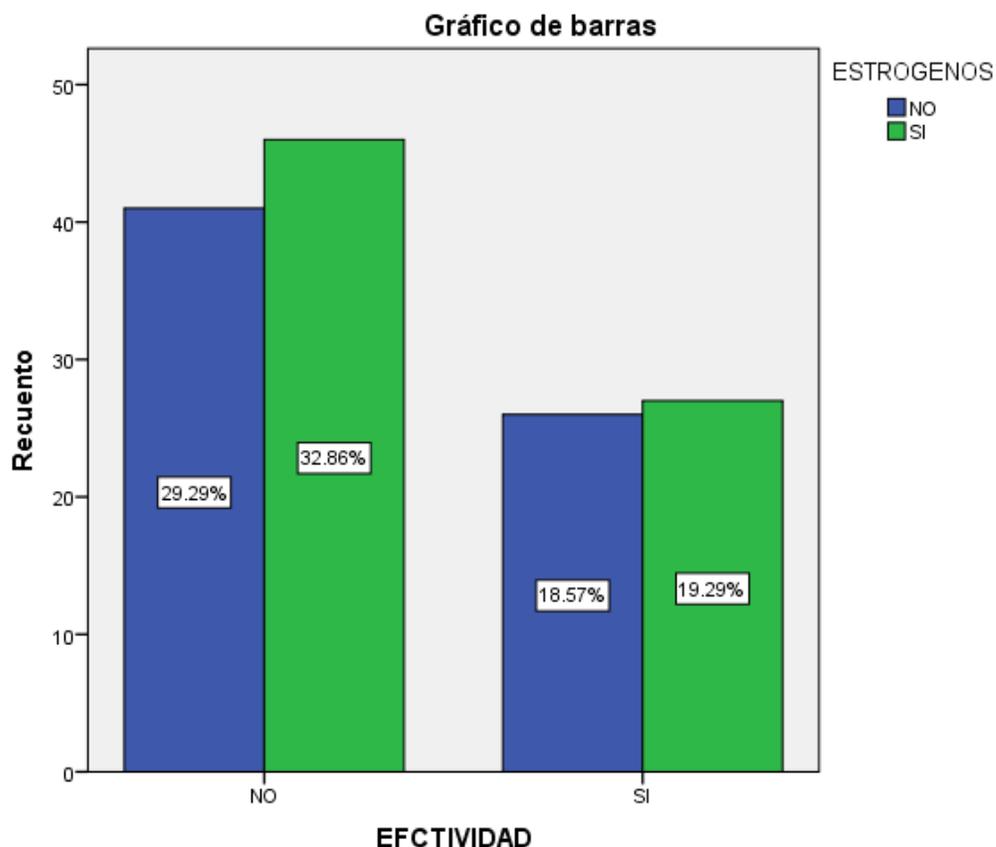
Se realizó un estudio en el cual se observó a 140 pacientes de la consulta externa Ginecología de edad entre 45 y 52 años, generando dos grupos, uno de 67 pacientes con uso de estrógenos locales de origen equino y otro de 73 pacientes sin tratamiento, en los resultados del estudio no hubo significancia estadística entre la comparación del uso o no de estrógenos locales de origen equino para el tratamiento de síndrome urogenital en pacientes de entre 45 y 52 años de edad. De las 67 pacientes que utilizaron tratamiento, solo 21 presentando mejoría y en el caso de las 73 pacientes que no tuvieron tratamiento estrogénico, mejoraron 26 y 47 pacientes persistieron con sintomatología. Durante el seguimiento no se registró algún efecto adverso por uso de estrógenos en ninguna paciente. Concluyendo que en este grupo de edad la administración de estrógenos locales no proporcionó mejoría de la sintomatología de síndrome urogenital.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significac ión exacta (2 caras)	Significac ión exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.049 ^a	1	.825		
Corrección de continuidad ^b	.002	1	.962		
Razón de verosimilitud	.049	1	.825		
Prueba exacta de Fisher				.863	.481
N de casos válidos	140				

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 25.36.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2



Gráfica: Mejoría de la sintomatología de síndrome urogenital con estrógenos locales, no se presenta diferencia mayor del 50% entre las pacientes usuarias de estrógenos y las no usuarias.

PREVALENCIA

El total de consulta de Ginecología para pacientes de edad entre 45 y 52 años es de 213 pacientes, de las cuales 140 presentaron datos de síndrome urogenital, teniendo como prevalencia dicho padecimiento 65%.

CONCLUSIÓN

El uso de estrógenos locales en pacientes de entre 45 y 52 años de edad no es efectivo en el tratamiento de síndrome urogenital, sin embargo es importante mencionar que la prevalencia de esta patología es elevada, como

recomendación este estudio debería extenderse en tiempo para valorar los resultados a largo plazo o proponer manejo conservador a base de hidrocoloides en este grupo etario y retrasar la administración de hormonoterapia local.

DISCUSIÓN

Se han realizado diversos estudios en diferentes países sobre las alteraciones genitourinarias secundarias a hipoestrogenismo, en un estudio longitudinal es Shangai se demostró que la administración de estrógenos locales permitió reforzar la microbiota vaginal con disminución de flujo transvaginal e infecciones vaginales, así como disminución de dispareunia por regulación del pH vaginal, también se observó que la mejoría de la sintomatología era proporcional a la sintomatología inicial, así como incrementos en los lactobacilos vaginales ($p < 0.0001$)

Dentro de la literatura se encuentran dos artículos en los que se realizó una revisión doble ciego de diversos artículos que abordan el tema de síndrome urogenital y su tratamiento, de 1805 estudios se eligieron 44, los cuales estaban adecuadamente estructurados y los resultados fueron a favor del uso de terapia hormonal local independientemente de la marca de la misma sin encontrar efectos adversos reportados en ninguno de ellos.

Se realizó un estudio con la finalidad de introducir medicamentos no hormonales como el ospemifeno, del grupo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, sin embargo es un estudio aún realizado en animales.

Contamos con revisión de literatura donde se hace hincapié en las repercusiones del hipoestrogenismo en el sistema urogenital y el impacto que tiene en la calidad de vida de la paciente menopáusica y perimenopáusica, los estudios revisados están realizados en pacientes Koreanas, sin embargo, la

prevalencia mencionada coincide con la encontrada en este estudio, de tal manera que podemos dar un manejo similar a las pacientes de este estudio de acuerdo a las guías internacionales.

En los consensos realizados por la NAMS indican diversas recomendaciones con niveles de evidencia I y II, donde dan importancia a la calidad de vida de las pacientes, así como la recomendación de manejo y tratamiento desde los 40 años de edad o por lo menos especial atención en las mismas, y principal, ente el interrogatorio dirigido sobre la vida sexual y molestias urinarias, de acuerdo a sus respuestas proponen con nivel d evidencia I el uso de terapia estrogénica local y en casos específicos el uso de antibióticos profilácticos, orienta también hacia el interrogatorio de pacientes con incontinencia de urgencia o mixta con predominio de urgencia.

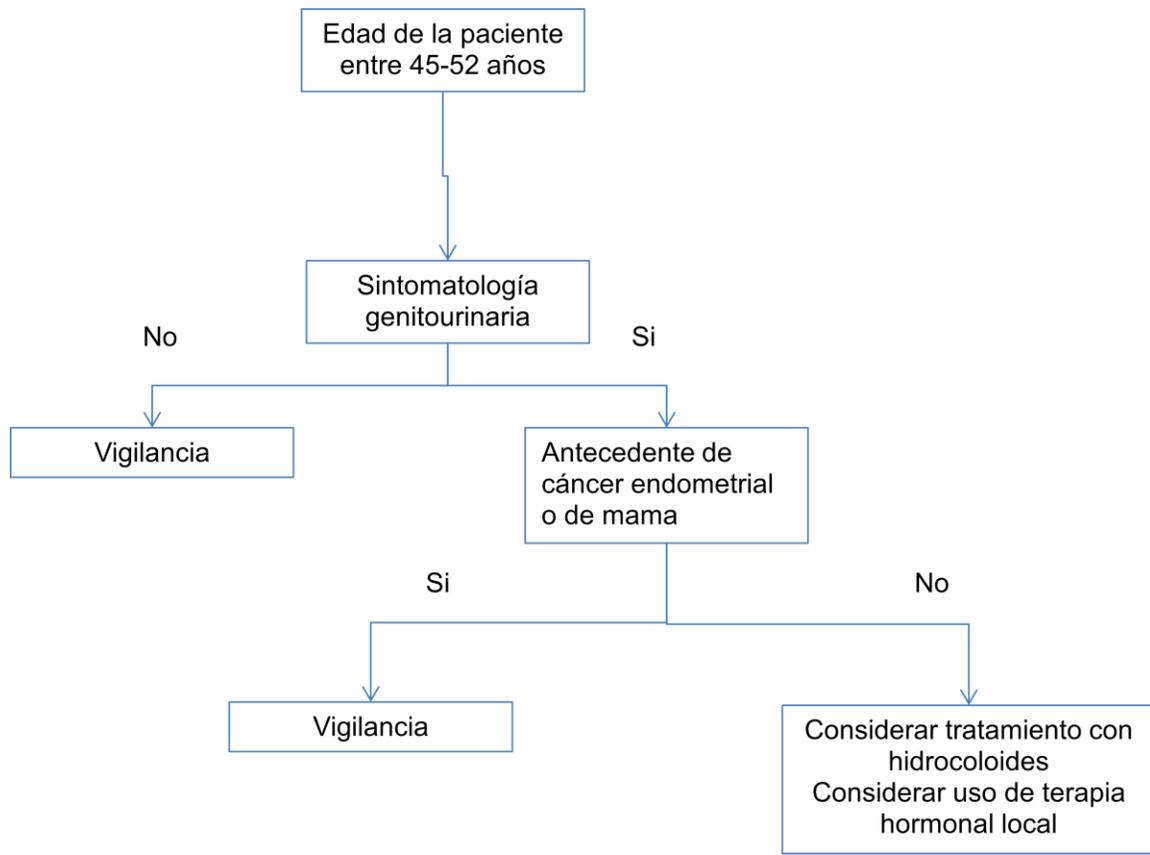
Otro artículo de revisión, menciona la asociación entre el hipoestrogenismo y la irritación del sistema nervioso central con el uso de estrógenos, realizaron un estudio en pacientes de Kansas postoperadas por prolapso de órganos pélvicos o incontinencia urinaria a las cuales iniciaron tratamiento estrogénico local o sistémico con otro grupo de pacientes a quienes no se administró tratamiento, con estrecho seguimiento y toma de biopsia posterior a tratamiento, observando que la densidad de terminaciones nerviosas simpáticas noradrenérgicas era menor en las pacientes con tratamiento que en las que no lo utilizaron ($p < 0.0001$) lo cual soporta el uso de estrógenos en estas pacientes, sin embargo es importante señalar que en este estudio se ingresaron pacientes postmenopáusicas y con sintomatología severa.

RECOMENDACIONES

El presente estudio no resultó concluyente probablemente por requerir una muestra de mayor tamaño y además un seguimiento más prolongado de las pacientes, es importante mencionar que la literatura revisada se enfoca a pacientes postmenopáusicas, con sintomatología más severa, como recomendación propongo dar seguimiento a las pacientes de este estudio con la finalidad de observar la disminución de casos severos de síndrome urogenital

como serían pacientes con incontinencia o con prolapso de órganos pélvicos, valorar si es posible disminuir la cantidad de cirugías secundarias a hipoestrogenismo y de esta manera lograr la prevención del síndrome urogenital y mejorar la calidad de vida de las pacientes a largo plazo. Otra opción que propongo posterior a este estudio es el uso de hidrocoloides para mejorar las condiciones de la mucosa urogenital en pacientes perimenopáusicas. Finalmente, en caso de no resultar de utilidad el tratamiento a largo plazo, sería importante no iniciar tratamiento a edades tan tempranas y de esta manera ahorrar en el consumo de terapia local estrogénica y considerar su uso hasta presentar sintomatología más severa.

FLUJOGRAMA



BIBLIOGRAFÍA

1. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? D. Edwards and N. Panay, *Climateric* 2016 Vol 19, No 2, pp 151-161
2. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. Jian Shen, Ning Song, Christopher J. Williams. *Scientific Reports* 18 September 2015
3. The North American Menopause Society. Genitourinary Syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. David J. Portman, MD, Margery L.S. Gass MD, NCMP, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel Menopause 2014; Vol 21 No 10
4. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support tool from The North American Menopause Society. Alison J. Huang, MD, MAS, Steven E. Gregorich, PhD. 2014 *Menopause* Vol 22 No 3
5. North American Menopause Society. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*, 5th ed. 2014.
6. Vaginal Estrogen for Genitourinary Syndrome of menopause: A Systematic Review. David D. Rahn, MD, Cassandra Carberry, MD, HHS Public Access, December 2014, Vol 124, No 6 pp 1147-1156
7. Day-to-Day Impact of Vaginal Aging questionnaire: a multidimensional measure of the impact of vaginal symptoms on functioning and well-being in postmenopausal women. *Menopause* Vol 22 No 2, pp 144-154.
8. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause, Hyun-Kyung Kim, So-Yeon Kang. *Journal Menopause Medicina*, 2015 Vol 21, pp 65-71
9. The Vulvovaginal Symptoms Questionnaire: a questionnaire for measuring vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. Elisabeth A. Erekson, MD, MPH, 2013, *Menopause*, vol 20, No 9, pp 973-979
10. Safety and efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia associated with vulvar and vaginal atrophy due to menopause. Gregory T Wurz Chiao-Jung Kao, *Clinical Interventions in Aging*, 13 November 2014

11. Estudio del climaterio y la menopausia. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia A.C. COMEGO. Dr. José Efraín Vázquez Martínez de Velasco. Actualización Marzo 2010
12. Mujeres y Hombres en México 2013. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) pp 1-29
13. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause vol 20, No 9, pp 888-902
14. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17:242-255. Disponible en: <http://www.menopause.org/>.
15. International Menopause Society (IMS). Updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. Climacteric 2013; 10:181-94
16. Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. J Clin Endocrinol Metab 2013; 93:4567-75.
17. Systemic and Topical Hormone Therapies Reduce Vaginal Innervation Density in Post-Menopausal Women. Tomas L. Griebeling, MD, MPH, Zhaohui Liao, NIH, Menopause June 2012, Vol 19, No 6, pp 630-635.
18. Grady DB. Management of menopausal symptoms. N Engl J Med 2006; 355:2338-47.
19. The North American Menopause Society. Menopause Practice: A clinician's guide. 3rd ed. 2007
20. Lobo RA. Progestogens: The misunderstood component of menopausal hormone therapy. Menopause management 2009; 18 Suppl 1: S3-5.
21. Schifren JL, Schiff I. Role of hormone therapy in the management of menopause. Obstet Gynecol 2010;115:839-53
22. Weismiller DG. Menopause. Prim care clin office pract 2009;36:199-226.
23. Alonso-Salvador L, Barrón-Sánchez RE, Cravioto MC. Terapia hormonal en la peri y posmenopausia. En: Ortega- González C, Sánchez-Serrano

24. Prescribing menopausal hormone therapy: an evidence-based approach, Richa Sood. International Journal of Women's Health. Enero 2014
25. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, T. J. de Villiers , M. L. S. Gass, CLIMACTERIC 2013;16:203–204