



**UNIVERSIDAD VERACRUZANA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN VERACRUZ SUR  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO.1  
ORIZABA, VERACRUZ**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

**“EFECTO TÓPICO DE ESTRÓGENOS EQUINOS CONJUGADOS EN  
CÉLULAS PARABASALES DEL CÉRVIX CON ATROFIA EN  
POSMENOPÁUSICAS”**

PRESENTA

**DRA. IRASEMA PATIÑO SEVILLA**  
RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE MEDICINA FAMILIAR  
RFC: PASI 840302EYO  
MATRÍCULA: 99328991  
EMAIL: irasema\_52@hotmail.com  
TEL: 01 222 8891854

Oriente 6 Núm. 2115 esq Sur 41. Orizaba Centro C.P. 94300

**ASESOR CLÍNICO:  
METODOLÓGICO Y ESTADÍSTICO  
DR. JOSE UBALDO TRUJILLO GARCÍA**  
MASTER EN CIENCIAS .  
MATRICULA: 8875383  
EMAIL: utrujillo@uv.mx  
Teléfono: 2721076122

Oriente 6 Núm. 2115 esq Sur 41. Orizaba Centro C.P. 94300

**ASESOR CLINICO:  
DR. EMIGDIO BÁEZ LOZANO**  
GINECOBSTETRA, COLPOSCOPISTA  
MATRICULA:6012043  
EMAIL: baez.55@hotmail.com  
Teléfono:2721020828

Oriente 6 Núm. 2115 esq Sur 41. Orizaba Centro C.P. 94300

ORIZABA, VER. FEBRERO 2014



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION REGIONAL VERACRUZ SUR  
UNIVERSIDAD VERACRUZANA  
**Resumen estructurado**



## **“EFECTO TÓPICO DE ESTRÓGENOS EQUINOS CONJUGADOS EN CÉLULAS PARABASALES DEL CÉRVIX CON ATROFIA EN POSMENOPÁUSICAS”**

Patiño Sevilla <sup>1</sup>, Trujillo García JU<sup>2</sup>, Baez Lozano<sup>3</sup>

1Residente de tercer año de Medicina Familiar Unidad de Medicina Familiar No. 1 IMSS 1, 2 Médico no Familiar especialista en Ginecología adscrito al HGRO no.1 y Maestro en Ciencias, 3 Medico no Familiar especialista en Ginecología y colposcopia adscrito al HGRO no. 1

**Antecedentes:** La menopausia es una etapa de cambios físicos y psicológicos asociados a los cambios hormonales. La presencia de atrofia vaginal está asociada comúnmente con la disminución de los niveles de estrógenos, atresia folicular o del agotamiento folicular, de tal modo que no existen folículos ováricos que puedan responder a las gonadotropinas; por tal motivo, el ovario pierde su función cíclica, desaparece la ovulación y se termina la etapa reproductiva de la mujer. En este periodo, los niveles de estradiol son muy bajos, se produce un gran aumento de la FSH, en menor medida de la LH, la FSH por encima de 40 UI/L son compatibles con la interrupción completa de la función ovárica, después de la inducción de la menopausia la vagina se acorta y se estrecha, las paredes vaginales pueden mostrar pequeñas Petequias, de color púrpura, ocasionadas por hemorragia intradérmica o submucosa, los pliegues rugosos se alisan, las glándulas sebáceas se mantienen prominentes, a nivel cervicovaginal se encuentran receptores estrogénico alfa se encuentra en los tejidos cervicales de las mujeres pre y posmenopáusicas, mientras que el receptor estrogénico beta solo en premenopáusicas, lo que produce los cambios tróficos epiteliales, este epitelio produce glucógeno el cual se degrada en glucosa. Las especies de lactobacillus metabolizan la glucosa y producen ácido láctico. El pH aumenta a 5.0 o más a partir de un rango premenopáusico de 3.5 a 4.5. Existe un incremento en las células intermedias y parabasales y una disminución sustancial en las células superficiales, que comúnmente estas se encuentran en premenopáusicas., en la menopausia existe degeneración parabasal de las células en ocasiones se muestran pseudoparaqueratósicas con fondo necrótico asociado a atrofia, así como abundantes neutrófilos, en pruebas de Papanicolaou por lo que no debe ser

confundido con lesiones intraepiteliales de malignidad. El estrógeno exógeno tiene múltiples efectos en la vagina, un mejor grosor epitelial, un pH reducido y aumento de la permeabilidad de los receptores estrogénicos así como también las probabilidades de que exista un frotis atrófico se reducen significativamente para las mujeres posmenopáusicas que utilizan un régimen de tres noches de estrógeno vaginal antes de la prueba de Papanicolaou. Recientes estudios reportan que el tratamiento tópico con estrógenos equinos conjugados en las células basales es tan efectivo como el sistémico para restablecer el epitelio vaginal y mejorar la atrofia vaginal.

**Planteamiento del problema.** ¿Cuál es el efecto tópico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en posmenopáusicas? **Objetivo:** Evaluar el efecto tópico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en un grupo posmenopáusicas. **Material y métodos: Diseño cuaxi-experimental.** Del 2 de enero al 30 de Agosto del 2013. Muestra. 138 pacientes mayores de 40 años posmenopáusicas con reporte de citologías alteradas, diagnóstico cáncer cervicouterino por citología, las cuales fueron enviadas a clínica de displasias del Hospital General Regional de Orizaba, Ver. No.1. **Procedimiento:** Previo diseño de instrumento de recolección de datos con las variables de estudio, se invitara a 138 mujeres de 40 años menopáusicas con citología previa, reporte citológico inicial y el diagnóstico de colposcopia con reporte colposcópico, con colaboración del adscrito de clínica de displasias, con previa hoja de consentimiento informado autorizado por pacientes se les administrará estrógenos equinos conjugados tópicos cervicovaginal de 0.625 mg durante 72 horas previas a una nueva colposcopia y se valorará los cambios en las células parabasales cervicales en las que tendremos dos grupos: Un grupo experimental(1) al cual se le aplicará los estrógenos conjugados en crema tendrá dos grupos: Un grupo experimental (1) al cual se le aplicará los estrógenos conjugados (crema 0.625mg) posterior a una citología alterada pero sin reporte de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), y cáncer insitu en colposcopia que reporte atrofia; y se compara con el grupo control (2) pacientes con citología alterada pero sin reporte de LIEAG y cáncer insitu en colposcopia con atrofia sin colocación de estrógenos conjugados, posterior a una citología alterada pero sin reporte de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), y cáncer insitu en colposcopia que reporte atrofia. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva e inferencial,  $X^2$  para diferencias, error del 5 % Y confianza del 95% Los datos se analizaran en el paquete estadístico SPSS versión 21.

**Recursos e infraestructura: Recursos humanos.** Pacientes que acepten participar en estudio, el propio investigador y el asesor metodológico. **Materiales.** Computadora, papelería de oficina, software Windows vista, paquete estadístico SPSS 21. Cuestionarios y base de datos. **Financieros.** Financiado por el propio investigador.

**Experiencia:** Un residente de Medicina Familiar matricula 99328991, cursando su tercer año en el Hospital General Regional Orizaba 1- Unidad de Medicina Familiar numero 1 Orizaba Veracruz.

Un maestro en ciencias, Matricula 8875383 y Adscrito a la Unidad de Gineco-Obstetricia del HGR 1, con amplia experiencia de asesoría de tesis y publicación de artículos.

## INTRODUCCION

El aumento progresivo de la esperanza de vida junto con los avances terapéuticos a lo largo del siglo, a determinado cada vez que sea mayor el número de mujeres que alcancen el climaterio y que al pasar la menopausia pasa un tercio de su vida esto nos sitúa ante un nuevo perfil epidemiológico de este grupo de edad, por lo cual se caracteriza por la mayor prevalencia de los procesos crónicos. En nuestro país de acuerdo a las cifras estimadas por el consejo nacional de población para el año 2004 las mujeres mayores de 45 años comprendía el 19.9% de la población femenina para el año 2010 se esperaba 13,873,680. El programa sectorial del 2007-2012 para la toma de decisiones y la estandarización junto con las acciones nacionales, de la atención integral del climaterio y la menopausia. Se considera a la menopausia al cese permanente de la menstruación y se diagnostica tras 12 meses consecutivos de amenorrea sin que exista ninguna otra causa patológica y es resultado, de la perdida folicular ovárica, que ocurre aproximadamente a los 49 años en la mujer mexicana. La terapia hormonal ha demostrado ser el tratamiento de primera opción para el control de síntomas vasomotores y atrofia urogenital. En la capa basal externa se encuentran células parabasales las cuales son encargadas de la renovación epitelial, durante la menopausia se presentan cambios atróficos por lo que debemos hacer una diferenciación para no confundir con células malignas(1)

El carcinoma de cuello uterino es una neoplasia maligna que se caracteriza por la pérdida de la estratificación del epitelio, así como una marcada atipia celular, con alteraciones de la relación núcleo-citoplasma e invasión del tejido subyacente o no y la producción de metástasis a distancia. Se inicia con cambios neoplásicos intraepiteliales, que aproximadamente entre 10 y 20 años se puede transformar en proceso invasor.(2)

El cáncer cervicouterino es un problema de salud pública, es el tercer cáncer más diagnosticado y la cuarta causa de muerte por cáncer en las mujeres en el mundo, representando el 9% (529,800) del total de nuevos casos de cáncer y un 8% (275,100) del total de muertes por cáncer entre las mujeres en 2008. La población femenina originaria de Latinoamérica es considerada como de alto riesgo para desarrollar cáncer. En 2008 se reportaron 68,220 casos nuevos, fue la segunda causa en incidencia y mortalidad por cáncer ese año; la tasa de incidencia y de

mortalidad por cada 100,000 mujeres fue de 23.5 y de 10.8, respectivamente. En México se proporciona atención médica aproximadamente a 9,000 mujeres con cáncer invasor y se registran 4,000 muertes anualmente. En 2008 se reportó una tasa de incidencia de 19.2 y de mortalidad de 9.7/100,000 mujeres. Derivado de lo anterior el propósito del presente estudio es: Evaluar el efecto tóxico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en posmenopáusicas.(3)

## JUSTIFICACION

A nivel mundial se ha calculado que el porcentaje de personas de más de 60 años pasara de un 10% a un 22 % para el año 2050. La importancia del conocimiento de la atrofia reside en que en México ha aumentado la expectativa de vida de la población y parte de esta población femenina serán pacientes que sean objeto de estudios de citología cervicovaginal.

Las células cervicales pasan por muchos cambios los cuales no todos implican cáncer y que pueden ser causados por las fluctuaciones hormonales que ocurren durante la menopausia. Aunque muchos cambios en las células cervicales son comunes y no cancerígenas, aparecen como células anormales en las pruebas de Papanicolaou, por lo que los profesionales de la salud pueden confundirlas con procesos malignos por falta de experiencia, por lo que se pueden asesorar a repetir la prueba de Papanicolaou o pueden alentar a los pacientes a hacerse otras pruebas para estar seguros de que otros cambios celulares no son indicativos de cáncer. En ausencia de estrógeno no se producen maduración ni glucogénesis totales. En consecuencia, después de la menopausia, las células no maduran más allá de la capa parabasal y no se acumulan en capas múltiples de células planas. El epitelio se vuelve delgado y atrófico.

La atrofia en el área del diagnóstico citológico, se manifiesta por una ausencia parcial o total de hormonas estrogénicas. La atrofia en la post-menopausia puede provocar una citología anormal. Debido a los cambios hormonales, muchas mujeres posmenopáusicas tendrán una citología insatisfactoria. Una citología se considera insatisfactoria si la zona de transformación completa no se puede visualizar y si la lesión distal de una lesión extendida en el canal endocervical no puede ser visualizado.

La exactitud en colposcopia depende de la habilidad del colposcopista. En las mejores manos, cuando un experto predice enfermedad de alto grado él /ella será correcto 85 % de las veces. Igualmente cuando predice enfermedad de bajo grado, será correcto 85 % de las veces.

De ahí el interés evaluar el efecto tóxico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en menopáusicas por motivo que en el Hospital Regional de Orizaba Ver no existen estudios en esta línea de investigación.

## MARCO TEORICO

Se estima que 2.100 mujeres hispanas serán diagnosticadas con cáncer de cuello uterino en 2012. Las mujeres hispanas que residen en los Estados Unidos, la incidencia y el cáncer de cervicouterino se muestran en tasas de mortalidad del 50% a 70% más altos que los de los norteamericanos de raza blanca. Sin embargo, en los últimos 10 años, las tasas de incidencia y mortalidad han disminuido más rápidamente entre las hispanas que en los de raza blanca. La supervivencia global a los 5 años tasa de cáncer cervical es más alta para los hispanos 74,6% que para de raza aria en un 70,7%. En Florida se informó que las tasas de incidencia de cáncer cervicouterino en estados unidos fueron similares para las mujeres cubanas, pero tuvo una incidencia mayor del 50% para mujeres Mexicanas, y de Puerto Rico de ascendencia latina (4)

El Distrito Federal, la región norte y la región centro tienen cifras menores de mortalidad por cáncer cervical respecto de las del promedio nacional. Por el contrario, la región sur es donde se registran las tasas más elevadas de mortalidad por cáncer cervical. El Distrito Federal es la región que posee las tasas estandarizadas de cáncer cervical más bajas para el año 2006, en comparación con la región norte y la región centro. (5)

En cuanto a la menopausia se define como una etapa de cambios físicos y psicológicos asociados a los cambios hormonales propios de la menopausia. Se estima que 10 a 40% de las mujeres posmenopáusicas tienen síntomas relacionados con la atrofia vaginal. La menopausia y el efecto propio de la edad contribuyen a una reducción en la producción hormonal tanto a nivel ovárico (debido a una depleción gradual de folículos ováricos) como adrenal. El hipoestrogenismo afecta al sistema reproductivo y neurovegetativo. Produce sofocos, sudoraciones, alteraciones del sueño, fatiga, vaginitis llegando a la atrofia vaginal. Se presentan cambios anatómicos a nivel genital: atrofia con disminución de elasticidad del epitelio vaginal; disminución de lubricación vaginal y atrofia urogenital. Antes de la menopausia en la presencia de estrógenos endógenos, la vagina se caracteriza por una superficie gruesa rugosa, un flujo sanguíneo aumentado y lubricación vaginal. La atrofia vaginal está asociada comúnmente con la disminución de los niveles de estrógenos que acompaña la menopausia y el envejecimiento. La disminución de los niveles de estrógenos está también

asociada con atrofia de la vulva y el tracto urinario bajo, comúnmente referido como atrofia urogenital. La superficie vaginal se adelgaza y aunque las glándulas sebáceas permanecen prominentes, su secreción disminuye y el inicio de la lubricación durante el acto sexual se demora. En las mujeres premenopáusicas, el pH ácido del flujo vaginal es un componente importante en las defensas no específicas contra los patógenos. Con la estimulación de los estrógenos, el epitelio vaginal produce glucógeno, que se desdobra a glucosa. Los lactobacilos metabolizan la glucosa y producen ácido láctico, el cual es responsable del pH ácido de la vagina. Cuando la estimulación estrogénica falta, los lactobacilos disminuyen, lo cual cambia el pH de la vagina a la alcalinidad. El pH aumenta, lo que permite la colonización de la vagina por flora fecal y otros patógenos. Argumentos por Rodríguez Ruiz N., refiere que estudios indican que el tratamiento tópico o local con estrógenos locales es tan efectivo como el sistémico para restablecer el epitelio vaginal y mejorar la atrofia vaginal. Esta terapia estrogénica local puede administrarse en forma de: \* Crema vaginal a dosis de 0.625 mg de estriol /día, también se han mostrado efectivos como tratamiento local contienen estrógenos conjugados o estradiol. Revierte o frena la atrofia vaginal permitiendo un coito confortable. (6)

Los síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos es la disminución de los niveles normales de estradiol en suero son típicamente de 150 a 300 pg / ml durante la fase folicular del ciclo menstrual en las mujeres premenopáusicas los 14 epitelios vaginales y uretrales son tejidos dependientes de estrógenos, y los efectos de los estrógenos sobre la tejido vaginal. A través de la acción de los lactobacilos, la glucosa en glucógeno-derivado se convierte en ácido láctico, que normalmente es capaz de mantener un pH vaginal ácido oscila entre 3.5 y 4.5 de acidez. El contenido de glucógeno se pierde gradualmente, exfoliación que disminuye el epitelio vaginal y conduce a reducirse, el aumento del pH vaginal y por lo tanto aumento de la flora vaginal. Las cremas de estrógeno aplicados por vía vaginal reduce los síntomas vasomotores y es eficaz en la producción de maduración cervical(7)

Otros autores refieren que el tratamiento con estrógenos por vía oral o local durante 2 semanas mejora la capacidad diagnóstica de la técnica colposcópica en las pacientes que presentan atrofia y colposcopia no satisfactoria. La terapia hormonal ha demostrado ser el tratamiento de primera opción de los síntomas vasomotores y atrofia urogenital en la menopausia. Existen diferentes estudios de ensayos clínicos aleatorizados en donde concluyen que al disminuir la dosis la administración de estrógeno y progestágeno no se observan diferencias en cuanto efectividad comparando con dosis estándar sobre todo en síntomas vasomotores, sobre hueso y epitelio vaginal. Los estrógenos equinos conjugados dosis recomendada de 0.625 mg presentación crema vaginal según la evidencia en la guía práctica médica SS-019-08 se le atribuye un efecto protector frente al riesgo ateroesclerótico. (8)

En el consenso en el año 2007 de la sociedad norteamericana de menopausia dan aportaciones de la terapia estrogénica administrada localmente por vía

vaginal donde refieren que puede proporcionar suficientes estrógenos para revertir los cambios atróficos en los tejidos vaginales y aliviar los síntomas relacionados a la menopausia. La terapia estrogénica vaginal debe continuar por el tiempo que perduren los síntomas dolorosos. Se estima que 10 a 40% de las mujeres posmenopáusicas tienen síntomas relacionados con la atrofia vaginal. Con menos eventos adversos que los estrógenos sistémicos. La Sociedad Norteamericana de menopausia (NAMS), creó un consenso con base de evidencia a fin de evaluar la inocuidad vaginal para la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Las causas de atrofia vaginal. La vagina se compone de un epitelio íntimo escamoso estratificado una capa muscular media y una capa fibrosa exterior. Los estrógenos son un regulador principal de la fisiología vaginal. El receptor estrogénico alfa se encuentra en los tejidos cervicales de las mujeres pre y posmenopáusicas, mientras que el receptor estrogénico beta se encuentra sólo en el tejido vaginal premenopáusico. El estrógeno exógeno tiene múltiples efectos en la vagina, un mejor grosor epitelial, un pH reducido y aumento de las secreciones, después de la inducción de la menopausia la vagina se acorta y se estrecha, las paredes vaginales pueden mostrar pequeñas petequias, de color púrpura, ocasionadas por hemorragia intradérmica o submucosa, los pliegues rugosos se alisan, las glándulas sebáceas se mantienen prominentes, el incremento en las células intermedias y parabasales y una disminución sustancial en las células superficiales, en las pre menopáusicas predominan las células intermedias y superficiales; se observan pocas células parabasales. El epitelio vaginal produce glucógeno el cual se degrada en glucosa. Las especies de lactobacillus metabolizan la glucosa y producen ácido láctico. El pH aumenta a 5.0 o más a partir de un rango premenopáusico de 3.5 a 4.5. Este pH más alto la colonización de la vaginal con flora fecal. La terapia estrogénica administrada localmente por vía vaginal puede proporcionar suficientes estrógenos para revertir los cambios atróficos en los tejidos vaginales y aliviar los síntomas relacionados. La crema vaginal de estrógenos conjugados (Premarin crema vaginal) contiene 0.625 mg de estrógenos conjugados por gramo. Su eficacia se ha demostrado en estudios aleatorizados y controlados, con dosis de 0.5 a 2.0 g (liberación de 0.3 mg a 1.5 mg de estrógenos conjugados) en esquemas de una vez al día hasta dos o tres veces por semana administrados una vez por la noche durante dos semanas y a partir de entonces tres veces por semana durante 12 semanas. El tratamiento local con una crema vaginal de estrógenos comúnmente consiste en una dosis de carga de 2 a 4 g/día durante dos semanas. Después de alcanzar la respuesta terapéutica inicial, se reduce la frecuencia. El estradiol sérico, las concentraciones de hormona folículoestimulante, el grosor endometrial en el ultrasonido, la histología endometrial y la presencia de sangrado después de la administración de progesterona se han utilizado para determinar la inocuidad, más no la eficacia de la terapia estrogénica vaginal. Así mismos refieren que una

revisión de la literatura realizada por Crandall 2002, identifiqué 22 estudios aleatorizados controlados que evaluaron la terapia estrogénica vaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas o signos de atrofia vaginal. Un estudio de Cochrane mostró que la crema de estrógenos fue más eficaz que el gel en tres variables dependientes. Citología vaginal. La terapia estrogénica induce la maduración de la mucosa vaginal, al cambiar la mucosa atrófica de una población predominante en células parabasales a una población de células superficiales, con base a la evaluación citológica. Los estudios aleatorizados controlados en mujeres posmenopáusicas, aunque limitados, han demostrado que la administración de estrógenos vaginales locales a dosis bajas es eficaz y bien tolerada. (9)

Otras aportaciones por Flores N Y y cols. refieren que los estrógenos se producen principalmente en las células de la teca interna de los ovarios la conversión de colesterol a la androstenediona o testosterona, que luego pueden ser aromatzados a estrona y  $17\beta$ -estradiol (E2), respectivamente, en las células de la granulosa. Los estrógenos también se pueden producir en el cuerpo lúteo y la placenta. Fuentes no tradicionales de estrógenos E2 son las glándulas suprarrenales, los senos, tejido adiposo y el cerebro. Estas fuentes alternativas de E2 puede ser de funcional particular importancia cuando la producción de E2 a partir de los ovarios disminuye con la menopausia, como estos tejidos seguir teniendo la capacidad de producir estrógenos. (10)

En su estudio de Li, Zhou L, Gorodeski refieren que los tratamientos con concentraciones fisiológicas de  $17\beta$ -estradiol redujo la rigidez del citoesqueleto; el efecto involucrados aumento de la fosforilación de NMM-II-B filamentos sobre residuos de serina y treonina y la disminución de NMM-II-B filamntación, la abrogación de NMM-II -B-actina de la interacción, y la redistribución de la miosina de las regiones submembranarias en dominios citoplásmicos y perinuclear, las acciones combinadas de CK2 y la miosina de cadena pesada de fosfatasa puede explicar el efecto del estrógeno, el CK2 aumenta la supervivencia celular, el crecimiento y la proliferación celular, y las propiedades conocidas mitogénicas de estrógeno. (11)

Otros estudios del mismo autor Gorodeski mencionan que la privación de estrógeno en la menopausia, y la administración local con tratamiento de  $17\beta$ -estradiol aumenta y activa la secreción de Hidrogeniones ( $H^+$ ). Por último, las células de las mujeres posmenopáusicas secretan activamente  $H^+$  fisiológicamente a través de otro hidrogenión compuesto conocido como VH + la enzima -ATPasa,. Estos datos sugieren que además de la hipo-estrogenismo, otros factores del proceso de envejecimiento afectan a la capacidad de las células ectocervicales vaginal para secretar el PH ácido. (12)

Otra función importante de los estrógenos es la regulación de la permeabilidad epitelial y el control de la trasudación de fluido en los lúmenes de cuello uterino y vaginal. Gorodeski hizo un estudio experimental en las que se utilizó células epiteliales normales humanas cultivadas vaginal-ectocervicales células (hEVECs) específicamente sobre filtros, el estrógeno y el proceso de envejecimiento regula la permeabilidad epitelial. Los resultados sugieren que el estrógeno aumenta la permeabilidad por la disminución en la inducción de resistencia del espacio intercelular lateral (R LIS) y las uniones estrechas (R TJ) y la disminución de estrógenos transitoria en R LIS está mediada por la modulación de la actinmiosina celular, mientras que la disminución tardía persistente en R TJ está mediada por la degradación de ocludina. Los datos también sugieren que la sensibilización de los efectos de actinmiosina a las acciones de los estrógenos se produce enlaces a nivel distal al receptor de estrógeno. Además, los resultados sugieren que el proceso de envejecimiento afecta específicamente la R LIS través de la modulación de la actina y miosina y cito esqueleto. Los presentes resultados son importantes para comprender la regulación de estrógenos y el envejecimiento de la permeabilidad epitelial de tracto reproductivo femenino, debido a que las características de permeabilidad de las células epiteliales ectocervicales (hEVECs) que son cultivadas y están en el intervalo descrito para el epitelio vaginal-cervical, y el tratamiento de las células con estrógeno resulta cambios en la permeabilidad de la membrana que a su vez imitan los efectos estrogénicos in vivo. Los resultados de estudio de Gorodeski Lo mostraron que la permeabilidad basal fue menor en las células de las mujeres posmenopáusicas y que la modulación de estrógenos de la R TJ podría explicar en parte la línea de base y relacionadas con la edad cambios en R TJ. (13)

El ministro de salud de la secretaria de políticas regulación e Institutos en Buenos aires Argentina en el año 2011. La industria mexicana reconoce la fórmula de premarin estrógenos conjugados el cuál contiene lo siguiente: Cada gramo de crema vaginal contiene: estrógenos conjugados 0.625 mg. Aceite mineral 150 mg, monoestearato de glicerilo 70 mg, monoestearato de propilenglicol de 70 mg, espermacetti 30 mg, glicerina 30 mg, alcohol cetílico 20 mg, cera blanca 20 mg, estereato de metilo 10 mg, lauril sulfato de sodio 2.5 mg, alcohol bencílico 10 mg y c.s.p agua 1gramo. El cual destinado al uso tópico intravaginal, este medicamento tópico indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal. El ministro de salud de la secretaria para comprobar los efectos de los estrógenos conjugados tópico en la vaginitis atrófica, realizaron un estudio prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 12 semanas de duración para comparar la seguridad y eficacia de dos regímenes de crema vaginal de estrógenos conjugados entre { premarin crema vaginal de 0.5 mg( 0.3 mg de estrógenos conjugados) administrados dos veces por semana y 0.5mg( 0.3 mg EC ) administrados

cíclicamente durante 21 días y 7 días sin medicación de crema vaginal de estrógenos conjugados (premarin crema vaginal) Vs regímenes similares de placebo en el tratamiento de los síntomas moderados a severos de la atrofia vulvovaginal debido a menopausia. La fase inicial doble ciega y controlada con placebo de 12 semanas fue seguida de una fase abierta para evaluar la seguridad endometrial durante 52 semanas. El estudio distribuyó al azar a 423 mujeres posmenopáusicas sanas entre 44 y 77 años de edad (promedio de 57,8 años) quienes en la visita basal presentaban  $\leq 5\%$  de células superficiales en el frotis vaginal, un pH vaginal  $\geq 5,0$  e identificaron un síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal moderada a severa. La mayoría (92,2%) de las mujeres fueron caucásicas (n= 390); 7.8% fueron de otras razas (n=33). Todas las mujeres fueron evaluadas para mejorar mejoría en la variación media desde la visita basal hasta la semana 12 en las variables de eficacia co-primaria; síntoma muy molesto de atrofia vulvovaginal (definido como el síntoma moderado a severo identificado en la visita basal por cada mujer como el más molesto para ella); porcentaje de células superficiales vaginales y porcentaje de células parabasales vaginales; y el pH vaginal. En la fase doble ciega de 12 semanas, se observó una variación media estadísticamente significativa entre el basal y la semana 12 en el síntoma de dispareunia con ambos regímenes (0.5 g dos veces por semana y 0.5g diarios durante 21 días y 7 días sin medicación). De crema vaginal de estrógenos conjugados (premarin) crema vaginal. En comparación con el placebo semejante; también demostraron un aumento significativo en cada régimen con la crema vaginal de estrógenos conjugados en comparación con el placebo en el porcentaje de células superficiales en la semana 12 (28% y 26% respectivamente en comparación con el 3% y el 1% en los grupos de placebo semejante), una disminución estadísticamente significativa en las células parabasales (menos 61% y menos 58%, respectivamente, en comparación menos 21% y menos 7% en los grupos de placebo), una reducción media estadísticamente significativas entre la evaluación basal y la semana 12 en el pH vaginal (menos 1.62 y menos 1.57, respectivamente, versus -0,36 y -0,26 en los grupos de placebo). En este estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el pH entre premarin crema y el placebo. Se evaluó la seguridad endometrial en la semana 52 mediante biopsia endometrial en todas las mujeres asignadas al azar. En las 155 mujeres (83 en el régimen de 21/7,72 en el régimen de dos veces por semana) que completaron el periodo de 52 semanas con seguimiento completo y biopsias endometriales evaluables, no hubo informe de hiperplasia endometrial o carcinoma endometrio.(14)

Otros estudios por Alfaro refieren en el 2008 que las mujeres premenopáusicas al compararse con las mujeres posmenopáusicas con síntomas vaginales tienen disminución del flujo sanguíneo vaginal y de secreciones, hialinización de

colágeno, fragmentación de elastina y proliferación de tejido conectivo vaginal. El fluido vaginal, que es ácido antes de la menopausia, se torna más neutral, facilitando la proliferación de organismos entéricos asociados con infección de la vía urinaria. La atrofia vaginal posmenopáusica es identificada generalmente cuando hay síntomas vaginales y hallazgos de palidez, sequedad, y disminución de la rugosidad de la mucosa vaginal. Un Ph elevado en el líquido vaginal (alrededor de 6,0) y un análisis citológico de células exfoliadas de la pared vaginal conteniendo más de 20% de células parabasales, se los correlaciona con la menopausia; pero, no se ha establecido su uso en el diagnóstico de atrofia vaginal.(15)

Otros autores refieren que la menopausia espontánea o natural es consecuencia de la atresia folicular o del agotamiento folicular, de tal modo que no existen folículos ováricos que puedan responder a las gonadotropinas; por tal motivo, el ovario pierde su función cíclica, desaparece la ovulación y se termina la etapa reproductiva de la mujer. En este periodo, los niveles de estradiol son muy bajos, se produce un gran aumento de la FSH, en menor medida de la LH, de tal forma que el cociente FSH/LH se invierte y es  $> 1$ . Los valores de FSH por encima de 40 UI/L son compatibles con la interrupción completa de la función ovárica. Los estrógenos secretados por los ovarios después de la menopausia son insignificantes, sin embargo, todas las mujeres siguen teniendo concentraciones perceptibles de estradiol y estrona. La estrona es el estrógeno más importante en la posmenopausia; se produce por la conversión periférica de la androstenediona (producida en la corteza suprarrenal y en el ovario), el cual se aromatiza en estrógenos, principalmente en el tejido adiposo. Después de la menopausia, disminuye la producción total de andrógenos, sobre todo por la caída de la producción ovárica. Sin embargo, también disminuye la producción en la suprarrenal. Aún cuando en la mujer posmenopáusica se producen menos andrógenos, ellos se vuelven más activos, debido a la falta de oposición de los estrógenos. La menopausia, en general, es diagnosticada en forma retrospectiva, luego de ocurrida la amenorrea por un año, observándose adicionalmente los signos de hipoestrogenismo y, cuando fuera necesario, confirmándose con el aumento de la hormona estimulante del folículo (FSH  $> 40$  UI/L). La vejiga y la vagina son órganos muy sensibles a los estrógenos; su deficiencia produce atrofia en ambos tejidos. En la vagina, se manifiesta con adelgazamiento, sequedad, prurito, dolor y dispareunia; en la vejiga y uretra, se manifiesta por disuria, poliaquiuria, urgencia urinaria, nicturia y algunas veces incontinencia urinaria; todos estos cambios predisponen a infecciones urinarias. La atrofia vaginal es un trastorno tardío de la deficiencia de estrógenos; 33% de las pacientes sufre de atrofia sintomática a los cinco años de iniciada la menopausia (16).

Aportaciones por Castelo BC concuerdan con los anteriores autores que la menopausia femenina y el cese de la función del ovario ocasiona múltiples cambios que afectan a casi todo el organismo. Mientras que los sofocos y sudores nocturnos son los síntomas más comunes en occidente, otros pueden ser más prevalentes en otras regiones. El tracto urogenital es especialmente sensible

a la disminución de los estrógenos, y aproximadamente la mitad de las mujeres posmenopáusicas experimentará síntomas relacionados a la atrofia urogenital, afectando la función sexual y la calidad de vida. La atrofia vaginal se aprecia clínicamente 4 a 5 años después de la menopausia, y los cambios objetivos, además de quejas subjetivas, están presentes en un 25–50% de todas las mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos promueven la formación de glicógeno en el epitelio escamoso. Los lactobacilos de Döderlein, parte de la flora vaginal normal, dependen del glicógeno como fuente metabólica y convierten el glicógeno en ácido láctico, manteniendo así un pH vaginal ácido. El pH ácido permite disminuir el riesgo de infecciones. Los estrógenos también ayudan a mantener el grosor del epitelio escamoso estratificado vaginal, que le confiere su color rosado, pliegues y humedad normales. En ausencia de estrógenos, aumenta la proliferación del tejido conjuntivo, la elastina se fragmenta, y el colágeno se hialiniza. Así pues, la pérdida de la producción ovárica de estrógenos se relaciona con la atrofia vaginal, la cual es una situación progresiva; sin embargo, la respuesta vaginal a la terapia estrogénica es rápida y sostenida. La pérdida de los pliegues vaginales y el adelgazamiento del epitelio se hacen aparentes a los 2–3 años de posmenopausia, pero el inicio de este hallazgo clínico es variable. La ausencia de rugosidades se debe a la pérdida del soporte de colágeno del epitelio vaginal. La renovación del colágeno disminuye en las mujeres mayores sin terapia hormonal, y estos cambios pueden ser importantes para el prolapso vaginal. La sequedad vaginal ocurre temprano en el período posmenopáusica, y es más manifiesta en mujeres sexualmente activas en quienes se asocia a dolor con el acto sexual (dispaurenia) Las mujeres posmenopáusicas tienen un volumen estimado total de fluido vaginal de 0,0825 g por 15-min de recolección, comparado con 0,214 g en mujeres fértiles. La mayor parte del fluido vaginal en mujeres posmenopáusicas sería secretado por el epitelio vaginal. El pH vaginal en mujeres premenopáusicas es menor de 4.5 reflejo de la producción de ácido láctico por los lactobacilos vaginales. Este se eleva sobre 6 en mujeres posmenopáusicas debido a la disminución en la colonización de lactobacilos en la vagina, consecuencia de la reducción de células superficiales y por lo tanto de glicógeno, con un epitelio vaginal adelgazado. Por todo lo anterior, la vagina posmenopáusica está en riesgo de sufrir infecciones e inflamación, si bien la evidencia de aumento en la incidencia de infecciones vaginales es limitada.(17)

Un nivel de pH de 5 o más se considera coherente con atrofia vaginal esto se corrobora a través por laboratorio. Una medida cuantitativa adicional, el índice de maduración vaginal, puede utilizarse para corroborar un diagnóstico, pero se utilizan principalmente en ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia de la terapia hormonal. El índice de maduración vaginal describe las proporciones relativas de células parabasales, y las células superficiales del epitelio vaginal, y

menos o ningún células superficiales indican un bajo nivel de estrógeno ambiente.  
(18)

Aportaciones de [Mac Bridey](#) cols. refieren pH vaginal de 4,6 o más apoya el diagnóstico de atrofia vulvovaginal. Incluso al tomar estrógenos sistémicos, 10% a 20% de las mujeres todavía pueden tener síntomas residuales por lo tanto Atrofia vulvovaginal es una condición común y subregistro asociado con estrogenización disminución del tejido vaginal. Así mismo concuerdan con otros autores ya mencionados que atrofia vulvovaginal se produce en condiciones de hipoestrogenismo. En el estado premenopáusico, los niveles de estradiol fluctúan desde 10 hasta 800 pg / ml (para convertir a pmol / L, multiplicar por 3,671), dependiendo de cuando se mide durante el ciclo. En el estado posmenopáusico, los niveles de estradiol son típicamente menos de 30 pg / ml. Después de la menopausia, el estradiol circulante se deriva de estrona, que se convierte periféricamente en el tejido adiposo de androstenediona suprarrenal. Concuerdan que el epitelio vaginal es un epitelio escamoso estratificado, que hasta la menopausia es húmedo y espeso con pliegues. En la menopausia, con la disminución de los niveles de estrógeno, las adelgaza el epitelio vaginal. Menos células epiteliales como resultado menos exfoliación de las células dentro de la vagina. Como las células epiteliales exfoliar y mueren, liberan glucógeno, que se hidroliza en glucosa. Glucosa, a su vez, se descompone en ácido láctico por la acción de lactobacillus, una normal organismo comensal vaginal. Sin esta cascada, el pH en las subidas de la vagina, lo que resulta en una pérdida de lactobacilos y un sobrecrecimiento de otras bacterias, incluyendo estreptococos del grupo B, estafilococos, coliformes, y difteroides. El diagnóstico de VVA es clínico. Sin embargo, 2 pruebas se pueden utilizar para apoyar el diagnóstico: un pH vaginal y un índice de maduración vaginal (VMI). Para evaluar pH, un trozo de papel de tornasol se coloca en la pared vaginal lateral hasta humedecido. Un pH de 4,6 o mayor indica VVA, asumiendo que el paciente no tiene la vaginosis bacteriana. Las mujeres premenopáusicas sin VVA típicamente tienen un pH de 4,5 o menos. El índice de maduración vaginal es el criterio estándar para la confirmación atrofia vaginal vulvar pero generalmente no se utiliza o necesita en la práctica clínica. Esta prueba evalúa la proporción relativa de parabasales, intermedias y superficiales tipos de células epiteliales vaginales. En las mujeres premenopáusicas, mayor que 15% de células superficiales se consideraría normal, sin embargo, en las mujeres posmenopáusicas con VVA, la proporción típica sería menor que 5%. (19)

La terapia de estrógeno local es efectiva y segura para el tratamiento de la atrofia vaginal, sin embargo, las barreras al tratamiento (por ejemplo, la renuencia del paciente a hablar de esta afección, la desinformación, la comprensión incompleta

de la eficacia y seguridad de los tratamientos disponibles) dé lugar a su infrautilización. Es prudente revisar la fisiopatología, las recomendaciones actuales de tratamiento, el perfil de seguridad de las dosis bajas de estrógenos vaginales locales, y las estrategias para superar las barreras para el tratamiento eficaz de la atrofia vaginal. Por otra parte, bajo regímenes de dosis de la crema de estrógenos (0,3 mg una vez al día (CE 21 días en / 7 días de descanso) o dos veces por semana) no dio lugar a hiperplasia endometrial o carcinoma en 155 biopsias evaluadas a las 52 semanas. Los estudios mencionados y otros muestran que es probable que la dosis baja de estrógeno vaginal local plantea un riesgo mínimo para la hiperplasia endometrial y carcinoma. Por lo tanto, NAMS informa que el tratamiento con progestágenos generalmente no se necesita cuando bajas dosis de estrógeno se administra localmente para el tratamiento de la atrofia vaginal. (20)

Otras aportaciones [Robert W. Hsieh](#), [Shyamala S. Rajan](#), [Sanjay K. Sharma](#), y [Geoffrey L. Greene](#); los cuales mencionan que los Estrógenos equinos conjugados (EEC) fármacos encontrados en Premarin (EEC solos, Wyeth Pharmaceuticals, Filadelfia, PA) y Prempro (CEE + acetato de medroxiprogesterona, Wyeth Pharmaceuticals) se utilizan comúnmente para la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres posmenopáusicas. (21).

En cuanto a la eficacia de Bezadoxifeno / estrógenos conjugados en el tratamiento de los síntomas atrofia vulvar vaginal evaluó los cambios en el grado de maduración del epitelio vaginal, medida por la proporción de células superficiales, intermedio, y parabasales en un frotis vaginal. En el ensayo SMART-1, atrofia vulvar vaginal se evaluó en un subgrupo de mujeres de la población general del estudio que tenían no más de 5% de células superficiales al inicio del estudio (n = 1867). En el mes 24, Bezadoxifeno 10 mg y 20 mg / estrógenos conjugados 0,45 y 0,625 fueron asociados con un significativo aumentar en las células superficiales en comparación con placebo ( $P < 0,001$  para Bezadoxifeno 10 mg / estrógenos conjugados 0,45 y 0,625,  $P < 0,01$  para Bezadoxifeno 20 mg / estrógenos conjugados 0,625 mg). Hubo un aumento significativo en las células intermedias y una disminución significativa en las células parabasales con Bezadoxifeno 10 y 20 mg / CE y 0,45 mg 0,625 en comparación con placebo (22).

Se realizo un estudio por Bachman en el que se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis baja Crema de estrógenos 0,3 mg (equivalente a Premarin Vaginal Cream 0,5 g) para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal administrada utilizando dos regímenes de dosificación: El régimen de etiquetado (una vez al día, 21 días / 7 días de descanso) y un régimen intermitente (dos veces semanal). La eficacia de cada dosis bajas de régimen, se comparó con un régimen de placebo durante 12

semanas, y de endometrio Ambos regímenes demostraron la seguridad endometrial y eficacia sostenida durante 1 año de terapia. (23)

Peter Schmidt concuerda que los progestágenos generalmente no se indican cuando los estrógenos conjugados se administran localmente a dosis baja para la atrofia vaginal, aunque los ensayos hasta la fecha han sido limitados a sólo 1 año. (24)

La sociedad norteamericana de la menopausia concurre con la utilidad del fármaco y determina que los estrógenos equinos es el tratamiento más eficaz para la atrofia moderada a grave los síntomas de atrofia vulvar y vaginal, estos tienen aprobación de la agencia reguladora para el tratamiento de estos síntomas vaginales. Las dosis más bajas que las usadas anteriormente, y menos frecuentes administración, a menudo produce resultados satisfactorios. (25)

Hablemos de otras causas externas sobre la interrupción de los estrógenos ováricos y la producción en las mujeres premenopáusicas incluyen la radiación la terapia, la quimioterapia, enfermedades inmunológicas,; además, disminución en los niveles de estrógeno después del parto, la lactancia materna, la ooforectomía, y medicamento androgénicos utilizados para disminuir los niveles de estrógeno en las mujeres con endometriosis todo esto causa atrofia vaginal. (26)

El impacto en la calidad de vida y existió una mayor proporción en las mujeres de Finlandia y Suecia a diferencia del Reino Unido, los Estados Unidos y Canadá con un 60 y 50% respectivamente con cérvix con atrofia(27)

Por otra parte La terapia con estrógenos vaginales en dosis bajas a nivel local, en forma de crema de estrógenos vaginales, ha demostrado que reducir la dispareunia, restaura el pH vaginal y restaurar las células parabasales a superficiales en la citología vaginal. (28)

Podemos decir que la vaginitis atrófica es comúnmente reportada en los resultados de la prueba de Papanicolaou como lesiones de malignidad intraepiteliales, pero los criterios interpretativos coincidir con cambios atróficos y otras entidades, lo que dificulta la concordancia entre los observadores. Regularmente los citotecnólogos son más propensos a confundirlo y etiquetarlo como lesión intraepitelial. En degeneración parabasal células, pseudoparaqueratosis y fondo necrótico son asociados con la vaginitis atrófica ( $P = 0,01$ ) en Papanicolaou. Así como abundantes neutrófilos con una correlación significativa de  $p=0,01$  por lo que la mayor parte de los resultados para lesión intraepitelial o malignidad deben realizarse con minuciosidad. (29)

Las probabilidades de que un frotis atrófico se reducen significativamente para las mujeres posmenopáusicas que utilizan un régimen de cinco noches de estrógeno vaginal antes de la prueba de Papanicolaou.(30)

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La terapia estrogénica induce la maduración de la mucosa vaginal, al cambiar la mucosa atrófica de una población predominante en células parabasales a una población de células superficiales, con base a la evaluación citológica, Hay poco estudios efectuados que evalúen exclusivamente el efecto tópico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia. Derivado de lo anterior nos surge la siguiente pregunta a investigar.

¿Cuál es el efecto tópico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en posmenopáusicas?

## **OBJETIVO**

### **Objetivo General**

Evaluar el efecto tópico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en posmenopáusicas

### **Objetivos Específicos**

- 1.- Evaluar la influencia que puede tener de edad, escolaridad y tabaquismo a la presencia de los cambios en las células parabasales del cérvix en posmenopáusicas.
- 2.- Analizar la asociación de la edad escolaridad, lugar de residencia, inicio de vida sexual, activa, edad del primer embarazo, infección por VPH, número de embarazos, número de partos, número de cesarea, número de abortos, fecha de ultima regla, dispaurenia, parejas sexuales, tabaquismo, inmunodeficiencia adquirida o congénita, tiempo de citología previa a la primera colposcopia, reporte citológico inicial, reporte colposcópico, dosis de estrógenos equinos conjugados, y el reporte citológico posterior, a los cambios en las células parabasales del cérvix en posmenopáusicas.
- 3.- Evaluar los reportes citológicos previos, tiempo de la toma a la presencia de falsos positivos en el reporte colposcópico en posmenopáusicas.-
- 4.-Evaluar el efecto del uso de estrógenos conjugados equinos tópicos en reportes de cérvix con atrofia. En posmenopáusicas.

## **HIPOTESIS**

**Hipótesis alterna H1.** La aplicación de estrógenos equinos conjugados, regenera a nivel del epitelio del cérvix las célulasparabasaes en posmenopáusicas.

**Hipótesis Nula Ho.** La aplicación de estrógenos equinos conjugados, no ocasiona cambios a nivel del epitelio del cérvix las célulasparabasaes en posmenopáusicas.

## MATERIAL Y METODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO: Cuasi- experimental

**Población y muestra:** Pacientes mayores de 40 años posmenopáusicas que tengan reporte de citologías alteradas con diagnóstico cáncer cervicouterino en unidad médica; las cuales fueron enviadas a clínica de displasias del Hospital General Regional de Orizaba, Ver. No.1. Tomando como base la prevalencia 10% de cáncer cervicouterino reportado por Sánchez Barriga. Del 2 de enero al 30 de Agosto del 2013. Lugar: En el servicio de clínica de displasia del Hospital Regional de Orizaba Ver.

La muestra se calculará mediante la siguiente fórmula:

$$N = Z^2(PQ) / D^2$$

Donde:

$$Z = 1.96$$

P= Prevalencia

Q= Diferencia de la unidad

D 0.05 (valor de P).

$$N = (1.96)^2(0.10)(.90) / 0.05^2$$

N= 138 tamaño de la muestra.

Será mediante un tipo muestreo no probabilístico a conveniencia.

**Criterios inclusión** en mujeres mayores de 40 años, que tengan 1 año de retraso menstrual y enviadas con reporte de citología anormal

**Criterios de exclusión:** con reporte de ooforectomía, TRH uso de danazol, reporte de cáncer cervicouterino insitu e invasor

**Criterios de eliminación:** aquellas que no se aplican en forma correcta la cantidad de premarin y las que abandone el estudio.

Variable independiente: Uso estrógenos equinos conjugados

Variable dependiente. Cambios cervicales.

### CATEGORIZACION Y OPERACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA MEDICION	INDICAD ORES
Edad	Número de años que tiene una persona desde el nacimiento a la muerte	Será de acuerdo al número de años que tenga al momento del estudio	numérica	continua	3.-50 y * 2.-45-49 1.-40-44 años
Escolaridad	Grado de estudio que tiene un individuo	Se tomara en cuenta el último grado académico en el momento del estudio.	Cualitativa	Nominal	1.- Analfabeta 2.- Primaria 3.- Secundaria 4.- Bachillerato 5.- Técnico 6.- Profesional
Lugar de residencia	Lugar en donde radica un individuo	Será el lugar de residencia que tiene el paciente en el momento del estudio	Cualitativa	Nominal	1.- Orizaba 2.- Córdoba 3.-

					Tuxtepec 4.Coazacoalcos 5.-Minatitlan 6.Cosamaloapan 7.-otros
Inicio de vida sexual activa	Etapas de inicio de la primera relación sexual coital	Serán los años cumplidos que tiene individuo en el momento del estudio	Numérica	continua	1.-10-14 años 2.-15-19 años 3.-20-24 años 4.-25-29 años 5.-30-34 años 6.-35- 39 años 7.-40 y mas
Edad del primer embarazo	Edad que se da el primer embarazo	Será la edad que tuvo su primer embarazo reportado en el momento del estudio	Numérica	Discreta.	1.-10-14 años 2.-15-19 años 3.-20-24 años 4.-25-29 años 5.-30-34 años 6.-35- 39 años
Infección por VPH	Infección viral que se transmite a través del contacto sexual.	Será la presencia de virus del papiloma humano.	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No

#### CATEGORIZACION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA MEDICION	INDICADORES
----------	-----------------------	------------------------	------------------	-----------------	-------------

			<b>E</b>	<b>N</b>	
Número de embarazos	Numero de embarazos que ha tenido durante toda su vida una mujer	Será de acuerdo al número de embarazos en el momento del estudio	Numérica	continua	1.- 1-2 embarazos 2.-3-4 embarazos 3.-5 y mas.
Número de partos	Número de partos que ha tenido durante toda su vida una mujer	Será de acuerdo al número de partos en el momento del estudio	Numérica	continua	1.- 1-2 partos 2.-3-4 partos 3.-5 y partos
número de cesárea	Número de cesárea que ha tenido durante toda su vida una mujer	Será de acuerdo al número de Cesárea en el momento del estudio	Numérica	continua	1.- 1 2.- 2 3.- 3
número de abortos	Número de cesárea que ha tenido durante toda su vida una mujer	Será de acuerdo al número de Cesárea en el momento del estudio	Numérica	continua	1.- 1 2.- 2 3.- 3
Fecha de ultima menstruación	Fase del ciclo sexual de la mujer en el que se produce la eliminación por la vagina secreción sanguínea producto del descamación endometrial	Será la fecha de la ultima menstruación que presentó la paciente en el momento de estudio	Numérica	continua	1.- menos de un año 2.- 1 año 3.- 2 años 4.- 3 años 5.- 4 años 6.- 5 años y mas
Dispaurenia.	Coito doloroso al principio, durante al final del mismo.	Sera de acuerdo al dolor referido en el coito	Cualitativa	Nominal	1.-Si 2.- No

## CATEGORIZACION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA MEDICION	INDICADORES
Número de parejas sexuales	Parejas sexuales que ha tenido la mujer durante toda su vida	Número de Compañero sexuales que ha tenido hasta el momento del estudio	Numérica	discreta	1.- Una 2.- Dos 3.- Tres 4.- Cuatro 5.- Cinco y más
Tabaquismo	Adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina; la acción de dicha sustancia acaba condicionando el abuso de su consumo	Será aquella mujer que sea adicta al tabaco previo y durante el estudio	Cualitativa	Nominal	1.-Si 2.- No
Inmunodeficiencia congénita o adquirida.	Un estado patológico en el que el sistema inmune no cumple con el papel de protección que le corresponde dejando al organismo vulnerable a la infección.	Sera aquellas mujeres que presente estado inmunológico deprimido comprobado en el momento del estudio	Cualitativa	Nominal	1.- Si 2.- No
Tiempo de citología previa y primera colposcopia	Duración entre un acontecimiento y otro de efectuar la citología previa y la primera colposcopia	Tiempo transcurrido de una citología previa en el momento del estudio	Numérica	discreta	1.-menos de 3 meses 2.- 3 –a 6 meses 3.- 6 a 12 meses 4.- más de 1 año-

## CATEGORIZACION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA MEDICION	INDICADORES
Reporte citológico inicial	Es una prueba en la que se analizan células mediante un estudio anatómico patológico. También se conoce con el nombre de prueba de Papanicolaou.	será de acuerdo al reporte de su citología con al cual fue enviada al servicio en el momento del estudio	Cualitativa	Ordinal	1. Normal 2. negativo con proceso inf. 3. displasia leve nic I 4. displasia moderada nic II 5. displasia severa nic III 6.-cáncer insitu 7. microinvasor 8.- invasor 9.- adenocarcinoma 10. maligno no especificado
Reporte colposcópico	Reporte del Examen visual especializado del cérvix,	Se tomara cuenta el reporte colposcópico En el momento del estudio.	Cualitativa	Ordinal	1. Sin alteraciones 2. inflamatorias 3. inespecíficas 4.- VPH 5.- NIC
Dosis aplicadas de estrógenos equinos conjugados	Estrógenos equinos conjugados tópicos de 0.625 mg.	Se tomara en cuenta los días posteriores a la aplicación del premarin.	Cualitativa	Ordinal	1.- Primer día 2.- Segundo día 3.- tercer día.
Reporte citológico posterior	Son los cambios de células parabasales cervicales a superficiales	se tomara en cuenta los cambios a nivel citológico posterior al uso del premarin	Cualitativa	Ordinal	1. Normal 2. negativo con proceso inf. 3. displasia leve nic I 4. displasia moderada nic II 5. displasia severa nic III 6.-cáncer insitu 7. microinvasor 8.- invasor 9.- adenocarcinoma 10. maligno

### PROCEDIMIENTO

Previo diseño de un instrumento de recolección de datos, registro del protocolo ante el comité de ética e investigación y autorización del proyecto, se recabarán datos de mujeres mayores de 40 años posmenopáusicas enviadas de su unidad médica con reporte de citologías alteradas y diagnóstico cáncer cervicouterino por citología a clínica de displasias del Hospital General Regional de Orizaba, Ver. Se procederá a recabarán las siguientes variables de estudio: Edad, escolaridad, lugar de residencia, Inicio de vida sexual activa, edad del primer embarazo, número de embarazos, número de partos, número de cesárea, número de abortos, fecha de última menstruación, presencia de dispareunia, número de parejas sexuales, tabaquismo, infección del virus del papiloma humano, inmunodeficiencia congénita o adquirida, tiempo de citología previa, reporte citológico inicial, Posteriormente se procederá a efectuar estudio colposcópico y en aquellas donde se descarte cáncer cervicouterino, se les solicitará previa hoja de consentimiento informado autorizado por las pacientes, la administración de estrógenos equinos conjugados tópicos cervicovaginal de 0.625 mg durante 72 horas, citándolas al término de la aplicación a una nueva colposcopia y valorar si se presenta cambios en las células parabasales cervicales.

Como es un tipo de diseño cuasi-experimental el presente estudio tendrá dos grupos: Un grupo experimental (1) al cual se le aplicará los estrógenos conjugados (crema) posterior a una citología alterada pero sin reporte de lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG), y cáncer insitu en colposcopia que reporte atrofia, y se compara con el grupo control (2) pacientes con citología alterada pero sin reporte de LIEAG y cáncer insitu en colposcopia con atrofia sin colocación de estrógenos conjugados.

Una vez recabada la muestra se efectuará el siguiente análisis estadístico:

Análisis estadístico Estadística descriptiva e inferencial,  $X^2$  para diferencia, error del 5 % y confianza del 95%,s. Los datos se analizarán en el paquete estadístico SPSS versión 21.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS APLICABLES AL ESTUDIO:**

Este estudio se ajusto a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud; en materia de experimentación con seres humanos, así como en la declaración de Núremberg emitida en 1947, en el tribunal internacional del mismo nombre a través de la cual se establecen las condiciones éticas para la práctica de la investigación en seres humanos. Esta declaración fue reformada en 1964 durante la Asamblea Mundial de Helsinki y actualizada por la misma Asamblea en 1975, 1983, 1989, 1996 y 2000, en Tokio, Venecia, Hong Kong, Somerset y Edimburgo, respectivamente.

## **CONSIDERACIONES DE LAS NORMAS ÉTICAS E INSTRUCTIVOINSTITUCIONALES.**

El presente proyecto de investigación se ajusto a las normas e instructivos internacionales en materia de investigación científica y será autorizado por el comité de investigación local.

## RECURSOS

Humanos

Un Investigador

Un asesor metodológico y estadístico:

125 pacientes

Materiales

- Un escritorio
- 30 artículos
- Un equipo de cómputo
- Programas de internet
- Un cañón
- Una copiadora/impresora
- 20 Bolígrafos
- Una memoria flash 2.0, 2 MB
- 10 lápices
- 2 engrapadoras
- 10Fólder
- 2000 hojas blancas.
- \$3000,00 pasajes y comidas.

Financieros:

Los propios del investigador.



## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

### EFECTO TÓPICO DE LOS ESTRÓGENOS EQUINOS CONJUGADOS EN LAS CÉLULAS PARABASALES DEL CÉRVIX CON ATROFIA

#### EN UN GRUPO DE POSMENOPAUSICAS



Universidad Veracruzana

M / A	Programación Año 2013						Actividad	Avances de la programación año 2014	
	M	A	M	J	J	A		S	E
x	x	x	x	x			Elaboración del protocolo		
					x		Autorización del protocolo		
					x		Recolección de datos de la información		
					x	x	Análisis de la interpretación de resultados		
							Presentación de resultados	X	X

### RESULTADOS

En el presente estudio se evaluó reportes citológicos y colposcópicos iniciales y posterior a la administración de estrógenos conjugados.

Los reportes citológicos iniciales; de acuerdo a la edad fueron, en el grupo de 40-44 años hubo 4 (2.9%); negativo a cáncer ninguno, negativo con proceso inflamatorio hubo 1 (2.1%), NICI con 1 (2.6%). NICII con 2 (6.5%) NICIII 0 (0%), NICIII con cáncer insitu (0) 0.0%. Correspondiendo a la edad 45 -49 años hubo 4 (29.7%); negativo a cáncer con 1 (2.4%), negativo con proceso inflamatorio hubo 20 (48.8%), NICI con 11 (26.8 %), NICII con 5 (12.2%), NICIII hubo 4 (9.8%) NICIII con cáncer insitu con 41 (29.7%). En lo que respecta a 50 y mas años. 93(67.4%); Negativo a cáncer 3.2%( 3), negativo con proceso inflamatorio hubo 26 (28 %), NICI hubo 26 (28 %), NICII con 24 (25.8 %), NICIII con 10 (10.8%) NICIII con cáncer insitu hubo 4 (4.3 %).; al asociar la edad a la presencia de alteraciones se obtuvo una P de 0. 437.

Referente al inicio de vida sexual activa de 10 – 14 años y el reporte citológico; fue negativo a cáncer 0% (0), negativo con proceso inflamatorio 0 de (0%), NICI 0 de (0%), NICII hubo 1 (0.7%), NICIII con 0 (0%), NICIII con cáncer insitu con 0 de (0%). Quien la inicio a los 15-19 años. Fueron 112 (81.2%); negativo a cáncer numero 3 (2.2%), negativo con proceso inflamatorio fueron 32( 23.2 %), NICI hubo 34 (24.6%) , NICII fueron 36 (18.8%), NICIII con 13 (9.4%), NICIII con cáncer insitu hubo 4 (2.9%). En el intervalo de 20-24 años. hubo 25 (18.1%); negativo a cáncer con 4 (2.9%) negativo con proceso inflamatorio hubo 47 (34.2 %), NICI con 38 (27.5%), NICII hubo 31 (22.5 %), NICIII fueron 14 (10.1%), NICIII con cáncer insitu con 4 (2.9%); al asociar la edad de inicio de vida sexual a la presencia de alteraciones en la citología, se obtuvo una P 0.192.

Al relacionar edad del primer embarazo con el reporte citológico inicial de las mujeres con atrofia cervical, se encontró en edad de 15- 19 años. a 93 (67.4%); negativo a cáncer con 4 (2.9%) negativo con proceso inflamatorio hubo 28 (20.3%), NICI fueron 27 (19.6 %), NICII con 22 (15.9 %), NICIII hubo 10 (7.2%), NICIII con cáncer insitu 1.4% ( 2). En edad de 20-24 años fueron 44(31.9%); negativo a cáncer con 0 de (0%), negativo con proceso inflamatorio tuvieron 18 (13 %) , NICI 11 (8%) , NICII con 9 (6.5 %), NICIII con 4 (2.9%), NICIII con cáncer insitu 2 (1.4%). En edad de 25 – 29 años Total solo 1 (0.7%) y fue con reporte de negativo con proceso inflamatorio; al buscar asociar edad del primer embarazo a reporte citológico se obtuvo una P de 0.826.

Al asociar la presencia del virus del papiloma humano en relación al reporte citológico inicial, de 56 (40.6%); quienes si tenían VPH, pero negativo a cáncer con 1 (0.7 %) negativo con proceso inflamatorio hubo 23 (16.7 %), NICI hubo 11(

8%), NICII con 18 (13 %) , NICIII hubo 2 ( 1.4%), NICIII con cáncer insitu fue 1 (0.7%). Quienes no lo tenían fueron 82 (59.4%); VPH. Negativo a cáncer hubo 3 (2.2%), negativo con proceso inflamatorio 24 (17.4%), NICI 27 (19.6%), NICII 13 (9.4%) , NICIII fueron 12 (8.7%), NICIII con cáncer insitu con 3 (2.2%); al relacionar VPH a reporte citológico se obtuvo una **P de 0.032**.

De igual forma se evaluó la presencia de dispareunia con el reporte citológico inicial; encontrando reporte negativo a cáncer 2.9% (4) negativo con proceso inflamatorio 47 (34.1 %), NICI 38 (27.5%) , NICII con 31 (22.5 %) , NICIII hubo 14 (10.1%) , NICIII con cáncer insitu fueron 4 (2.9%).

Posteriormente al evaluar la respuesta a la administración de dosis de estrógenos de equinos conjugados; se encontró en el reporte citológico de las 138, quienes recibieron una dosis diaria durante tres días; se observó una regeneración de las células parabasales a células superficiales fueron 125 (90.7%), negativo con proceso inflamatorio con 13 (9.4%) estas últimos casos no valorable por presentar proceso infeccioso; al asociar la administración de estrógenos a los cambios citológicos posteriores se encontró una **P de 0.000**.

Así mismo se comparó la edad con el reporte colposcópico en 93 (67.4%); en el grupo de 40-44 años se encontró sin alteraciones con 4 (2.9%), inflamatoria ninguno (0%). Total 4 (2.9%). En el grupo de 45-49 años sin alteración 29.7% (41), inflamatoria 0% (0).total 29.7% (41). De 50 y más años sin alteración 66.7% (92), inflamatoria 0.7% (1); asociando edad a reporte colposcópico se obtuvo una P de 0.784

En el caso de inicio de vida sexual activa con el reporte colposcópico en la escala de 10-14 años hubo 1( 0.7%) y no presentas alguna alteración. En el grupo de 15-19 años fueron 112(81.2%); sin alteración 80.4%(111), inflamatoria 0.7% (1). En edad de 20-24 años hubo 25 (18.1%) y fue sin ninguna alteración; al asociar esta variable al reporte de la colposcopia se obtuvo una P de 0.890.

Respecto a la edad del primer embarazo con el reporte colposcópico en la escala de 15-19 años hubo 93 (67.4%); sin alteración 66.7 % (92), inflamatoria 0.7% (1). En edad de 20-24 años.hubo 44(31.9%); sin alteración 31.9% (44), inflamatoria 0% (0), En grupo edad de 25- 29 años solo hubo 1( 0.7%) y no presentó ninguna alteración; al asociarlo a reporte colposcópico se obtuvo una P de 0.784.

Referente a la infección del virus del papiloma humano con el reporte colposcópico. De 56(40.6%) que tenían VPH pero sin alteración hubo 39.9% (55), Inflamatoria 0.7% (1). Y quienes no tenían VPH y de igual forma no reportaron ninguna alteración 59.5%( 82), reacción inflamatoria 0% (0); al asociar se obtuvo una P de 0.225

Al relacionar la edad con el reporte citológico posterior a administrar estrógenos equinos conjugados encontramos, en el intervalo de 40- 44 años de 4( 2.9%); regeneración de células parabasales a superficiales 2.9% (4) negativo con proceso inflamatorio 0% (0). En edad de 45-49 años de 41 ( 29.7%); hubo con regeneración de células parabasales a superficiales 21.7% (30) negativo con proceso inflamatorio 8% (11). En la edad de 50 y más años de 93(67.4%), reportó regeneración de células parabasales a superficiales 65.9% (91) negativo con proceso inflamatorio 1.4% (2); se obtuvo una **P de 0.000**.

Al evaluar la asociación del hábito del tabaquismo al reporte posterior a la administración de estrógenos; se encontró que quienes si lo tenían que fueron 45(32.6%), se encontró con reporte de regeneración de células parabasales a superficiales 33.6% (42) negativo con proceso inflamatorio 23.1% (3). En quienes no lo tenían de un total de 93(67.2%), se reportó con regeneración de células parabasales a superficiales 60.1% (83) negativo con proceso inflamatorio 7.2% (10).

Evaluando el inicio de vida sexual activa con el reporte posterior a la administración de estrógenos equinos conjugados, solo hubo 1 paciente (0.7%) en el intervalo de 10-14 años, con reporte de regeneración de células parabasales a superficiales 0.7% (1), En el intervalo de edad de 15-19 años de 112(81.2%) se encontró con regeneración de células parabasales a superficiales 76.8% (106) negativo con proceso inflamatorio 4.3% (6). En la edad de 20-24 años hubo 25(18.1%), encontrando reporte de regeneración de células parabasales a superficiales 13% (18) negativo con proceso inflamatorio 5.1% (7); al asociar la edad de inicio de vida sexual al reporte posterior citológico después de la administración de estrógenos se obtuvo una P de **0.002**.

En lo que se refiere a edad del primer embarazo con el reporte posterior a la administración de estrógenos equinos. En la edad de 15 a 19 años hubo 93 (67,4%), se encontró regeneración de células parabasales a superficiales con 87 (63%) negativo con proceso inflamatorio fueron 6 (4.3%). En edad de 20-24 años hubo 44 (31,9%), se reportó con regeneración de células parabasales a superficiales hubo 87 (63%) negativo con proceso inflamatorio con 6 (4.3%). En grupo de edad de 25-29 años., solo hubo 1 (0.7%) y reporto negativo con proceso inflamatorio; al buscar la asociación de edad del primer embarazo al reporte posterior se encontró una P de **0.003**

Al buscar la relación que existe entre el virus del papiloma humano y el reporte posterior a la administración de estrógenos equinos conjugados, se encontró que de 56(40.6% que tenían presencia de VPH; hubo con regeneración de células parabasales a superficiales 31.9% (44) negativo con proceso inflamatorio 8.7% (12). Totalidad 40.6% (56). En quienes no había presencia de VPH que fueron

82(59.4%; se reportó con regeneración de células parabasales a superficiales 58.7% (81) negativo con proceso inflamatorio 0.7% (7); al buscar la asociación se obtuvo una P de **0.000**

Cuadro I. Edad que tienen las mujeres postmenopausicas con atrofia en las células parabasales

	Edad	No.	%. P	Media	mediana	Moda	mínimo	máximo	X <sup>2</sup>
	40-44	4	2.9						
	45-49	41	29.7						
	50 y <sup>+</sup>	93	67.4						
				45	50	40	40	86	86.913
0.000									
	<b>Total.</b>	<b>138</b>	<b>100%</b>						

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

**Cuadro II.**

**Relación conforme escolaridad y lugar de residencia en mujeres postmenopáusicas con atrofia células parabasales.**

---

<b>Escolaridad</b>	<b>No.</b>	<b>%.</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>valor de P</b>
<b>Analfabeta</b>	2	1.5		
<b>Primaria</b>	34	24.6		
<b>Secundaria</b>	61	44.2		
<b>Bachillerato</b>	30	21.7		
<b>Técnico</b>	6	4.4		
<b>Profesionista</b>	5	3.6		
			<b>116.00</b>	<b>0.000</b>
<b>Lugar de residencia</b>				
<b>Orizaba</b>	27	19.6		
<b>Córdoba</b>	8	5.8		
<b>Cosamaloapan</b>	3	2.2		
<b>Otros</b>	100	72.5		
			<b>175.1</b>	<b>0.000</b>
<b>Total.</b>	<b>138</b>	<b>100%</b>		

---

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

Cuadro II. Relación al tabaquismo, virus del papiloma humano y dispaurenia en mujeres postmenopausicas con atrofia en las células parabasales

<b>Tabaquismo</b>	<b>No.</b>	<b>%.</b>	<b>X<sup>2</sup></b>	<b>P</b>
<b>Fumador</b>	45	32.6		
<b>No fumador</b>	93	67.4		
			<b>16.696</b>	<b>0.000</b>
<b>VPH</b>				
<b>Con VPH</b>	56	40.6		
<b>Sin VPH</b>	82	59.4		
			<b>4.899</b>	<b>0.027</b>
<b>Dispaurenia</b>				
<b>Con dispaurenia</b>	138	100		
<b>Total.</b>	138	100%		

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

Cuadro IV. Relación inicio de vida sexual activa y edad del primer embarazo en mujeres postmenopáusicas con atrofia en las células parabasales

Edad	No.	%.	X <sup>2</sup>	P
15-19	93	67.4		
20-24	44	31.9		
25-29	1	0.7		
			92.130	0.000
<b>Vida sexual activa</b>				
10-14	1	0.7		
15-19	112	81.2		
20-24	25	18.1		
			148.304	0.000
<b>Total.</b>	<b>138</b>	<b>100%</b>		

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

Cuadro V. Relación número de embarazos, partos cesarías en mujeres con atrofia en las células parabasales

Embarazos	No.	%	X <sup>2</sup>	P
1-2	25	18.1		
3-4	62	44.9		
5 y +	51	37.0		
			15.696	0.000
<b>Partos</b>				
0	13	9.4		
1-2	39	28.3		
3-4	49	35.5		
5 y +	37	26.8		
			20.261	0.000
<b>Cesarías</b>				
0	75	54.3		
1	48	34.8		
2	13	9.4		
3	2	1.4		
			98.841	0.000
<b>Total.</b>	138	100%		

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

Cuadro V I. Relación abortos y fecha de última menstruación tienen las mujeres con atrofia en las células parabasales

Abortos	No.	%.	X <sup>2</sup>	P
0	73	52.9		
1	55	39.9		
2	9	6.5		
3	1	0.7		
			106. 522	0.000
<b>F.U.M</b>				
Menor 1 año	6	4.3		
Un año	7	5.1		
Dos años	24	17.4		
Tres años	9	6.5		
Cuatro años	14	10.1		
Cinco y +	78	56.5		
			167. 304	0.000
<b>Total.</b>	138	100%		

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

Cuadro VII. Relación del número de parejas e inmunodeficiencia adquirida en mujeres con atrofia en las células parabasales

Número de parejas	No.	%	X <sup>2</sup>	P
1	73	52.9		
2	47	34.1		
3	16	11.6		
4	2	1.4		
			88 .029	0.000
<b>Inmunodeficiencia</b>				
Presente	4	2.9		
Ausente	134	97.1		
			122.464	0.000
<b>Total.</b>	138	100%		

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

Cuadro VIII. Relación al tiempo de citología previa que transcurre a la primera colposcopia y reporte citológico inicial que se registró en mujeres con atrofia en las células parabasales

Tiempo de citología P	No.	%	$\chi^2$	
Previa que transcurre				
A la primera colposcopia				
Menos de tres meses	113	81.9		
Tres a seis meses	21	15.2		
Siete a doce meses	4	2.9		
			152.467	0.000
Reporte citológico inicial				
Normal	4	2.9		
Negativo con proceso				
Inflamatorio	47	34.1		
NIC I	38	27.5		
NICII	31	22.5		
NICIII	14	10.1		
NICI con cáncer				
In situ	4	2.9		
			72.522	0.000
<b>Total.</b>	<b>138</b>	<b>100%</b>		

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

Cuadro IX Relación a la dosis de estrógenos equinos conjugados administrados a mujeres y reporte posterior administración estrógenos equinos conjugados a mujeres con atrofia en las células parabasales

Dosis de estrógenos	No.	%	X <sup>2</sup>
<b>P</b>			
Equinos administrados			
Una dosis diaria			
Por tres días.	18	13.0	
Tres dosis diarias			
Por tres días	120	87.0	
			75.391
0.000			
Reporte posterior			
Administración			
Estrógenos equinos			
Conjugados.			
Negativo a cáncer con			
Regeneración	125	90.8	
Negativo con proceso			
Inflamatorio	13	9.4	
			90.899
0.000			
<b>Total.</b>	<b>138</b>	<b>100%</b>	

Fuente: Expediente clínico del servicio de displasias del Hospital General Regional Orizaba, Ver.

## DISCUSION Y ANALISIS

En el presente estudio fue evaluar el efecto tóxico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en posmenopáusicas

De acuerdo al programa sectorial del 2007-2012 para la toma de decisiones y la estandarización junto con las acciones nacionales, de la atención integral del climaterio y la menopausia, en esta etapa se presenta pérdida folicular ovárica, que ocurre aproximadamente a los 49 años en la mujer mexicana. En la capa basal externa se encuentran células parabasales las cuales son encargadas de la renovación epitelial, durante la menopausia se presentan cambios atróficos por lo que debemos hacer una diferenciación para no confundir con células malignas derivado es estas aportaciones concordamos en nuestro estudio correspondiendo a la edad 45 -49 años negativo a cáncer así mismo negativo con proceso inflamatorio<sup>(1)</sup>

Concordamos con Siegel R, Naishadham D, Jernal ya que encontramos con cáncer insitu 29.7% en mujeres de 50 años de edad, los autores argumentan que en Florida las tasas de incidencia de cáncer cervicouterino en estados unidos fueron similares para las mujeres cubanas, pero tuvo una incidencia mayor del 50% para mujeres Mexicanas, y de Puerto Rico de ascendencia latina<sup>(4)</sup>

Las mujeres de estudio iniciaron vida sexual activa a los 10 a los 14 años. Entre mas joven es la poblacion femenina de 15 a 19 y de 20-24 años disminuye el cancer cervicouterino se observó el 2.9 % Concordamos con Palacio L. S, Lazcano E. Allen B, Hernández M. los cuales estudiaron Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México siendo la región centro las tasas estandarizadas de cáncer cervical mas bajas en el año 2006.<sup>(5)</sup>

Consideramos que en nuestro estudio es relevante no encontramos otros estudios que estén relacionados a la edad del primer embarazo con el reporte citológico inicial de las mujeres con atrofia cervical en la escala de 15- 19, 20-24 y de 25 a 29 años en nuestro estudio es negativo a cáncer, pero presentaron NICI 19.6 % , NICII , NICIII , NICIII con cáncer insitu.

Es importante recordar que la presencia del virus del papiloma humano se considera como un factor de riesgo para la presencia de cáncer cervicouterino, pero discordamos porque encontramos muy bajo NICIII con cáncer insitu 0.7% Y quienes no tenían virus del papiloma humano se presentó NICIII con cáncer insitu 2.2% con valor de  $P= 0.032$ .

Concordamos con el Consenso de 2007 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia en cuanto a la valoración de la administración de dosis de estrógenos de equinos conjugados con el reporte citológico posterior a la administración de los mismos<sup>(9)</sup> y con Carneiro M, G, Proyecto de Prospecto Premarin CV Estrógenos conjugados. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Buenos Aires. 2011<sup>(14)</sup> <sup>(22)</sup><sup>(25)</sup> Una dosis diaria durante tres días se presentó regeneración de las células parabasales a células superficiales 90.7%, por lo tanto la administración de estrógenos vaginales locales a dosis bajas es eficaz y bien tolerada con valor de  $P= 0.000$ .

En cuanto a la dispareunia con reporte citológico inicial se presentó negativo al cáncer con proceso inflamatorio, mejorando posterior a la administración de estrógenos equinos

Concordamos con Goldstein I .quien argumenta que la terapia con estrógenos vaginales en dosis bajas a nivel local, en forma de crema de estrógenos vaginales, ha demostrado que reducir la dispareunia, restaura el pH vaginal y restaurar las células parabasales a superficiales en la citología vaginal.<sup>(28)</sup>

En todas las edades se presentó regeneración de células parabasales a superficiales con significancia estadística con  $P < 0.05$ .

Así mismo posterior a la administración de estrógenos equinos conjugados en las pacientes se descartó la presencia de cáncer cervicouterino.

## **CONCLUSIONES Y ALTERNATIVAS DE SOLUCION.**

Podemos decir que la vaginitis atrófica es comúnmente reportada en los resultados de la prueba de Papanicolaou como lesiones de malignidad intraepiteliales, pero los criterios interpretativos coinciden con cambios atróficos y otras entidades, lo que dificulta la concordancia entre los observadores.

Regularmente los citotécnicos son más propensos a confundirlo y etiquetarlo como una lesión intraepitelial, degeneración parabasal células, pseudoparaqueratosis y fondo necrótico son asociados con la vaginitis atrófica en Papanicolaou. Por lo que la mayor parte de los resultados para lesión intraepitelial o malignidad deben realizarse con minuciosidad.

Las probabilidades de que un frotis atrófico se reduce significativamente para las mujeres posmenopáusicas que utilizan estrógeno vaginal antes de la prueba de Papanicolaou. Por lo tanto confirmamos los resultados de Crothers B, Booth Ch, Darragh T, Means M, Ma L, Souers R, et <sup>(39)</sup>.

Por lo tanto la administración de estrógenos equinos conjugados tópicos cervicovaginal de 0.625 mg durante 72 horas se logra presentar cambios regenerativos en las células parabasales cervicales.

## BIBLIOGRAFIA

1. GPC. IMSS. Atención del Climaterio y Menopausia. SBN:978-607-7790-34-1 Registro. SS-019-08.
2. Dúnan L. K, Cala L, Infante N. I, Hernández T, Factores de riesgo ginecobstétricos para el cáncer cervicouterino en la atención primaria de salud. MEDISAN 2011; 15(5):574
3. Álvarez G E, Labandeira M A, Estudio Bioquímico de la Menopausia y la Perimenopausia. 2010.EdContLabClín; 13: 76-93.
4. Siegel R, Naishadham D, Jernal A. Cancer statistics for Hispanic/Latinos, 2012. CA CANCER J CLIN 2012;62: 283-298.
5. Palacio L. S, Lazcano E. Allen B, Hernández M. Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979 y 2006. Salud Pública Mex. 2009;51Suppl 2:208-19.
6. Krychman ML. Vaginal estrogens for the treatment of dyspareunia. J Sex Med. 2011;8(3):666-74
7. Archer D. F, Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy.17(1):194-203
8. Álvarez G E, Labandeira M A, Estudio Bioquímico de la Menopausia y la Perimenopausia..2010. Ed Cont. Lab. Clín; 13: 76-93.
9. El papel del tratamiento de la atrofia vaginal con estrógenos vaginales locales en las mujeres posmenopáusicas: Consenso de 2007 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. Revista del climaterio 2008;11(65):203-22
10. Flores Y N, Bishai D. M, Lorinez A, Shah K. V, Lazcano E. P, Hernández M, Granados V, Pérez R, Salmerón J. HPV testing for cervical cancer screening appears more cost-effective than Papanicolaou cytology in Mexico. Cancer Causes Control 2011; 22:261–272

11. Li X, Zhou L, Godoroski G. I, Estrogen Regulates Epithelial Cell Deformability by Modulation of Cortical Actomyosin through Phosphorylation of Nonmuscle Myosin Heavy-Chain II-B Filaments. *Endocrinology*. 2006 November ; 147(11): 5236–5248.
12. Gorodoski G.I. Effects of estrogen on proton secretion via the apical membrane in vaginal-ectocervical epithelial cells of postmenopausal women. *Menopause*. 2005 ; 12(6): 679–684
13. Gorodeski G. I. Estrogen modulation of epithelial permeability in cervical-vaginal cells of premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. 2007 ;14(6): 1012–1019.
14. Carneiro M, G, Proyecto de Prospecto Premarin CV Estrógenos conjugados. Ministerio de Salud Secretaría de Políticas Regulación e Institutos A.N.M.A.T. Buenos Aires. 2011
15. Alfaro M. L. Manejo de los síntomas climatéricos, basado en la evidencia. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2008;54:79-84.
16. Salvador J., Climaterio y Menopausia epidemiología y fisiopatología. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2008;54:61-78.
17. Sturde D, Panay N, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; Early Online, 1–14. 2010
18. Reiter S, Barriers to effective treatment of vaginal atrophy with local estrogen therapy. *International Journal of General Medicine* 2013;6 153–158
19. Bride M.M, Rhodes D. J, Shuster L. T, Vulvovaginal Atrophy, *Mayo Clin Proc*. 2010;85(1):87-94
20. Chism L.A, Overcoming resistance and barriers to the use of local estrogen therapy for the treatment of vaginal atrophy. *International Journal of Women's Health* 2012;4 551–557
21. Hsieh R. W, Rajana S. S, Sharma S K. Greene G. L, Molecular Characterization of a B-ring Unsaturated Estrogen: Implications for Conjugated Equine Estrogen Components of Premarin. *Steroids*. 2008 ; 73(1): 59–68

22. Komm B.S, Mirkin S, Incorporating bazedoxifene/conjugated estrogens into the current paradigm of menopausal therapy. *International Journal of Women's Health* 2012;4 129–140
23. Bachmann T , Bouchard C , D Hoppe , Ranganath R , Altomare C , et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopausia*. 2009; 16 (4) :719-27.
24. Schimidt P. Th 2012 Hormone Theraphy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012 ; 19(3): 257–271
25. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17(2):242-55
26. Lynch C. Vaginal estrogen therapy for the treatment of atrophic vaginitis. *J Women's Health (Larchmt)*. 2009;18(10):1595–1606.
27. Nappi R.E, Kokot Kierepa M. Women's voices in the menopause: results from and international survey on vaginal atrophy. *Maturitas*. 2010 ; 67(3):233-8.
28. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(3):425-32.
29. Crothers B, Booth Ch, Darragh T, Means M, Ma L, Souers R, et al. Atrophic Vaginitis. *Archivos de Patología y Medicina de Laboratorio*.2012;136(11): 1332-38
30. Batenson D. J, Weisberg E. An open-label randomized trial to determine the most effective regimen of vaginal estrogen to reduce the prevalence of atrophic changes reported in postmenopausal cervical smears. *Menopause*. 2009;16(4):765-9.



(1) Probable por citología cervical, efectuada:  
clínicos

(2) Sospechosa por datos

(1) Por primera vez en la vida (2) Subsecuente  
exploración:

Resumen de los hallazgos a la

Resultado citológico \_\_\_\_\_

Fecha de la toma \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

día mes año

Laboratorio que reportó \_\_\_\_\_

**IV.-Antecedentes citológicos**

Fecha de la toma

Fecha de la toma

Fecha de la toma

Fecha de la toma

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ / \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ / \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Resultado

Resultado Resultado Resultado

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**V-Factores de riesgo**

Edad inicio de relaciones sexuales \_\_\_\_/\_\_\_\_  
día \_\_\_\_\_ (2) NO

Tabaquismo (1) Sí, número por

Edad al primer embarazo \_\_\_\_/\_\_\_\_

Infección con el virus del papiloma humano

Número de embarazos \_\_\_\_/\_\_\_\_

(1) Sí, método de

diagnóstico \_\_\_\_\_ (2) NO

Partos \_\_\_\_/\_\_\_\_ Cesáreas \_\_\_\_/\_\_\_\_ Abortos \_\_\_\_/\_\_\_\_

Inmunodeficiencia congénita o adquirida

Escolaridad \_\_\_\_\_ (1) Sí,

especifique \_\_\_\_\_ (2) NO

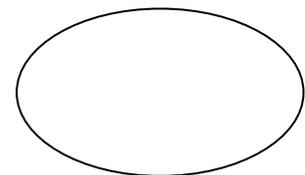
**VI.- Diagnóstico**

1.- Practicó colposcopia (1) SI (2) NO 2.- Fue satisfactoria (1) SI

(2) NO

3.- Resultados

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_



día mes año



- |   |   |                                   |
|---|---|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Sin alteraciones         | <input type="checkbox"/> Neoplasia invasora |                                   |
| <input type="checkbox"/> Alt. Infl. Inespecíficas | <input type="checkbox"/> Pólipo             | <input type="checkbox"/> Adenosis |
| <input type="checkbox"/> VPH                      | <input type="checkbox"/> Quiste             | <input type="checkbox"/> Otros    |
| <input type="checkbox"/> NIC                      | <input type="checkbox"/> Fibroma            | _____                             |

4.- Otra alternativa diagnostica

- |   |   |                          |
|---|---|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> Biopsia directa  | <input type="checkbox"/> Legrado endocervical | <input type="checkbox"/> |
| Cepillado endocervical                    |   |                          |
| <input type="checkbox"/> Cono diagnóstico | <input type="checkbox"/>                      |                          |
| Otra: _____                               |   |                          |

5.- Conducta seguida

- (1) Se envió tejido para confirmación histológica      (2) Alta con control citológico anual  
 (3) referencia otra unidad

CLAVE DE LA NORMA.  
 PAG 432200-54-001-A001

FECHA DE EMISIÓN/ACTUALIZACIÓN.  
 31 DE JULIO-1998



ANEXO II Consentimiento informado:

 <p>IMSS  <small>SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL</small></p>	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL        UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN        Y POLITICAS DE SALUD        COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD        CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO        (ADULTOS)</b></p>
--	--

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

**Nombre del estudio:** EFECTOTÓPICO DE ESTRÓGENOS EQUINOS CONJUGADOS EN CÉLULAS PARABASALES DEL CÉRVIX CON ATROFIA EN POSMENOPAUSICAS

**Patrocinador externo (si aplica):**

**Lugar y fecha:**

Orizaba Veracruz a de Julio de 2013

**Número de registro:**

**Justificación y objetivo del estudio:**

Evaluar el efecto tópico de los estrógenos equinos conjugados, en las células parabasales del cérvix con atrofia en un grupo posmenopáusicas

**Procedimientos:**

Su participación consistirá en permitir que se le tome un estudio de colposcopia y posterior a ello permitir a aplicación de estrógenos conjugados (pomada) en el cérvix por 3 noches con el propósito de evaluar los cambios que resulten a nivel celular como resultado de esta aplicación.

**Posibles riesgos y molestias:**

No existe riesgo puesto que se le aplicará en caso de estar indicado

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:**

Permitirá un diagnóstico correcto en caso de haber tenido una citología alterada

**Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:**

Ninguno

**Participación o retiro:**

Si decide no participar se aceptará

**Privacidad y confidencialidad:**

Se respetará la confidencialidad

**En caso de colección de material biológico (si aplica):**

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	Sera proporcionado por el investigador
Beneficios al término del estudio:	Mejoría de niveles hormonales , menos irritación vaginal
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Irasema Patiño Sevilla
Colaboradores:	Maestro. Ubaldo Trujillo García
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
<p>Nombre y firma del sujeto</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>Testigo 1</p> <p>Testigo 2</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
lave: 2810-009-013	