

EVALUACION CLINICA Y MICROBIOLOGICA DE LA SINTOMATOLOGIA VAGINAL EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE UN HIDRATANTE VAGINAL Y ESTROGENOS CONJUGADOS + ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

William Onatra, H. MD.;* María Inés Mora, BACT.;** Hector Posso, MD.MSC***

Resumen:

Objetivo: Se realizó un estudio comparativo en 19 mujeres perimenopáusicas en quienes se deseaba evaluar el efecto de un hidratante vaginal hidrófilo (Replens), frente a una dosis oral de estrógenos conjugados (EC), de 0.625 mg continuos y acetato de medroxiprogesterona (AMP), de 5 mg por 12 días en forma cíclica, sobre la sequedad vaginal, el flujo, la dispareunia, pH vaginal y el comportamiento microbiológico de la vagina.

Materiales y métodos: Se incluyeron mujeres perimenopáusicas con oleadas de calor que acusaran resequead de vagina, dispareunia y que no estuvieran recibiendo ninguna medicación hormonal o local, 2 meses antes de iniciar el estudio. El Grupo A (n=11) utilizó el gel hidratante vaginal 3 veces por semana y el grupo B (n=8), una dosis oral EC en forma continua + 12 días cíclicos de AMP, durante 3 meses. Clínicamente se evaluó la sequedad vaginal, el flujo y la dispareunia en 4 grados: 1=Ausente, 2=Leve, 3=Moderada y 4=severa. Paraclínicamente el pH vaginal, flora vaginal y cultivo de flujo. Como pruebas estadísticas se utilizaron el Chi cuadrado 2 y la prueba de Mantel-Haenszel.

Resultados: El promedio de edad del grupo A fue de 52.4 años y en el B de 49.7 años sin diferencias significativas. La resequead vaginal mejoró en ambos grupos, en forma mas rápida en el grupo A sin diferencias en las pruebas de significancia. El flujo presenta una mejoría en ambos grupos pero con diferencias significativas en favor del grupo A solo en el mes No. 2. El pH muestra un cambio de alcalino a ácido en ambos grupos sin diferencias entre ellos. La flora predominante en el grupo A fue Lactobacilos y flora mixta y en el grupo B flora mixta y gram +, los cultivos mostraron una gran variedad de gérmenes destacando la E. Coli, el Stafilococo coagulasa +, sin diferencias significativas en su composición a lo largo del estudio.

Se presenta una nueva alternativa para la resequead vaginal y la dispareunia en el climaterio, con los resultados comparables a la tradicional vía oral.

Palabras claves: Resequead vaginal, dispareunia, climaterio, Hidratante vaginal (Replens), Estrógenos Conjugados, acetato de Medroxiprogesterona.

Summary:

Objective: This is an open comparative study in 19 perimenopausal women in whom we evaluate the effect of a local moisturized compared against a daily oral dosage of conjugated estrogens (0.625 mg), plus medroxiprogesterone acetate 5 mg, for 12 days a month, on vaginal dryness, discharge, dispareunia, vaginal Ph and vaginal flora.

Materials and methods: Menopausal women with heat flares, vaginal dryness, dispareunia and no previous treatment within 2 months before the trial, were recruited. 11 patients recived a moisturizing gel 3 times a week, and 8 patients underwent treatment with oral dailyconjugated estrogens and cyclic 12 days with oral medroxiprogesterone acetate for 3 months. Vaginal dryness, discharge and dispareunia were graded 1: abstent; 2: mild; 3: moderate; 4: severe. Vaginal Ph, flora and culture were also recorded. Chi square and Mantel-Haenszel test were used.

Results: Mean age was 52.4 years in the first group and 49.7 years old in the second group, no statistically significant. Vaginal dryness improved in both groups, although faster in the moisturizing gel group. Vaginal discharge improved in both groups, being better in the gel group after the first month of treatment. Dispareunia also improved in both groups being better in the gel group during the second month of treatment. Ph changed from alkaline to acid with no difference between groups. Lactobacillus and mixed flora were isolated from the gel group and mixed flora and gram positive bacteria were isolated from estrogens plus progesterone group. Cultures showed varied germs as E. Coli, Staphylococcus coagulasa+. No differences were found along the study.

Conclusion: A new alternative in the treatment of vaginal dryness and dispareunia in climateric women is presented, with results comparable to the traditional oral therapy.

Key words: Vaginal dryness, dispareunia, climateric patients, moisturizing gel, conjugated estrogens and medroxiprogesterone acetate.

Introducción:

La expectativa de vida ha aumentado en los países Desarrollados y en los en Vía de Desarrollo, con promedios de 80 y 90 años como en Japón y 70 a 75 en algunos países de Suramérica. Es conocido que la menopausia ha estado durante los últimos siglos inmodificable alrededor de los 50 años, permitiendo que la mujer pase 1/3 de su vida en período postmenopáusico^{1,2}. Uno de los primeros síntomas de hiposterogenismo, es la resequead de piel y de vagina³. La alteración epitelial y el cambio de pH en las mucosas favorecen la infección vaginal, dispareunia, vaginitis, molestias vaginales, infección urinaria y a veces moderados grados de incontinencia⁴. La baja concentración estrogénica lleva en la vagina a una disminución de la cornificación, pérdida de las rugosidades y de la capa de células superficiales e intermedias con una atrofia progresiva. El manejo tradicional ha sido con estrógenos conjugados, tanto orales como locales, con excelentes resultados⁵. Otras alternativas han sido los lubricantes a base de aceites o cremas oleosas que en muchas ocasiones agravan la lesión por la irritación local. Como una alternativa no hormonal ha aparecido un polímero hidrofílico bioadhesivo no absorbible que conserva la vagina humedecida, manteniendo el pH fisiológico y útil en todos los casos de resequead vaginal⁶. Fue interés de los autores, comparar este efecto en pacientes postmenopáusicas que iniciaban la terapia hormonal de sustitución por vía oral (Estrógenos conjugados + Acetato de Medroxiprogesterona cíclico).

Materiales y métodos:

Se realiza un estudio abierto prospectivo con una duración de 3 meses, con el fin de evaluar la sequead vaginal en mujeres postmenopáusicas que consultaron a la Clínica de Climatario del Instituto Materno Infantil durante los años de 1994 y 1995. Criterios de inclusión: Pacientes postmenopáusicas (un año después de la última regla) que consultaran por sintomatología climática (Oleadas de calor) y específicamente por resequead vaginal o dispareunia. Edades entre 45 y 60 años. Utero y ovarios intactos. Sin hipertensión, no obesas (índice de masa corporal mayor de 30), no diabéticas y a quienes no se les contraindicara la terapia hormonal de suplencia.

Al grupo A, compuesto por 11 pacientes a quienes se les administró el hidratante hidrófilo (Replens) en forma vaginal, 3 veces por semana, durante 3 meses y el grupo B como control, 8 pacientes postmenopáusicas quienes recibieron 0.625 mg de Estrógenos conjugados en forma continua y Acetato de Medroxiprogesterona 5 mg día por 12 días en forma cíclica, los primeros días de cada mes. Clínicamente se evaluaron la sequead vaginal, el flujo, y la dispareunia en 4 grados; A Ausente (0), L Leve(1), M Moderado (@) y S Severo(3). Se consideraba un síntoma leve cuando estaba presente sin alterar la actividad habitual. Moderado cuando estaba presente y alteraba la actividad habitual y severo cuando impedía la actividad habitual. Se llevó un registro inicial, a los 7 días, al mes, a los dos y a los tres meses. Paraclínicamente se tomaron cultivos de flujo durante sus controles evaluando el pH, la flora bacteriana y gérmenes vaginales.

Estadísticamente se aplicó la prueba de T-Student, CHI 2, Mantel y Haenszel, Odds ratio y el test Fisher.

Resultados:

El promedio de edad para el grupo A fue 52.45 + 3.33 y en el B de 49.7 + 4.33. No hay diferencias significativas entre los dos grupos $P < 0.1383$.

Tabla 1. Promedios de edad

	Grupo A	Grupo B
Edades	n	n
40-57	11	8
promedio Edad	52.45	49.75
D. Estándar	3.3	34.33
P. Significancia		$P < 0.1383$

Al valorar la resequead vaginal en el grupo a, se observa una notable mejoría a partir del séptimo día que permanece en aumento hasta hacerse ausente a los 3 meses en el 81.8% de los casos. En el B mejoría también mas lentamente con valores menores de los obtenidos en el grupo A y la ausencia de resequead a los 3 meses es de 37%, sin diferencias significativas, excepto a los 2 meses en favor de grupo A. (Tablas 2a y 2b)

Tabla 2a. Resequead vaginal en %

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente		9.1	27.3	36.4	81.8
Leve		63.2	54.5	63.3	18.2
Moderado	36.4	27.3	18.2		
Severo	63.0				

Tabla 2b. Resequedad vaginal en %

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente					37.5
Leve	12.5	25.0	75.0	75.0	50.0
Moderado	25.0	50.0	25.0	25.0	12.5
Severo	62.5	25.0			
Chi 2	1.57	5.59	2.59	5.75	4.30
G. Libertad	2	3	2	2	2
Valor P	<0.457	<0.133	<0.273	<0.056	<0.116

El flujo en el grupo A presenta una notoria mejoría hasta hacerse ausente al final del tercer mes en el 81.8%, mientras que en grupo B hay mejoría pero persiste leve en el 75%, al cabo de los 3 meses, existiendo diferencias significativas en favor del grupo A, a partir de los 30 días. (Tablas 3a y 3b).

Tabla 3a. Flujo vaginal en %

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente	45.5	54.5	63.6	81.8	81.8
Leve	36.4	27.3	27.3	9.1	18.2
Moderado	9.1	18.2	9.1	9.1	
Severo	9.1				

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente	37.5	37.5	12.5	12.5	25.5
Leve	12.5	37.5	87.5	87.5	75.0
Moderado	37.5	25.0			
Severo	12.5				
Chi 2	2.90	0.54	6.80	11.72	MH 5.81
G.Libertad	3	2	2	2	3
Valor de P	<0.407	<0.763	<0.033	<0.002	<0.015

La dispareunia en el grupo A, presenta una dramática mejoría a partir de los 7 días que persiste hasta los 3 meses (81.8%). En el grupo B la mejoría es un poco mas lenta llegando a la ausencia en 50% de los casos. Estadísticamente no hay diferencias significativas durante los 3 meses, excepto al mes en favor del grupo A. (Tablas 4a y 4b).

Tabla 4a. Dispareunia en %

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
Ausente	9.1	18.2	54.5	54.5	81.8
Leve	27.3	63.6	36.4	45.5	18.2
Moderada	9.1	18.2	9.1		
Severa	54.5				

Tabla 4b: Dispareunia.

Grupo B	INGRESO	7 DIAS	1 MES	2 MESES	3 MESES
Ausente				25.0	50.0
Leve	12.5	50.0	87.5	62.5	50.0
Moderado	37.5	25.0	12.5	12.5	
Severo	50.0	25.0			
Chi 2	3.00	4.46	6.51	2.59	MH 2.06
G.Libertad	3	3	2	2	2
Valor de P	<0.391	<0.216	<0.038	<0.273	<0.151

Se observa que en ambos grupos inician el tratamiento con pH de 6.0 y progresivamente se va acidificando más lentamente en el grupo A, llegando al 100% en el grupo B después de 3 meses. Sin diferencias significativas entre ambos grupos. (Tablas 5a y 5b).

Tabla 5a. Evaluación microbiológica del pH en %. Grupo A.

pH	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
5.0	63.6	63.6	72.7	90.9	90.9
5.5	7.1				
6.0	27.3	36.4	27.3	9.1	9.1
Promedio	5.32	5.36	5.27	5.09	5.09
D.Estándar	0.46	0.50	0.47	0.30	0.30

Tabla 5b: Evaluación microbiológica del pH en %. Grupo B.

pH	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
5.0	37.5	62.5	75.0	87.5	100.0
6.0	62.5	37.5	25.0	12.5	
Promedio	5.63	5.38	5.25	5.13	5.0
D.Estándar	0.52	0.52	0.46	0.35	0.00
Chi2 MH	2.69	0.00	0.01	0.05	0.73
G.Libertad	2	2	2	2	2
Valor de P	<0.260	<0.960	<0.913	<0.816	<0.393

La evaluación de la flora muestra en el grupo A muy pocas modificaciones, persistiendo a lo largo de estudio los Lactobacilos y la Flora Mixta. En el grupo B se mantienen los Lactobacilos estables a lo largo de los 3 meses y la flora Mixta y los Gram(+) persisten sin diferencias significativas. Tabla 6a y 6b. Para efectos de tabulación los gérmes se clasificaron en 6 grupos: L= Lactobacilos, M= Flora mixta, D= Difteroides, N= Gram negativos, P= Gram positivos, X= Gram(+) y Gram(-).

Tabla 6a. Evaluación microbiológica. Flora vaginal

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
L	27.3	36.4	27.3	36.4	9.1
M	36.4	45.5	18.2	36.4	45.5
N	18.2		18.2	9.1	27.3
P	9.1	9.1	18.2		18.2
X		9.1	18.2		
D	9.1			9.1	

Tabla 6b. Evaluación microbiológica. Flora vaginal

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
L	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
M	37.5	50.0	37.5	62.5	50.0
N	12.5	12.5			
P	37.5	25.0	25.0	12.5	12.5
Chi2	3.97	1.68	2.32	2.36	1.34
G.Libertad	4	3	4	4	3
Valor de P	<0.410	<0.641	<0.677	<0.669	<0.720

Los cultivos mostraron gran variedad de gérmes destacándose en el grupo a, E. Coli y el Estafilococo caugulasa (+) y como era de esperarse no se modifica durante los 3 meses de tratamiento. En el grupo B hay un menor número de combinaciones de gérmes y el germen predominante es el estafilococo caugulasa (+), sin diferencias significativas entre los dos grupos. (Tablas 7a y 7b).

Se clasificaron para su tabulación así:

1=E. Coli.

2=E.Coli/Stafilococo coagulasa positivo (EC).

3=Estafilococo coagulasa positivo (+).

4=Estafilococo coagulasa negativo (-).

5=EC+/Difteroides

6=EC+/Cándida

7=EC+/Gardnerella

8=EC+/Proteus

9=EC+/Bramanella

A=E.Coli/EC (-)

B=Cándida Albicans

C=Gardnerella

D=EC(-)/Difteroides

E=Streptococo no hemolítico

F=Difteroides

Tabla 7a. Cultivo vaginal

Grupo A	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
1	27.3	9.1	9.1	9.1	18.2
2		9.1	18.2	18.2	18.2
3	36.4	63.6	54.5	27.3	45.5
4	36.4			9.1	
5					9.1
6				9.1	
7		9.1	9.1	9.1	
8					9.1
9				9.1	
A		9.1			
B				9.1	
C			9.1		

Tabla 7b. Cultivo vaginal

Grupo B	Ingreso	7 Días	1 Mes	2 Meses	3 Meses
1	12.5	12.5	12.5		
2		12.5		12.5	12.5
3	12.5	75.0	62.5	87.5	75.0
4	50.0		12.5		
C	12.5				
D			12.5		
E	12.5				
F					12.5
Chi2	4.44	1.64	5.76	7.65	5.08
G.Libertad	4	4	6	7	5
Valor de P	<0.350	<0.800	<0.450	<0.364	0.<0.406

Discusión:

Al llegar el climaterio se producen cambios regresivos en el aparato genital femenino. La atrofia vaginal y uterina no es explicada solo por la disminución de los estrógenos sino por una refractariedad de los receptores en estos tejidos a los estrógenos⁸. La vagina por lo tanto pierde el espesor del epitelio pavimentoso estratificado, disminución de la mucosa con baja en el glucógeno haciéndose el pH mas alcalino favoreciendo la infección vaginal. La túnica muscular y la conjuntiva disminuye en parte por baja del tejido colágeno, menor irrigación con la consecuente alteración en pliegues, el tono y atrofia progresiva. Clínicamente se traduce en una sequedad vaginal, vaginitis, vestibulitis⁹, dispareunia¹⁰, cistitis, infecciones urinarias a repetición y al examen ginecológico se aprecia ectropión de la mucosa uretral, atrofia vaginal, despulimiento de las paredes vaginales y en casos de infección por hongos o bacterias una vulvovaginitis severa¹⁰.

Para el manejo de esta entidad se han utilizado diferentes métodos desde lubricantes a base de aceites, estrógenos locales⁶, emolientes locales con pH neutro, acidificantes por vía oral. De todos estos métodos los estrógenos por vía oral transdérmicos, percutáneos o locales han dado buenos resultados. Diferentes investigaciones inducen a pensar que el estímulo local durante la menopausia (coito) o el uso de geles tendría efectos benéficos para el mantenimiento de la lubricación y las paredes vaginales¹²⁻¹³.

En un estudio del mismo corte, la Dra Nachtigall⁶ muestra una notable mejoría en la resequedad vaginal, flujo, elasticidad y pH vaginal a partir de la 4a semana, utilizando estrógenos locales y un hidratante vaginal, con diferencias significativas cuando se comparan los dos grupos entre si, la evaluación sintomática de las pacientes fue muy satisfactoria.

La Dispareunia como parámetro importante muestra mejoría a partir de la semana (hidratante vaginal) mientras que la terapia hormonal lo hace a mas largo plazo después y en algunos casos a los dos meses de tratamiento. El estudio

comparativo demuestra diferencias significativas cuando se compara con el inicio tanto con los estrógenos conjugados locales, como con el gel vaginal. Es de notar que el 80% de las pacientes tenían algún grado de infección (Estreptococos, monilias, gadnerella), que agrava el cuadro de la dispareunia y que hace necesario iniciar el tratamiento del agente causal paralelo al tratamiento local o por vía oral.¹⁴⁻¹⁵.

El flujo no tuvo modificaciones en el grupo que recibió tratamiento local del gel como era de esperarse, mientras que la terapia estrogénica si bien no la modificó, se mantuvo una secreción mucosa útil en la lubricación. La comparación entre los dos grupos no mostró diferencias significativas mientras el estudio en referencia⁶, comparando la administración local del gel hidratante y estrógenos demuestra significancia al compararlo con la basal.

No se encuentran diferencias en los cambios de pH a pesar de que otros estudios reportan que al inicio se encuentra pH de 6.0. después del tratamiento el pH regresa a niveles de 5.06. Estos cambios de pH no sólo son benéficos como preventivos de la infección vaginal evitando la sobreinfección de agentes oportunistas, sino que mejoran la funcionalidad de la vagina y mantiene la flora⁷.

Los cultivos por el mecanismo de acción del gel hidratante vaginal no reportan ninguna modificación durante el tratamiento, sin embargo la literatura ha informado mejoría en la flora con los estrógenos por vía oral, cambio que no fue visto en este estudio en parte debido al corto tiempo (3 meses). Este proceso infeccioso favorece la vulvitis local, vaginitis y dispareunia¹⁷. En este punto cabe destacar que a medida que aumenta la edad, los mecanismos de depuración vaginal no son tan efectivos y la protección inmunológica disminuye, favoreciendo la colonización de diferentes gérmenes, como se evidencia en este estudio. Es conveniente por lo tanto, no solo pensar que la resequedad vaginal obedece a un estado de hipoeestrogenismo sino que lesiones sistémicas como hipotiroidismo, enfermedades infecciosas generales o locales, antibióticos, estados de estrés, cambios de pH etc., pueden intervenir en las molestias vaginales, haciendo necesaria una evaluación general de las posibles causas para un manejo integral de esta entidad.

Tabla 8. Estudio comparativo de resequead vaginal, dispareunia y pH del hidratante local vs. Terapia con estrógenos u oral más progesterona.

Resequedad vaginal				
	Basal	4ª Semana	8ª Semana	12ª semana
(6) Gel local	2.63+0.78	3.55+0.50*	3.47+0.81	3.67+0.60*
E2 local	2.13+0.78	4.15+0.66*	4.36+0.61*	4.71+0.45*
(PE)Gel local	2.63+0.50	0.90+0.70	0.63+0.50	0.18+0.40
E2+P oral	2.50+0.75	1.25+0.47#	1.25+0.46#	0.75+0.70#
* P < 0.005 comparado con la basal. # P < 0.005 comparado entre los dos grupos				
Dispareunia				
	Basal	4ª Semana	8ª Semana	12ª Semana
(6) Gel local	2.69+0.68	3.36+0.64	3.33+0.60	3.40+0.71*
E2 local	2.31+0.58	3.92+0.62*	4.00+0.53*	4.50+0.50*
(PE)Gel local	2.09+1.13	1.00+0.63	0.45+0.52	0.18+0.40
E2+P oral	2.37+0.74	1.75+0.88#	0.87+0.64	0.50+0.53
* P< 0.005 comparado con la base # P< 0.005 comparado entre grupo				
pH				
	Basal	4ª semana	8ª semana	12ª semana
(6)Gel local	5.8+0.18	4.8+0.25*	5.3+0.28	4.8+0.26*
E2 local	6.3+0.20	4.7+0.18*	4.6+0.12*	4.4+0.17*
(PE)Gel local	5.32+0.46	5.27+0.47	5.09+0.30	5.09+0.30
E2+P oral	5.63+0.52	5.25+0.46	5.13+0.35	5.00+0.00
* P< 0.005 comparado con la base # P< 0.005 comparado entre grupos				
* Referencia (6) **(PE) Presente Estudio.				

BIBLIOGRAFIA

1. Utian WH. menopause in modern perspective. a guide to clinical practice. new York. apleton Century Crofts 1980.
2. Rojas J, Onatra W. Edad de la menopausia y su relación con la menarquia, gestaciones, hábito de fumar, uso de anticonceptivos en el IMI y HSJD en Santafé de Bogotá. Rev cOI Obstet Ginecol 1993; 44: 231-235.
3. Botella-Llusia J. La edad crítica. Epidemiología del climaterio. Edit Salvat, Barcelona España 1990; 85-97.
4. Dawood MY, Tindey GF. Menopause. Curr Probl Obstet Gynecol & Fertil 1993; 16: 169-208.
5. Stoppelli I, Zanconato G, Guacci AM. Hormonal treatment of the postmenopausal genitourinary syndrome in postmenopausal Hormonal therapy: Benefits and Risks. Edit Fioretti P et all. Raven Press, New York 1987; 95-101.
6. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. Fertil Steril 1994; 61: 178-180.
7. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. JAMA 1982; 248: 445-448.
8. Roth GS; Adelman RC. Age related changes in hormone binding by target and tissues. Exp Gerontol 1975; 10: 1-11.
9. Marinof SC, Turner MLC. Vulvar vestibulitis syndrome: An overview. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1228-1233.
10. Dewitt DE. Dyspareunia. Postgraduate Med. 1991; 1: 42-47.
11. Wagner G. Aspects of genital physiology and pathology. Sem Neurol 12; 2: 87-97.
12. Webster DC. Sex and interstitial cystitis explaining the pain and planning self-care. Urol Nurs 1993; 13: 4-11.
13. Bachamam GA, Notelovitz M, Kelly SJ et all. Long-term non-hormonal treatment of vaginal dryness. Clin Pract Sexuality 1992; 8: 12-17.
14. Parker JD. Herpetic adhesion causing dyspareunia. Ins J STD 1992; 3: 58-59.
15. Sarazin SK, Seymour SF. Cause and treatment options for women with dyspareunia. Nurs Practi 1991; 16: 30-39.
17. Oates JK. Focal vulcitis and localised dyspareunia. Genitourin Med 1990; 28-30.