Artículo Original

Análisis de costo-efectividad de las moléculas de estriol y estrógenos equinos conjugados para el tratamiento de la atrofia vaginal en Colombia

Recibido: mayo 26 de 2014 aceptado: junio 12 de 2014

RUEDA C[1], PRIETO-MARTÍNEZ DR[2], GUTIÉRREZ-ARDILA MV[3]

RESUMEN

Introducción. La atrofia vaginal y sus síntomas asociados son alteraciones en la salud genital femenina que afectan hasta un 75% de las mujeres posmenopáusicas. La terapia de reemplazo hormonal ha sido desde su inicio una alternativa para el tratamiento de la causa de base, produciendo un gran impacto no solo en la mejoría de los síntomas sino en la calidad de vida de las mujeres en esta etapa de la vida. El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de costo-efectividad de las moléculas estriol y estrógenos equinos conjugados (EEC) para el tratamiento de la atrofia vaginal en Colombia.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios (ECA), para determinar la eficacia de los comparadores de manera cuantitativa, al medir el IMV y el pH. La población objeto de estudio fueron mujeres menopáusicas con amenorrea de hace 12 o más meses y diagnóstico clínico de atrofia vaginal a partir de un frotis y/o pH inicial mayor o igual a 5.

Para la estimación de costos, se tuvieron en cuenta los precios de los medicamentos y la dosificación de los mismos: EEC crema (0,5g dos veces a la semana durante tres semanas y descanso de una semana) y estriol óvulos (un óvulo [3,5 mg] dos veces a la semana durante tres semanas, seguido de un óvulo [3,5 mg] una vez a la semana).

El análisis fue realizado desde la perspectiva del paciente e incluyó costos de adquisición de los medicamentos según reportes SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos del Ministerio de Salud) del canal comercial.

Resultados. Con base en la evidencia disponible, se puede afirmar que tanto el uso de estriol y como el de EEC lleva a una mejoría de los síntomas de la atrofia vaginal en términos de IMV y disminución de pH de manera similar y que no existe evidencia que soporte la superioridad de alguno de los comparadores. Por tanto, se puede inferir que son igualmente eficaces en el tratamiento de la atrofia vaginal de mujeres posmenopáusicas.

En un horizonte de tiempo de tres meses (13 semanas), el tratamiento con estriol requeriría 16 óvulos (tres cajas) con un costo de $207.525 y el tratamiento con EEC requeriría 13 gr (un tubo) con un costo de $42.710.

Conclusiones. Teniendo en cuenta que las alternativas comparadas, EEC crema y óvulos de estriol, tienen efectividades equivalentes para el tratamiento local de la atrofia vaginal y que los EEC tienen menor costo, la molécula innovadora de EEC crema es la terapia de reemplazo

1. MD, ginecólogo.
2. MD, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.
3. DMD, MsC(c), HEOR, Pfizer S. A. S., Colombia.

estrogénica local más costo-efectiva en comparación con los óvulos de estriol, para el tratamiento de la atrofia vaginal en el mercado colombiano actual.

Palabras clave: Menopausia, Atrofia vaginal, ovulos de estriol, crema vaginal de EEC, costos.

ABSTRACT

Introduction. Vaginal atrophy and its associated symptoms are alterations in the female genital health affecting up to 75% of postmenopausal women. Hormone replacement therapy has been from the beginning an alternative for the treatment of the underlying cause, producing a great impact not only in the improvement of symptoms but on the quality of life of women in this stage of life. The aim of this study was to conduct a cost-effectiveness of estriol and conjugated equine estrogens (CEE) for the treatment of vaginal atrophy in Colombia molecules.

Methods. A systematic review of randomized controlled trials (RCTs) was conducted to determine the efficacy of the comparators quantitatively by measuring the VMI and pH. The study population was postmenopausal women with amenorrhea of 12 months or more and clinical diagnosis of vaginal atrophy made from a smear and / or initial pH greater than or equal to 5.

To estimate costs, taken into account the prices of medicines and dosage thereof: EEC cream (0.5 g twice a week for three weeks and one week rest) and estriol ovules (an egg [3 , 5 mg] twice a week for three weeks followed by an ovule [3.5 mg] once a week).

The analysis was conducted from the perspective of the patient and included acquisition costs of drugs reportedly SISMED (Information System Drug Price MOH) the trade channel.

Results. Based on available evidence, we can say that both the use of estriol and as the EEC leads to an improvement in the symptoms of vaginal atrophy in terms of IMV and pH decreased similarly and that there is no evidence to support the superiority of either of the comparators. Therefore, it can be inferred that they are equally effective in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women.

In a time horizon of three months (13 weeks) treatment with estriol require 16 ovules (three boxes) at a cost of $ 207,525 and require treatment with EEC 13 gr (tube) at a cost of $ 42,710.

Conclusions. Considering the alternatives compared, EEC estriol cream and ovules, are equivalent for the local treatment of vaginal atrophy and the EEC are lower cost, innovative molecule EEC cream is the local estrogen replacement therapy more cost-effective compared to ovules of estriol, for the treatment of vaginal atrophy in the current Colombian market.

Key words: Menopause, vaginal atrophy, estriol ovules, EEC vaginal cream, cost.

Introducción

La atrofia vaginal y sus síntomas asociados son alteraciones en la salud genital femenina que afectan hasta un 75% de las mujeres posmenopáusicas. La atrofia urogenital es una de las manifestaciones de la deficiencia de estrógenos que origina síntomas tanto vaginales como urinarios, incluyendo sequedad vaginal, prurito, sangrado, dispareunia e infecciones recurrentes del tracto urinario inferior. Estos síntomas pueden conducir a un detrimento de la calidad de vida de la mujer, incluyendo sus relaciones, su satisfacción sexual y su autoestima[1,2]. En contraste con los bochornos, que se alivian con el tiempo, la atrofia urogenital es generalmente progresiva en ausencia de tratamiento y suele aumentar la morbilidad en la mujer[3].

Al examen físico, los cambios presentes pueden incluir petequias, eritema, palidez de la mucosa, pérdida de elasticidad y pliegues rugosos, disminución de secreciones, y acortamiento y estrechamiento de la vagina.

Al examen citológico, en condiciones de normalidad, las células predominantes en la mucosa vaginal son las superficiales; el valor del pH vaginal se mantiene entre 3.5 y 4.0, lo cual favorece el lactobacilo, una bacteria que genera un ambiente ácido e inhibe el crecimiento de patógenos. Cuando se presenta atrofia urogenital, la mucosa vaginal muestra una disminución de células superficiales e incremento de células parabasales; asimismo, el pH se ve incrementado entre 6.0 y 8.0, favoreciendo el crecimiento de patógenos[4].

La atrofia vaginal se puede evaluar clínica y citológicamente. Para la evaluación citológica existe el cálculo del Índice de Maduración Vaginal (IMV): se multiplica el porcentaje de células superficiales por 1 y se suma el producto del porcentaje de células intermedias por 0.5: porcentaje de células superficiales + (porcentaje de células intermedias × 0.5)[5]. La terapia de reemplazo hormonal ha sido desde su inicio una alternativa para el tratamiento de la causa de base, produciendo un gran impacto no solo en la mejoría de los síntomas sino en la calidad de vida de las mujeres en esta etapa de la vida. La administración de estrógenos se puede hacer a través de varias vías (oral, transdérmica o intramuscular). Cuando la indicación es el manejo de la atrofia urogenital, las terapias sistémicas o locales han demostrado una alta eficacia en la mejoría de la atrofia vaginal[6].

La economía de la salud es la disciplina encargada de estudiar cómo asignar los recursos disponibles entre múltiples alternativas para el tratamiento de enfermedades, la promoción, el mantenimiento y la mejora de la salud[7].

Uno de sus componentes, la evaluación económica, tiene como objetivo la eficiencia en la toma de decisiones; es decir, la maximización de ganancias teniendo en cuenta los escasos recursos disponibles. Para ello, se compara la efectividad y los costes de una intervención con las alternativas disponibles. El análisis debe llevarse a cabo durante el período de tiempo necesario para capturar todos los costos y beneficios de las intervenciones que se estén evaluando[8].

El objetivo de este estudio fue realizar un análisis de costo-efectividad de las moléculas estriol (Ortho-gynest®) y estrógenos equinos conjugados, EEC (Premarin®), para el tratamiento de la atrofia vaginal en Colombia.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados (ECA), para determinar la eficacia de los comparadores de manera cuantitativa, al medir el IMV y el pH.

Para la estimación de costos, se tuvieron en cuenta los precios de los medicamentos y la dosificación de los mismos. Se asumió que los costos directos asociados (consultas médicas) son iguales para las dos alternativas; por tanto, no se cuantificaron.

El análisis fue realizado desde la perspectiva del paciente e incluye costos de adquisición de los medicamentos según precio de venta al público.

Componente clínico

La revisión sistemática incluyó ensayos controlados aleatorizados (ECA), que compararon las moléculas estriol, estrógenos equinos conjugados y placebo, publicados a partir del 1.° de enero de 2000 hasta el 30 de agosto de 2013.

Se utilizaron las siguientes bases de datos: Cochrane Library Plus, IMBIOMED, LILACS, PUBMED, OVID y EMBASE.

Los términos de búsqueda fueron:

«Estrogen Replacement Therapy» OR «Estrogens, Conjugated» OR «Estriol» AND «vaginal atrophy» OR «urogenital atrophy».

Solo se consideraron ECA y se excluyó cualquier otro tipo de estudio.

No se consideraron límites en el tiempo de seguimiento a la población.

Solo se evaluaron artículos publicados en inglés o en español.

La población objeto de estudio fueron mujeres menopáusicas con amenorrea de hace doce

o más meses y diagnóstico clínico de atrofia vaginal a partir de un frotis y/o pH inicial mayor o igual a 5.

Los desenlaces evaluados, de acuerdo con la recomendación de la FDA, fueron el Índice de Maduración Vaginal (IMV) dado por la disminución de células vaginales parabasales e incremento de células vaginales superficiales y la disminución del pH vaginal. Estos indicadores permiten determinar la eficacia de la intervención[9].

Se excluyeron las investigaciones cuyo objeto principal no fuese la evaluación de los resultados clínicos de los estrógenos administrados localmente que son de interés de esta revisión, así como aquellos estudios en donde las pacientes recibieron otras terapias de reemplazo hormonal concomitantes o combinaciones de medicamentos para la atrofia vaginal.

Para el análisis final solo se consideraron aquellos ECA que obtuviesen una puntuación mayor o igual a 3 en la escala de Jadad[10,11] y se descartaron los que obtuvieron un puntaje de menor o igual a 2. Los datos de los estudios incluidos en el análisis definitivo se tomaron en un formato prediseñado.

Cuatro estudios cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales se evaluaron con los criterios de Jadad. Tres ECA obtuvieron una puntuación mayor o igual a 3 en la escala de Jadad (tabla 1) y 1 se excluyó debido a que no estaba cegado (figura 1).

De los tres artículos seleccionados, una investigación fue realizada en Canadá y Estados Unidos, una en Alemania y otra en Italia.

Las principales características y resultados clínicos de los tres ECA que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión de esta revisión sistemática se presentan en la tabla 2.

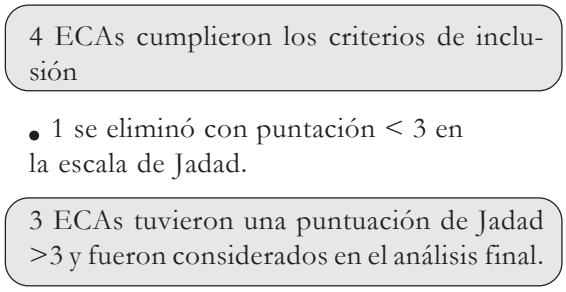


Figura 1. Flujograma del proceso de inclusión y exclusión de ECA para evaluar la eficacia clínica de los estrógenos a comparar.

Componente económico

No se consideraron costos médicos asociados a consultas, pues se asume que el número de estas es igual para cualquiera de los comparadores. Solo se consideraron costos médicos directos asociados a la adquisición de los medicamentos EEC crema (0,5 g dos veces a la semana durante tres semanas y descanso de una semana) y estriol óvulos (un óvulo [3,5 mg] dos veces a la semana durante tres semanas, seguido de un óvulo [3,5 mg] una vez a la semana).

Para calcular el costo del tratamiento con el medicamento innovador de los grupos terapéuticos estriol y EEC, desde la perspectiva del paciente, se utilizó un horizonte a tres meses (12 semanas), teniendo en cuenta la dosificación recomendada.

Se consultó el precio de las moléculas originales en el Sistema de Información de Precios de Medicamentos del Ministerio de Salud: SISMED de 2013 (enero a diciembre), reportado en Canal

Tabla 1. Evaluación de la calidad metodológica de los ECA, con base en los criterios de Jadad.

Referencia	Distribución aleatoria	A	Cegamiento	C	Pérdidas	P	Total
Carranza Lira[5] 2012	No se menciona el método de distribución aleatoria	1	Estudio no cegado	0		1	**2**
Griesser H[12] 2012		2	No se describe el método de cegamiento	1		1	**4**
Bachmann G[13] 2009	No se menciona el método de distribución aleatoria	1	No se describe el método de cegamiento	1		1	**3**
Dessole S[14] 2004	No se menciona el método de distribución aleatoria	1	No se describe el método de cegamiento	1		1	**3**

Tabla 2. Resultados y principales características de los ECA que obtuvieron una puntuación mayor o igual a 3 en la escala de Jadad

Referencia (n)	Población de estudio	Promedio de edad	Criterio principal de valoración	Muestra 1	Muestra 2	Muestra control 1	Muestra control 2	Tiempo de seguimiento	Respuesta en expuestos 1	Respuesta en expuestos 2	Respuesta en no expuestos 1	Respuesta en no expuestos 2	Asociación estadística
Griesser H., 2012 (Alemania) (n = 436)	Mujeres >18 años con diagnóstico de atrofia vaginal, posmenopáusicas, amenorrea >12 meses, IMV inicial < 40%, pH inicial > 5.	64,9 ± 8,1 años; 65,4 ± 7,3; años 64,8 ± 7,8 años.	Índice de Maduración Vaginal pH	Óvulos de estriol 0.2 mg 1 vez/día x 3 semanas 2 veces/semana x 9 semanas, n = 142.	0.03 mg estriol 1 vez/día x 3 semanas 2 veces/semana x 9 semanas, n = 147.	Placebo 1 vez/día x 3 semanas 2 veces/semana x 9 semanas, n = 147.	-	12 semanas	IMV T0: 9,3 ± 10,68 T1: 46,3 ± 17,0 pH T0: 6,5 ± 0,6 T1: −1,6 ± 0,8	IMV T0: 11.7 ± 12.9 T1: 38.4 ± 19.4 pH T0: 6.5 ± 0.6 T1: −1.4 ± 0.9	IMV T0: 12.3 ± 13.1 T1: 23.9 ± 21.5 pH T0: 6.5 ± 0.6 T1: −0.6 ± 0.8	-	P < 0.001
Bachmann G., 2009 (Canadá y EE. UU.) (n = 423)	Mujeres de 45 a 80 años con útero intacto y síntomas de atrofia vaginal moderada a severa, pH inicial ≥ 5, células superficiales 0% a 5%.	57,7 ± 5,8 años; 57,5 ± 5,5 años; 58,0 ± 5,8 años; 58,7 ± 5,8 años.	Índice de Maduración Vaginal pH	Crema estrógenos conjugados 0.3mg 1 vez día x 21 días + 7 días sin crema x 3 meses, n= 143.	Crema estrógenos conjugados 0.3mg 2 veces/semana x 3 meses, n = 140.	Placebo 1 vez día x 21 días + 7 días sin crema x 3 meses, n = 72.	Placebo 2 veces/semana x 3 meses, n = 68.	12 semanas	IMV (células superficiales) T1: +27,9 (células parabasales) T1: -60.6 pH T1: −1.6	IMV (células superficiales) T1: + 25.8 (células parabasales) T1: -58.2 pH T1: −1.6	IMV (células superficiales) T1: + 3.0 (células parabasales) T1: -21.5 pH T1: −0.4	IMV (células superficiales) T1: +1.0 (células parabasales) T1: -6.6 pH T1: −0.3	P < 0.001
Dessole, 2004 (Italia) (n = 88)	Mujeres de 55 a 70 años con síntomas y signos de incontinencia urinaria, atrofia vaginal e historia de infecciones recurrentes del tracto urinario. Sin tratamiento previo con estrógenos.	58 ± 4 años; 56 ± 5 años.	pH	Óvulos de estriol 1 mg 1 vez/día x 2 semanas seguido de 1 óvulo 2 veces/semana hasta completar el horizonte, n = 44.	-	Placebo 1 vez/día x 2 semanas seguido de 1 óvulo 2 veces/semana hasta completar el horizonte, n = 44.	-	24 semanas	pH T0: 5.65 ± 0.97 T1: 4.12 ± 0.96	-	pH T0: 5.47 ± 0.93 T1: 5.30 ± 0.75	-	P < 0.05

Comercial por el laboratorio. Los precios se encuentran expresados en pesos colombianos COP (cambio de peso colombiano) de 2014.

Resultados

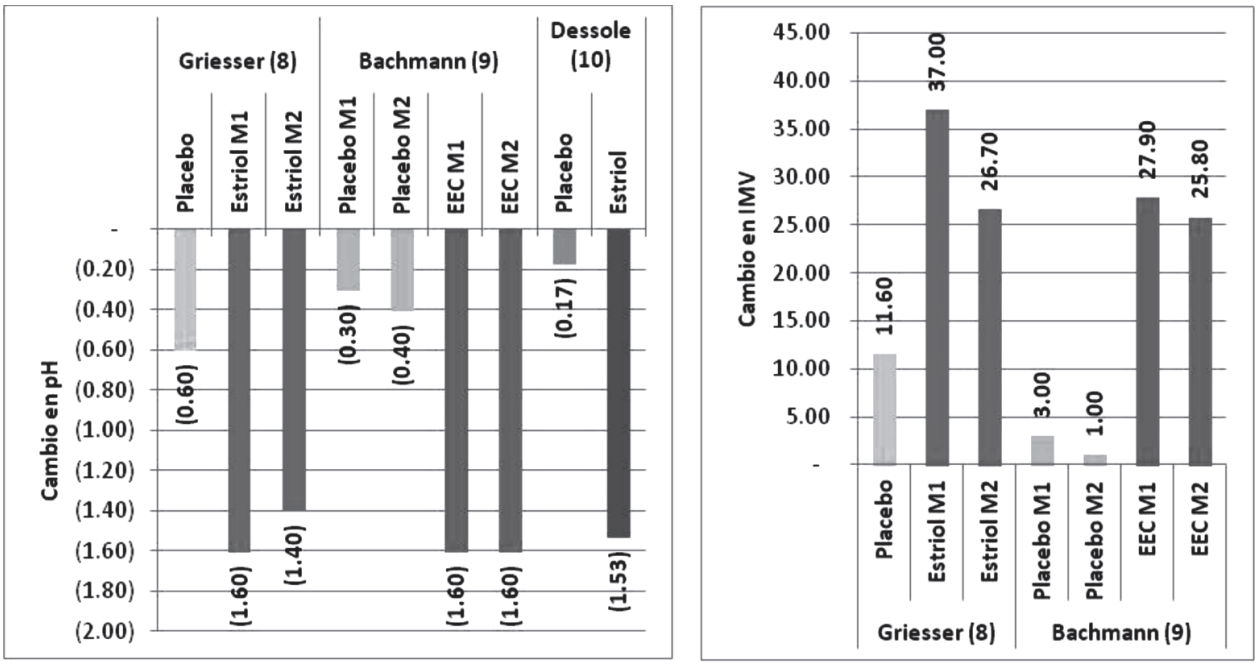
Tres de los ensayos evaluaron el uso de estriol en su presentación de óvulos, con un tamaño de muestra total de 604 pacientes; solo se encontró un ECA que cumpliera con los criterios de inclusión para EEC en su presentación en crema y un tamaño de muestra total de 423 pacientes (tabla 3, figura 2).

El ECA de Griesser y colaboradores[11] demostró superioridad de los óvulos con estriol frente al placebo en el tratamiento de la atrofia vaginal, evaluado durante 12 semanas, el IMV incrementó significativamente con las dosificaciones de estriol evaluadas: 0.2 mg y 0.03 mg

Tabla 3. Cambios de pH e IMV de los medicamentos evaluados en comparación con la línea basal, para los ECA incluidos en el análisis

Autor	Comparador - dosis	Desenlace-cambio	
		pH	IMV
Griesser[11]	Estriol 0,2mg 1 vez/día x 3 semanas seguido de 2 veces/semana x 9 semanas	−1.6 ± 0.8	+37.0 ± 17.0
	Estriol 0,03mg 1 vez/día x 3 semanas seguido de 2 veces/semana x 9 semanas	−1.4 ± 0.9	+26.7 ± 19.4
Bachmann[12]	Crema estrógenos conjugados 0,3mg 1 vez día x 21 días + 7 días sin crema	−1.6	+27.9
	Crema estrógenos conjugados 0,3mg 2 veces/semana	−1.6	+25.8
Dessole[13]	Estriol 1mg/día + 2 veces/semana	−1.5 ± 0.9	NE*

*NE: No Evaluado



M1: Muestra 1. M2: Muestra 2

** El IMV evaluado por Griesser[8] mide el cambio porcentual de células superficiales y parabasales. Bachmann[9] evalúa el cambio porcentual de células parabasales.

Figura 2. Cambios en el pH (izquierda) e IMV** (derecha) de los comparadores analizados por terapia administrada y grupo placebo

estriol (46.3 ± 17.0 y 3.4 ± 19.4, respectivamente) en comparación con placebo (23.9 ± 21.5; P < 0.001), el pH vaginal disminuyó significativamente (-1.6 ± 0.8 y -1.4 ± 0.9, respectivamente) en comparación con placebo (-0.6 ± 0.8; P < 0.001). En el ECA de Dessole y colaboradores[13], se mostró que la administración intravaginal de estriol puede ser una opción terapéutica satisfactoria para las mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal; en un horizonte temporal evaluado de 24 semanas, el pH disminuyó significativamente con estriol (-1.5 ± 0.9) en comparación con placebo (-0.17 ± 0.75; P < 0.05). Es decir, en estos tres ECA se encontró mejoría significativa del IMV y del pH con el uso de estriol en óvulos.

En el estudio de Bachmann y cols.[12] se observó que la crema de estrógenos conjugados es eficaz para aliviar los síntomas de atrofia vulvovaginal en un seguimiento evaluado por 12 semanas; el pH disminuyó significativamente con la administración diaria o dos veces por semana, en comparación con la línea basal (-1.6 para ambas dosificaciones) y con placebo (-0.3 y -0.4 respectivamente; P < 0.001); el IMV aumentó significativamente en las células superficiales con la administración de crema de estrógenos conjugados diaria o dos veces por semana, en comparación con la línea basal (27.9 ± 1.7 y 25.8 ± 1.7 respectivamente; P < 0.001) y con placebo (3.0 ± 2.4 y 1.0 ± 2.4 respectivamente; P < 0.001).

El uso de estriol y EEC ha demostrado mejoría significativa en la disminución de pH vaginal y el aumento del IMV en mujeres posmenopáusicas con síntomas de atrofia vaginal, en comparación con la línea base y/o con placebo.

Los valores de IMV y pH del estudio de Bachmann y colaboradores[12] muestran que los EEC se encuentran dentro de los rangos de resultados de estriol, por lo cual podríamos afirmar que la efectividad de estas moléculas para estos desenlaces es similar (figura 3).

Con base en la evidencia disponible, se puede afirmar que el uso de estriol y estrógenos conjugados presenta mejoría de los síntomas de la atrofia vaginal en términos de IMV y disminución de pH de manera similar y que no existe evidencia que soporte la superioridad de alguno de los comparadores; por consiguiente, se puede inferir que son igualmente eficaces en el tratamiento de la atrofia vaginal de mujeres posmenopáusicas.

Estos resultados son consistentes con los del metaanálisis de Cochrane, que concluye que el uso de cremas, óvulos, tabletas y anillos vaginales de estriol y/o EEC es igualmente eficaz en el tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal[15].

Teniendo en cuenta que las eficacias de la crema de EEC y los óvulos de estriol son similares para el tratamiento de la atrofia vaginal, se genera un análisis de costo-minimización, que compara exclusivamente los costos de dos intervenciones alternativas, bajo el supuesto de que ambas proveen un nivel de beneficio equivalente[16].

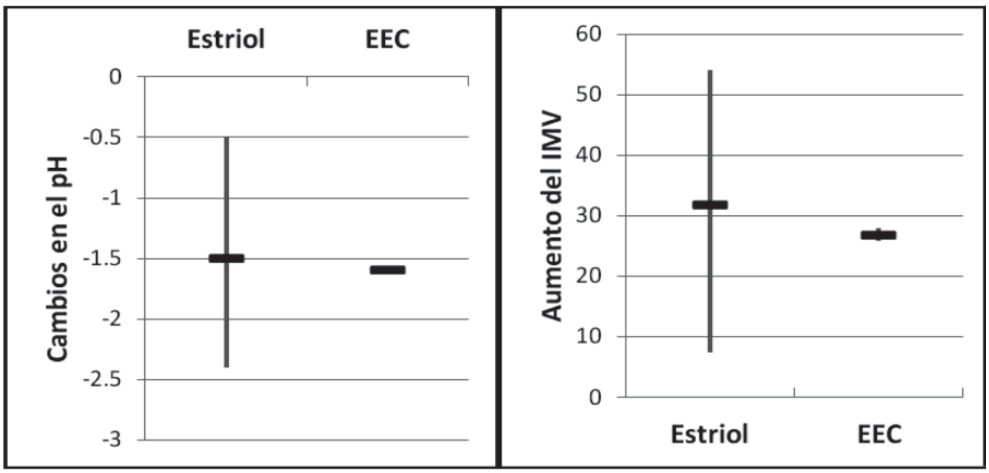


Figura 3. Cambios agrupados en el pH (izquierda) e IMV (derecha) de los comparadores analizados

Tabla 4. Costos unitarios y totales por grupo terapéutico para el horizonte de 3 meses (13 semanas)

Grupo terapéutico	G03CA57	G03CA04
Principio activo	Estrógenos conjugados	Estriol
Presentación	Crema	Óvulos (liberación sostenida)
Dosis promedio	0,5g 2 veces a la semana	1 óvulo [3,5 mg], 2 veces a la semana durante 3 semanas, seguido de 1 óvulo [3,5 mg] 1 vez a la semana
Dosis 3 meses	13 gr	16 óvulos
Presentación	Tubo x 26 gr	Caja x 6 óvulos
Precio promedio*	$42.710,14	$69.174,96
Cantidad requerida	1 tubo	2.6 cajas (3 cajas)
Precio total tratamiento 3 meses	$42.710	$207.525

* Se utilizó el precio SISMED del canal comercial reportado por el laboratorio, según el último reporte disponible (enero-diciembre de 2013). No obstante, los fabricantes pueden vender a un precio menor a los precios indicados en este ejercicio.

El costo de los tratamientos en el horizonte determinado se encuentra descrito en la tabla 4.

Podemos observar que en un horizonte de tiempo de tres meses (13 semanas), con una dosificación de un óvulo dos veces a la semana durante tres semanas, seguido de un óvulo [3.5 mg] una vez a la semana para estriol, y 0.5 gr dos veces a la semana para EEC, se requieren en total 16 óvulos y 13 gr, respectivamente. Teniendo en cuenta el costo de adquisición de las presentaciones comercializadas, el costo total para el tratamiento durante 13 semanas con estriol sería de $207.525, y para EEC sería $42.710 (figura 4).

Dentro de las limitaciones del estudio, no se encontraron ECA que realizaran comparaciones cabeza a cabeza de los grupos terapéuticos evaluados. Adicionalmente, el estudio de Bachmann y colaboradores[12] no reporta los valores de desviación estándar; por tanto, en la comparación se utilizó el valor promedio.

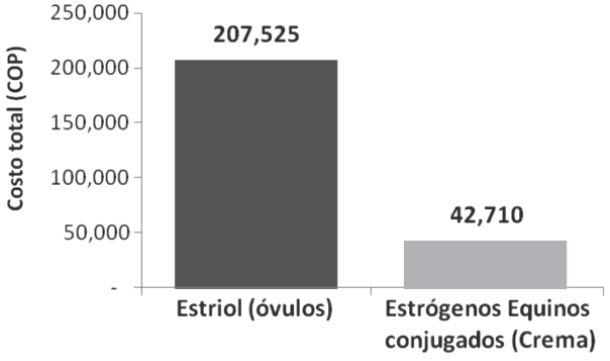


Figura 4. Costo de las opciones terapéuticas comparadas para un horizonte de 3 meses

A pesar de que para el cálculo de IMV del grupo terapéutico EEC solo se utilizó el porcentaje de células superficiales, a diferencia de los ECA del grupo terapéutico estriol, que utilizaron tanto el porcentaje de células superficiales como el de células intermedias, se puede observar que el valor promedio de EEC se encuentra dentro del rango reportado para estriol.

Conclusión

- Las alternativas comparadas, EEC (crema) y estriol (óvulos de liberación sostenida), tienen efectividades equivalentes para el tratamiento de la atrofia urogenital.
- En un tratamiento de tres meses, el uso de EEC tiene un costo promedio de $42.710, lo que corresponde al 20.6% del costo promedio total esperado con los óvulos de estriol ($207.525).
- La terapia de reemplazo estrogénica local más costo-efectiva para el tratamiento de la atrofia vaginal es la molécula innovadora de EEC crema: Premarin®, teniendo en cuenta la equivalencia de efectividad y menor costo en comparación con los óvulos de estriol.

Referencias

1. De Cetina TC. Los síntomas en la menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006;14(3):141-148.
2. Utian WH, Maamari R. Attitudes and approaches to vaginal atrophy in postmenopausal women: a focus group qualitative study. *Climacteric* 2014 Feb;17(1):29-36.
3. Shifren JL, Schiff I. Papel de la terapia hormonal en el manejo de la menopausia. *Obstet Gynecol* 2010;115:839-855.
4. Marx P, Schade G, Wilbourn S, et al. Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis. *Maturitas* 2004 Jan 20;47(1):47-54.
5. Carranza-Lira S, de Jesús Cabrera-López T, Estrada-Moscoso I, et al. Índice de maduración y sequedad vaginales. Evaluación de dos dosis de estrógenos tópicos vía vaginal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012 May-Jun;50(3):315-318.
6. Mas M, Báez D. Abordaje clínico de las disfunciones sexuales femeninas: perspectiva organica. *Rev Int Androl* 2007;5(1):92-101.
7. Luengo-Fernández R, Hernández-Quesada C, Rivero-Arias O. Evaluación económica de tecnologías sanitarias: una introducción para médicos. *Rev Neurol* 2011;53:107-115.
8. Catalá-López F. Cuidados de salud basados en la eficiencia. Conceptos generales en evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Enferm Clin* 2009;19:35-42.
9. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry, estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommendations for clinical evaluation. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071643.pdf; consultado en agosto de 2013.
10. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996 Feb;17(1):1-12.
11. La escala de Jadad es un instrumento que evalúa la probabilidad de sesgo de una investigación en una escala de 1 a 5, en donde se revisa la distribución aleatoria, cegamiento y pérdidas. El valor de 1 significa menor calidad y el de 5, mayor calidad.
12. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. *Maturitas* 2012;71(4):360-368.
13. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 2009 Jul-Aug;16(4):719-727.
14. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, et al. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004;11(1):49-56.
15. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. c. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18;(4):CD001500.
16. Zárate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. *Rev Med Chile* 2010;138(Supl 2):93-97.