Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2019 febrero;87(2):93-99.

Estrógeno tópico vaginal y dehiscencia de la cúpula vaginal en pacientes con histerectomía total laparoscópica

Topical vaginal estrogen and vaginal vault dehiscence in patients rather than a laparoscopic total hysterectomy.

Fred Morgan-Ortiz, Dalia Gabriela Sosa-Atondo, Fred Valentín Morgan-Ruiz, Juan Manuel Soto-Pineda, Josefina Báez-Barraza, Felipe de Jesús Peraza-Garay

Resumen

OBJETIVO: Comparar la frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal en pacientes tratadas con y sin estrógenos equinos conjugados por vía vaginal antes de la histerectomía total laparoscópica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Ensayo clínico controlado, comparativo, ciego simple, efectuado en pacientes atendidas entre enero de 2013 y agosto de 2016 en el Hospital Civil de Culiacán con indicación de histerectomía total laparoscópica por enfermedad benigna. Criterios de inclusión: haber recibido durante tres semanas previas al procedimiento estrógenos equinos conjugados por vía vaginal (grupo de estudio) o crema lubricante vaginal como placebo (grupo control). Criterios de exclusión: pacientes con diabetes mellitus tratadas con esteroides y antecedente de un evento tromboembólico reciente. Se evaluó la frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal a los 7 y 30 días posteriores a la cirugía. Se utilizó la prueba *t* de Student para comparar medias y la χ^2 para la comparación de proporciones, con cálculo de riesgo relativo para evaluar el riesgo de dehiscencia de la cúpula vaginal.

RESULTADOS: Se estudiaron 236 pacientes con edad promedio, en ambos grupos, de 47.1 y 47.7 años, respectivamente (p > .05). Los antecedentes ginecoobstétricos y las indicaciones para histerectomía fueron similares en ambos grupos (p = .340). La incidencia total de dehiscencia de la cúpula vaginal fue de 4.6% (n = 11/236) con frecuencia de 6.8% (n = 8/118) en las pacientes del grupo tratado con lubricante vaginal y de 2.5% (n = 3/118) en el grupo tratado con estrógenos equinos conjugados por vía vaginal, sin diferencias entre ambos grupos (p = .123; RR=.359; IC95%: .093-1.387).

CONCLUSIONES: El riesgo de dehiscencia de la cúpula vaginal fue similar entre el grupo que recibió lubricante y el de estrógenos tópicos vaginales, pero con una tendencia menor en la frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal en el grupo tratado con estrógenos tópicos.

PALABRAS CLAVE: Vaginal; estrógenos equinos conjugados; histerectomía total laparoscópica; crema lubricante vaginal; dehiscencia.

Abstract

OBJECTIVE: To compare the frequency of vaginal cuff dehiscence in patients managed with and without conjugated equine estrogens vaginally prior to total laparoscopic hysterectomy (TLH).

MATERIALS AND METHODS: In a single-blind controlled clinical trial, 236 patients with indications for laparoscopic total hysterectomy for benign pathology at the Hospital Civil de Culiacán and who agreed to participate in the study were randomly assigned to receive vaginally conjugated equine estrogens (study group) or vaginal lubricating cream as a placebo (control group) for 3 weeks prior to the procedure. Patients with diabetes mellitus, treated with steroids and history of a recent thromboembolic event were excluded. The frequency of vaginal cuff dehiscence was evaluated at 7 and 30 days after surgery. The student's t-test was used to compare means and the Chi-square test was used to compare proportions, with relative risk (RR) calculation to evaluate the risk of vaginal cuff dehiscence.

Hospital Civil de Culiacán, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa.

Recibido: agosto 2018

Aceptado: septiembre 2018

Correspondencia
Fred Morgan Ortiz
fmorganortiz@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Morgan-Ortiz F, Sosa-Atondo DG, Morgan-Ruiz FV, Soto-Pineda JM, Báez-Barraza J, Peraza-Garay FJ. Estrógeno tópico vaginal y dehiscencia de la cúpula vaginal en pacientes con histerectomía total laparoscópica. Ginecol Obstet Mex. 2019 febrero;87(2):93-99.
https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2418

RESULTS: We studied 236 patients with average age, in both groups, 47.1 and 47.7 years, respectively (p > .05). The mean age of the patients was similar between the groups (47.1 vs 47.7 years, p>.05). The gynecological-obstetric history and indications for hysterectomy were similar between both groups (p = .340). The incidence of vaginal cuff dehiscence was 2.5% (n = 3) in the group treated with conjugated equine estrogens vaginally and 6.8% (n = 8) in the patients of thse group treated with vaginal lubricant (p= .123; RM= .359; IC95%: .093-1.387).

CONCLUSIONS: The risk of presenting vaginal cuff dehiscence was similar between the group of lubricant and topical vaginal estrogens, but with a lower tendency in the frequency of vaginal cuff dehiscence in the group of topical estrogens.

KEYWORDS: Vaginal; Conjugated equine estrogens; Total laparoscopic hysterectomy; Vaginal lubricating cream; Dehiscence.

ANTECEDENTES

La dehiscencia de la cúpula vaginal es una complicación frecuente después de la histerectomía laparoscópica o robótica. Es la separación del grosor, parcial o total, de la pared vaginal anterior y posterior de la cúpula vaginal, con o sin evisceración intestinal. Las variaciones en la definición son: sangrado de los ángulos, leve apertura de la cúpula que produce sangrado, mala alineación de los bordes de la mucosa vaginal que produce sangrado, formación de granulomas con sangrado que, en general, requieren una nueva consulta y en algunos casos otra intervención.[1]

Hay variables que pueden estar implicadas en la dehiscencia de la cúpula vaginal: técnica de la colpotomía (corte electro-quirúrgico con instrumento monopolar o bipolar, coagulación excesiva de los bordes, infiltración de vasopresina y corte frío),[2,3] técnica de sutura (puntos separados o continuos, una o dos capas),[3] antecedentes clínicos de la paciente (diabetes, tabaquismo, obesidad, consumo de esteroides, quimioterapia, infección) y otras (coito, ejercicio pesado, tos, IMC, edad).[4,5]

La incidencia global reportada de dehiscencia de la cúpula vaginal para todos los tipos de histerectomía es de 0.24%.[4,5] La frecuencia en la histerectomía total laparoscópica es muy variable, va de 0-7.5%.[1-5]

En un estudio[6] en el que se comparó la frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal y otras complicaciones quirúrgicas después del modo de sutura (con puntos separados en forma de ocho o continuo en dos capas), se reportó 1.2% (n = 3) de dehiscencia de la cúpula vaginal en el total de histerectomías con ambos tipos de cierre de la cúpula (uno en el cierre continuo en dos capas y dos en el grupo con cierre en figura de ocho).

En otro estudio de pacientes con histerectomía total laparoscópica en el que se comparó el cierre de la cúpula por vía vaginal (n = 262) *versus* vía laparoscópica (n = 210), se registró una frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal de 3.4%, sangrado en 1.9%, granulomas en 1.2% e infección en 1.4%, sin diferencias significativas en la frecuencia de complicaciones entre los dos tipos de cierre de la cúpula vaginal.[7]

https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2418

Para prevenir y tratar la dehiscencia de la cúpula vaginal durante la histerectomía total se recomienda efectuar la colpotomía con energía monopolar a 30 W corte puro, no utilizar demasiada coagulación en los bordes, cierre en doble capa con puntos ininterrumpidos con sutura de absorción tardía, tipo monofilamento con aguja CT1,[8] tomar un adecuado grosor de la vagina que incluya la mucosa vaginal, administración de clindamicina tópica vaginal las noches anterior y posterior a la cirugía, guardar reposo pélvico posoperatorio durante seis semanas y efectuar en ese momento una exploración vaginal vigorosa para evaluar la integridad de la cúpula vaginal.

La coexistencia de receptores estrogénicos en los fibroblastos de la piel y células inflamatorias sugiere que las concentraciones de estrógenos locales pueden influir en la fisiología cutánea, incluida la cicatrización de las heridas.[9] Los estrógenos modulan la expresión del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que tiene propiedades mitogénicas y quimiotácticas en los fibroblastos, estimula la angiogénesis e incrementa la contracción de las heridas por los fibroblastos.[10-14]

El objetivo de este estudio fue: evaluar el efecto de los estrógenos equinos conjugados por vía vaginal en la frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal en pacientes a quienes se realiza histerectomía total laparoscópica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado, comparativo, con asignación al azar, ciego simple, al que se incluyeron pacientes a quienes entre enero de 2013 y agosto de 2016 se les intervino para histerectomía total laparoscópica por enfermedad benigna en el Hospital Civil de Culiacán. Se excluyeron las pacientes con diabetes mellitus, que estuvieran recibiendo tratamiento con esteroides, y con antecedente de un evento tromboembólico reciente.

Las pacientes se reclutaron de la consulta externa de Ginecología y Obstetricia del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. Las pacientes se dividieron en dos grupos: el que recibió 1 g de estrógenos equinos conjugados y un grupo control al que se le aplicó lubricante vaginal inerte. El tratamiento se aplicó cada tres días durante tres semanas antes de la histerectomía.

En ambos grupos la histerectomía total laparoscópica total se llevó a cabo con un sistema sellador de vasos para los pedículos superiores y un instrumento bipolar convencional para coagulación de los bordes sangrantes de la cúpula vaginal. La colpotomía se efectuó con un instrumento monopolar, con corriente de corte puro a una potencia de 40 watts. El cierre de la cúpula vaginal se realizó con sutura barbada unidireccional calibre "00" (V-loc 90, Covidien Healthcare, Mansfield, MA, EUA) con puntos continuos, no anclados, en dos capas. Al terminar el cierre se evaluó, por vía vaginal, la integridad del cierre de la cúpula vaginal.

La variable de interés primario (dehiscencia de cúpula vaginal) la evaluó un ginecoobstetra que no participó en los procedimientos quirúrgicos y estuvo cegado al grupo de tratamiento al que fue asignada la paciente. Las evaluaciones se efectuaron a los 7 y 30 días posteriores a la histerectomía laparoscópica.

Variables epidemiológicas: edad, peso, cantidad de embarazos; clínicas: comorbilidades, consumo de fármacos, tabaquismo, diagnóstico por el que se indicó la histerectomía.

Se utilizó estadística descriptiva con cálculo de medias para variables numéricas y de propor-

ciones para variables categóricas. Se efectuó el cálculo de intervalos de confianza para cada estimador puntual. La t de Student se utilizó para comparar medias y la χ^2 para comparar proporciones. Se efectuó un cálculo de riesgo relativo (RR) para dehiscencia de la cúpula vaginal.

Los factores de riesgo de dehiscencia de la cúpula vaginal se estudiaron mediante análisis de regresión logística multivariado con los principales factores de riesgo relevantes de acuerdo con la bibliografía actual. El análisis de datos se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS v.20. Un valor de *p* igual o menor a .05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 236 pacientes a quienes se efectuó histerectomía total laparoscópica: 118 en el grupo de estrógenos equinos conjugados por vía vaginal y 118 asignadas al grupo de lubricante vaginal. La edad promedio de las pacientes fue similar en ambos grupos: 47.1 y 47.7 años, respectivamente (p > .05). Se encontraron diferencias en el peso promedio, mayor para el grupo de lubricante vaginal (p = .040). El resto de las características generales de las pacientes fue similar para uno y otro grupo. **Cuadro 1**

Las indicaciones de la histerectomía laparoscópica fueron similares para ambos grupos (p = .515), la miomatosis uterina (87.3 *vs* 89%) fue la indicación más frecuente en el grupo de estrógeno tópico vaginal y el de lubricante vaginal. **Cuadro 2**

En lo que respecta al tiempo quirúrgico (95.2 *vs* 97.6 minutos) y el sangrado operatorio (141 y 135 mL) no se observaron diferencias entre el grupo de estrógenos y lubricante vaginal.

Se registraron 11 casos de dehiscencia de la cúpula vaginal (4.6%) de los que 3 fueron en el grupo de estrógeno tópico vaginal y 8 en el de lubricante, sin diferencias significativas entre ambos grupos (p = .123, RR: .359; IC95%: .093-1.387). Los 8 casos de dehiscencia de la cúpula vaginal del grupo de lubricante vaginal tuvieron sangrado y dehiscencia leve en los bordes, que

Cuadro 1. Características generales por grupo de estudio

Característica*	Estrógeno tópico (n=118)	Lubricante vaginal (n=118)	Sig.
Edad	47.1 (± 7.2)	47.7 (± 6.4)	>.05
Peso	68.6 (± 9.8)	71.6 (± 12.3)	.040
Gesta	3.5 (± 1.6)	3.7 (± 1.7)	.399
Para	2.1 (± 1.8)	2.0 (± 1.9)	.544
Aborto	.7 (± 1.1)	.9 (± 1.3)	.231
Cesáreas	.7 (± 1.0)	.8 (± 1.0)	.443

* Media (±DE)

Cuadro 2. Principales indicaciones de la histerectomía laparoscópica

Indicación	Estrógeno tópico (n=118)	Lubricante vaginal (n=118)	Sig.
Dolor pélvico crónico	1 0.8%	0 0.0%	.340
Endometriosis severa	2 1.7%	0 0.0%	
Hiperplasia endometrial	7 5.9%	6 5.1%	
Masa anexial	2 1.7%	1 0.8%	
SGA-miomatosis uterina	103 87.3%	105 89.0%	
Neoplasia cervical (NIC1)	1 0.8%	4 3.4%	
SGA-ovulatorio	2 1.7%	2 1.7%	

SGA: Sangrado genital anormal

https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2418

se trató e inhibió en los siguientes 30 días con recursos médicos tópicos. De los 3 casos de dehiscencia de la cúpula vaginal, del grupo de estrógenos tópicos vaginales, 2 tuvieron granulomas de la cúpula que recibieron tratamiento tópico y 1 caso tuvo separación parcial de los bordes de la cúpula que requirió reintervención quirúrgica para el afrontamiento de los bordes con sutura. Los 11 casos de dehiscencia de la cúpula vaginal fueron de pacientes con sobrepeso u obesidad.

DISCUSIÓN

La dehiscencia de la cúpula vaginal es una complicación excepcional de la histerectomía, independientemente del tipo de acceso utilizado para efectuarla, aunque menor riesgo para el vaginal comparado con el laparoscópico.[15]

Esta complicación puede poner en riesgo la vida de la paciente cuando se asocia con evisceración intestinal, necrosis y perforación del intestino.[16] En esta serie de 236 pacientes a quienes se efectuó histerectomía laparoscópica no se registró ningún caso de dehiscencia de la cúpula vaginal con evisceración intestinal.

Para su prevención se han propuesto diferentes medidas: modificar la técnica electro-quirúrgica de colpotomía con un instrumento monopolar con corte puro, tipo de material de sutura (monofilamento o multifilamento) y técnica de cierre (una capa o dos capas) de la cúpula vaginal, acceso para el cierre (laparoscópico o vía vaginal), aplicación de antibióticos tópicos (antes y después de la intervención), de estrógenos vaginales, no tener actividad sexual hasta trascurridas 10 a 12 semanas, suspender el tabaquismo, disminuir de peso, entre otras.[2-5,14,15,17] Hay varios estudios que evaluaron la asociación entre el tipo de material y la técnica de sutura de la cúpula vaginal, con resultados contradictorios.[18-20]

Un estudio retrospectivo de 2382 histerectomías totales efectuadas mediante distintos accesos reportó una frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal de 0.9% (n = 23), con mayor riesgo para el acceso laparoscópico y el asistido por robot. Este estudio no pudo demostrar una asociación entre la dehiscencia y la técnica electroquirúrgica de colpotomía, modo y material de sutura utilizado para el cierre de la cúpula vaginal, y con mayor tiempo quirúrgico del procedimiento que se relaciona con la extensión y su complejidad. La técnica de sutura continua fue un factor protector de dehiscencia de la cúpula vaginal, por eso los autores la recomiendan para el cierre.[18]

Se sugiere que la técnica, el tipo de material de la sutura y la forma de cierre durante la histerectomía laparoscópica pueden estar asociados con el riesgo de dehiscencia y otras complicaciones posoperatorias. Un estudio que comparó la sutura barbada unidireccional (V-loc™ 180 unidirectional suture, Covidien, Mansfield, EUA) con la de multifilamento de poliglactina 910 (Vicryl®, Ethicon Inc. Sommerville, MA, EUA) para el cierre de cúpula vaginal evaluó las complicaciones posoperatorias y reportó 3.3% (n = 5) de casos de dehiscencia de cúpula vaginal en el grupo de la sutura multifilamento y ningún caso en el grupo de sutura barbada unidireccional. Una ventaja más de la sutura barbada es el menor tiempo quirúrgico total asociado con menor duración para el cierre de la cúpula vaginal.[8,20] La frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal en este reporte difiere de los resultados de este estudio en el que en todas las pacientes se utilizó la sutura barbada unidireccional en dos capas y la frecuencia global de dehiscencia fue de 4.6% (n = 11/236). Esta diferencia puede deberse al tipo de sutura utilizada en ambos estudios (V-loc 90 *vs* V-loc180).

La vía de acceso para el cierre de la cúpula vaginal (laparoscopia o vía vaginal) es un factor

que también puede influir en el riesgo de dehiscencia. En un ensayo clínico[21] llevado a cabo en pacientes a quienes se efectuó histerectomía y se comparó el riesgo de dehiscencia y otras complicaciones asociadas con el cierre de la cúpula vaginal por vía laparoscópica y vaginal (con sutura continua con poliglactina 910 del "0") la frecuencia fue mayor en el grupo de cierre por vía vaginal (2.7 *vs* 1%; RM: 2.78; IC95%: 1.16-6.63) *versus* por vía laparoscópica. Los factores asociados de manera independiente con mayor riesgo de dehiscencia de cúpula vaginal fueron el estado premenopáusico y el hábito tabáquico.[21]

Otro estudio que comparó el acceso endoscópico con el vaginal para el cierre de la cúpula vaginal en pacientes con histerectomía total laparoscópica no encontró diferencias en la morbilidad posoperatoria de la cúpula vaginal, pero sí menor tiempo quirúrgico en el procedimiento.[22]

La existencia de receptores estrogénicos en los fibroblastos de la piel de humanos y células inflamatorias sugiere que las concentraciones de estrógenos locales pueden influir en la fisiología cutánea, incluida la cicatrización de las heridas.[9]

Los estrógenos modulan la expresión de la citocina factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), que es mitogénico y quimiotáctico para fibroblastos, estimula la angiogénesis y aumenta la contracción de las heridas por los fibroblastos.

Los estudios de los efectos estrogénicos en los diferentes tipos de células que participan en el proceso de cicatrización reportan: incremento en la reepitelización de las heridas al promover la tasa de mitosis en las células epidérmicas,[10] un efecto angiogénico en el endotelio (porque estimula la migración y adhesión de las células endoteliales a la lámina de colágeno tipo I y IV y fibronectina),[11] reducción de la respuesta inflamatoria en prevención de la liberación de elastasa derivada de neutrófilos[10] y estímulo de la contracción de la herida por su efecto en los monocitos-macrófagos al desregular la expresión del factor inhibidor de la migración de los macrófagos.[12] Esto último induce la estimulación de la granulación tisular y el depósito de colágeno, al inducir la síntesis fibroblástica de TGF-β1 (factor de crecimiento),[13] reducir las proteasas e incrementar la secreción del TIMP (inhibidor tisular de metaloproteinasas) por los fibroblastos.[14]

En un estudio experimental de tejido endometrial, de endocérvix y ectocérvix obtenidos de especímenes de histerectomías, éste se expuso a medios de cultivo con y sin estradiol antes de aislar el ARN. Se midió la expresión del gen de nucleotidasa por PCR en células epiteliales y fibroblastos de los tejidos con el propósito de evaluar la expresión del gen de nucleotidasa y su actividad biológica posterior a la exposición a estradiol. Se encontró un incremento en la expresión y actividad biológica de la nucleotidasa inducida por estradiol, lo que se traduce en incremento de la actividad de fibroblastos y células epiteliales del aparato reproductor.[23]

Lo anterior sugiere que la adecuada actividad estrogénica en la vagina en pacientes a quienes se practica histerectomía por enfermedad benigna pudiera incrementar el grado microbicida local y mejorar el proceso de cicatrización de la cúpula vaginal. En nuestro estudio de 236 pacientes con histerectomía total laparoscópica por patología benigna donde se compararon dos grupos de pacientes: 118 a quienes se administraron estrógenos equinos conjugados por vía vaginal tres semanas previas al procedimiento y un grupo control de 118 pacientes a quienes solo se indicó un lubricante vaginal por un tiempo similar no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal (2.5 *vs* 6.8% para el grupo de estrógenos y lubricante vaginal respectivamente; p = .123). El

https://doi.org/10.24245/gom.v87i2.2418

grupo de estrógeno vaginal tuvo una tendencia protectora contra el riesgo de dehiscencia de la cúpula vaginal (reducción del riesgo de 65%) comparado con el grupo de lubricante vaginal (RM: .359; IC95%: .093-1.387).

CONCLUSIONES

La frecuencia de dehiscencia de la cúpula vaginal puede reducirse con la administración de estrógenos equinos conjugados durante tres semanas previas a la histerectomía total laparoscópica pues mejoran las condiciones del epitelio vaginal y disminuyen la atrofia, lo que favorece la mejor cicatrización del sitio.

REFERENCIAS

1. Siedhoff MT, et al. Decreased incidence of vaginal cuff dehiscence after laparoscopic closure with bidirectional barbed suture. J Minim Invasive Gynecol 2011;18(2):218-23. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2011.01.002
2. Koh RM, et al. Incidence and characteristics of patients with vaginal cuff dehiscence after robotic procedures. Obstet Gynecol 2009;114 (2), Part 1 :231-35. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181af36e3
3. Ulcella S, et al. Vaginal cuff closure after minimally invasive hysterectomy: our experience and systematic review of the literature. Am J Obstet Gynecol 2011;205(2):119e1-119e12. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.03.024
4. Hur HC, et al. Incidence and patient characteristics of vaginal cuff dehiscence after different modes of hysterectomies. J Minim Invasive Gynecol. 2007;14(3):311-7. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2006.11.005
5. Hur HC, et al. Vaginal cuff dehiscence after different modes of hysterectomy. Obstet Gynecol 2011;118 (4): 794-801. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822f1c92
6. Jeung IC, et al. A prospective comparison of vaginal stump suturing techniques during total laparoscopic hysterectomy. Arch Gynecol Obstet 2010; 282 (6):631-38. https://doi.org/10.1007/s00404-009-1300-0
7. Hwang JA, et al. Vaginal cuff closure: a comparison between the vaginal route and laparoscopic suture in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy. Gynecol Obstet Invest 2011;71 (3):163-9. https://doi.org/10.1159/000316052
8. Morgan-Ortiz F, et al. Comparison between unidirectional barbed and polyglactin 910 suture in vaginal cuff closure in patients undergoing total laparoscopic hysterectomy. Surg Tech Int 2013;23(1):1-6.
9. Gillian S, et al. Potential Role of Estrogens in Wound Healing. Am J Clin Dermatol 2003; 4 (11): 737-43. https://doi.org/10.2165/00128071-200304110-00002
10. Ashcroft GS, Dodsworth J, Boxtel E. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGB-β1 levels. Nat Med 1997; 3: 1209-15.
11. Morales DE, et al. Oestrogen promotes angiogenic activity in human umbilical vein endotelial cells in vitro and in a murine model. Circulation 1995; 91: 755-63. https://doi.org/10.1161/01.CIR.91.3.755
12. Shanker G, et al. Oestrogen modulates the inducible expression of platelet derived growth factor mRNA by monocytes/macropaghes. Life Sci 1995; 56: 499-507. https://doi.org/10.1016/0024-3205(94)00479-C
13. Ashcroft GS, et al. Topical estrogen accelerates cutaneous wound healing in aged humans associated with an altered inflammatory response. Am J Pathol 1999; 155: 1137-46. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65217-0
14. Sato T, et al. Hormonal regulation of collagenolysis in uterine cervical fibroblast. Biochem J 1991; 275: 645-50. DOI: 10.1042/bj2750645
15. Sandberg EM, et al. Total Laparoscopic Hysterectomy Versus Vaginal Hysterectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Minim Invasive Gynecol. 2017; 24(2): 206-17. https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.10.020
16. Belull S, et al. Transvaginal Management of Vaginal Cuff Dehiscence with Bowel Evisceration following Delayed Diagnosis. Case Rep Obstet Gynecol 2017; 4985382. https://doi.org/10.1155/2017/4985382
17. Misirlioglu S, Boza A, Arslan T, Urman B Taskiran C. Unidirectional barbed suture for vaginal cuff closure without backward stitch in total laparoscopic hysterectomy. J Obstet Gynaecol Res. 2018. https://doi.org/10.1111/jog.13696
18. Fuchs Weizman N, et al. Vaginal cuff dehiscence: risk factors and associated morbidities. JSLS. 2015;19(2). doi: 10.4293/JSLS.2013.00351
19. Kim SM, et al. The use of barbed sutures for vaginal cuff closure during laparoscopic hysterectomy. Arch Gynecol Obstet. 2018;297(3):691-7. https://doi.org/10.1007/s00404-017-4637-9
20. Karacan T, et al. Comparison of barbed unidirectional suture with figure-of-eight standard sutures in vaginal cuff closure in total laparoscopic hysterectomy. J Obstet Gynaecol. 2018:1-6. https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1416597
21. Uccella S, et al. Laparoscopic vs transvaginal cuff closure after total laparoscopic hysterectomy: a randomized trial by the Italian Society of Gynecologic Endoscopy. Am J Obstet Gynecol 2018;218 (5): 500.e1-500.e13. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.029
22. Aydogmus H, et al. Cuff closure by vaginal route in TLH: Case Series and review of literature. J Clin Diagn Res. 2017;11(3): QD01-QD03. doi: 10.7860/JCDR/2017/25056.9447.
23. Shen Z, et al. Estradiol regulation of nucleotidases in female reproductive tract epithelial cells and fibroblasts. PLoS One. 2013; 8(7): e69854. doi: 10.1371/journal.pone.0069854