

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

E. A. P. DE MEDICINA HUMANA

**Factores de riesgo asociados al uso de terapia de
reemplazo hormonal en pacientes postmenopausicas que
se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza:**

enero-diciembre, 2009

TESIS

para obtener el título profesional de Medico Cirujano

AUTOR

Leonardo Arzapalo Gonzales

ASESOR

Alex Guibovich Mesinas

Lima-Perú

2010

*A mi madre Dedicación
quien guió mis primeros pasos
por la vida,
a mi amada Eylin
y a mi hija Valeria Ángela
que la fortalecen.*

ÍNDICE

	<u>Pág.</u>	
RESUMEN	4	
 <u>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>		
1.1 Identificación del Problema.....	7	
1.2 Formulación del Problema	7	
1.3 Formulación de Objetivos	8	
1.3.1 Objetivo General	8	
1.3.2 Objetivos Específicos.....	8	
1.4 Importancia, Alcances y Justificación de la Investigación.....	10	
1.4.1 Importancia	10	
1.4.2 Alcances.....	10	
1.4.3 Justificación	10	
1.5 Limitaciones de la Investigación	11	
 <u>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL</u>		
2.1 Fundamentos Teóricos	12	
 <u>CAPITULO III: METODOLOGÍA EMPLEADA</u>		
3.1 Identificación de las Variables	27	
3.2 Tipo de Investigación	27	
3.2.1 Diseño de Investigación	27	
3.3 Población de Estudio	28	
3.3.1 Muestra	28	
3.3.2 Instrumentos.....	28	
3.3.3 Técnica.....	29	
3.3.4 Plan de Análisis Estadístico	29	
3.3.5 Ética.....	29	
 <u>CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN</u>		
4.1 Presentación de Resultados	31	
 <u>CAPITULO V: DISCUSION</u>		34
<u>CAPITULO VI: CONCLUSIONES</u>		37
<u>CAPITULO VII: RECOMENDACIONES</u>		39
<u>CAPITULO VIII: AGRADECIMIENTOS</u>		40
<u>CAPITULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>		41
<u>CAPITULO X: ANEXOS</u>		45

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se ha realizado teniendo en cuenta el Reglamento de Grados y Títulos de la Escuela de Pre Grado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, con la finalidad de obtener el título de Médico Cirujano.

Objetivo: La investigación estuvo orientada a identificar los factores de riesgo asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal, en mujeres posmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el período comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009 **Muestra:** La muestra seleccionada estuvo comprendida por 178 pacientes, 89 casos y 89 controles.

Instrumentos: Los instrumentos empleados estuvieron conformados por una ficha de recolección de datos convenientemente elaborada para los fines de estudio, se analizó la asociación de las variables a través de la prueba del Chi cuadrado, asimismo la fuerza de asociación con OR, se consideró α : 0,05. **Tipo de Estudio:** Observacional.

Diseño de investigación: Analítico de casos y controles, transversal y retrospectivo.

Resultado: La investigación nos demuestra un mayor uso de terapia de reemplazo hormonal en la población femenina con grado de instrucción secundaria (n=40), en las pacientes sin antecedente patológicos (n=51), en las que no presentan antecedentes quirúrgicos (n=30) y en pacientes con sintomatología climatérica (n=46).

Conclusiones: Se concluye en el estudio que hay una asociación estadísticamente significativa del uso de terapia de reemplazo hormonal con el grado de instrucción ($p=0.009$) (OR=4.6), con antecedentes patológicos ($p=0.009$) (OR=3.0), con antecedentes quirúrgicos ($p=0.017$) (OR=0.4) y con síntomas climatéricos ($p=0.034$) (OR=0.5).

PALABRAS CLAVE: Factores de riesgo, terapia de reemplazo hormonal, postmenopausia.

SUMMARY

The present investigation work has been carried out keeping in mind the Regulation of Grades and Holding of the School of Pre Grade of the Ability of Medicine of the National University bigger than San Marcos, with the purpose of obtaining Medical Surgeon's title.

Objective: The investigation was guided to identify the factors of risk associated to the use of therapy of hormonal substitution, in women posmenopáusicas that were assisted in the Hospital National Archbishop Loayza in the period understood between January 01 and December of the 2009.

Sample: The selected sample was understood by 178 patients, 89 cases and 89 controls.

Instruments: Were the used instruments conformed by a record of gathering of data meetly elaborated for the study ends, was the association

of the variables analyzed through the test of the square Chi, was the association force with OR, considered also?: 0,05.

Type of Study: Observational.

Investigation design: Analytic of cases and controls, traverse and retrospective.

Result: The investigation demonstrates us a bigger use of therapy of hormonal substitution in the feminine population with grade of secondary instruction (n=40), in the patients without pathological antecedent (n=51), in those that don't present surgical antecedents (n=30) and in patient with sintomatología climacteric (n=46).

Conclusions: You concludes in the study that there is an association statistically significant of the use of therapy of hormonal substitution with the instruction grade ($p=0.009$) (OR=4.6), with pathological antecedents ($p=0.009$) (OR=3.0), with surgical antecedents ($p=0.017$) (OR=0.4) and with symptoms climacteric's ($p=0.034$) (OR=0.5).

WORDS KEY: Factors of risk, therapy of hormonal substitution, Postmenopausal.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 IDENTIFICACION DEL PROBLEMA.

El climaterio constituye una etapa en la vida de la mujer donde se presentan cambios físicos, sociales y culturales, los cuales ponen a prueba en las pacientes su capacidad psíquica para llevar a cabo los ajustes psicológicos y sociales necesarios, que les permitan mantener su equilibrio emocional y continuar su desarrollo^{1,2}. En nuestro país la edad de presentación promedio es de 48 años de edad, lo cual es variable de acuerdo a las condiciones sociodemográficas de las mujeres. La menopausia es debido a la declinación gradual de la función ovárica. Es difícil predecir hasta qué punto el déficit estrogénico afectará su estado emocional, su sistema familiar y su entorno⁹. Son muchos los factores sociales y psicológicos que inciden en esta etapa y que influyen en la aparición de la sintomatología climatérica.^{10,11} Estos aspectos tienen que ver con la respuesta individual a esta situación crítica de la vida que amenaza su ajuste, imagen y autoconcepto, y sobre todo la actitud frente al climaterio: las mujeres con personalidad ansiosa y con baja autoestima o depresivas, presentan con mayor frecuencia sintomatología climatérica que las autoafirmativas o con mayor autocontrol.¹² El entorno familiar también influye en forma muy importante, ya que si esta etapa coincide con situaciones de crisis al interior de la familia, con la pareja, los hijos y con los padres, se pone en riesgo la estabilidad y el equilibrio de la familia en etapas previas al

climaterio.^{13,14} El objetivo del estudio es determinar cuáles son los factores de riesgo, que determinan el uso de la terapia de reemplazo hormonal, en este grupo de mujeres posmenopáusicas.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados al uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el período comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009?

1.3 FORMULACIÓN DE OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GENERAL:

- Identificar los factores de riesgo asociados al uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar las características generales de las mujeres postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.
- Determinar el riesgo de las características sociodemográficas con el uso de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres

postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.

- Determinar el riesgo de la paridad, asociado al uso de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.
- Determinar el riesgo de los antecedentes quirúrgicos, asociados al uso de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.
- Determinar el riesgo de los hábitos nocivos, asociados al uso de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.
- Determinar el riesgo de los antecedentes patológicos, asociados al uso de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.

- Determinar el riesgo de sintomatología climatérica, asociados al uso de la terapia de reemplazo hormonal en las mujeres postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.

1.4 IMPORTANCIA Y ALCANCES DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 IMPORTANCIA

Este estudio nos dará los alcances para identificar los factores de riesgo asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes postmenopáusicas pues, como podemos ver en la revisión de la literatura, son pocos los estudios realizados en nuestro medio. Es por ello que consideramos la importancia de la realización del presente trabajo de investigación.

1.4.2 ALCANCES DE LA INVESTIGACIÓN

Los datos que se obtuvieron nos dieron una idea general sobre las variables que se asocian al uso de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido del 01 de Enero al 31 de Diciembre del 2009.

1.4.3 JUSTIFICACIÓN.

En la menopausia se presentan cambios importantes en todo nivel (hormonal, psicológico y social). Se ha visto beneficio de la terapia de reemplazo hormonal en este tipo de pacientes. Sin embargo existen factores

que pueden contribuir a que no todas accedan a recibir la terapia: la misma falta de instrucción por ejemplo.

Hay pocos trabajos dirigidos a determinar cuáles son los factores de riesgo asociados al uso de terapia de remplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, por ello la necesidad de realizar este tipo de estudio.

Así mismo, en función a los factores de mayor riesgo se realizan medidas de intervención en salud.

1.5 LIMITACIONES DE LA INVESTIGACION.

Las principales limitaciones encontradas son:

- La dificultad para acceder a investigaciones sobre el tema, en nuestro medio, por la poca presencia de trabajos sobre la materia.
- Las trabas burocráticas y administrativas que dificultan el acceso a las historias clínicas.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 FUNDAMENTO TEÓRICO.

Si consideramos que todas las mujeres mayores de 40 años presentan o presentarán algún grado de déficit de estrógenos en el corto plazo, será un numeroso grupo poblacional el que se beneficiará de la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Y si a esto se agrega que en los últimos años se observa un incremento de la esperanza de vida, las mujeres postmenopáusicas representan, cada vez más, una proporción mayor en la población. Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud calculan que a nivel mundial existen más de 750 millones de mujeres postmenopáusicas, por lo cual es importante que este sector de la población, sea el centro de atención de ginecólogos, cardiólogos, reumatólogos, epidemiólogos, psiquiatras, geriatras, entre otros. Las comunicaciones internacionales describen porcentajes muy bajos de usuarias de la TRH, llegando a cifras que oscilan entre 7% y 27%; además el abandono del tratamiento en el primer año es muy alto, variando entre el 15% y 75%.³⁷

EL CLIMATERIO

Toda mujer mayor de 50 años, ha experimentado un período de transición entre dos etapas de su vida: la reproductiva y la no reproductiva. En esta transición, conocida como climaterio, el evento más resaltante es el cese de la menstruación o menopausia. Este hecho es relevante debido a que trae consigo numerosos cambios fisiológicos, muchos de ellos

imperceptibles y otros que se traducen en síntomas que se agrupan en el llamado síndrome menopáusico o climatérico, que pueden ser muy molestos (10 a 15 %) y llevar a la mujer a buscar ayuda. Esto parece ser particularmente cierto en los casos de menopausia quirúrgica (ooforectomía bilateral), en la cual los cambios hormonales son súbitos.

LA POSTMENOPAUSIA

No sólo implica una ausencia de la capacidad reproductiva sino una serie de cambios hormonales entre los cuales cabe destacar un aumento en las gonadotropinas circulantes y, lo más importante, la marcada disminución en los niveles de estrógenos, ya que a este hecho se le atribuyen síntomas somáticos y psicológicos, cambios metabólicos, aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis, así como de enfermedad de Alzheimer.

Síntomas vasomotores comúnmente llamados “bochornos” y sequedad de la mucosa vaginal (vaginitis atrófica) son los síntomas que definitivamente están asociados a los cambios hormonales que se producen tras la menopausia. Otros síntomas, así como los trastornos psicológicos que pueden producirse no parecen estar directamente relacionados con ellos ya que su respuesta a los estrógenos exógenos es impredecible.

LA INSUFICIENCIA ESTROGENICA.

Actualmente no hay duda alguna que existe una relación entre insuficiencia estrogénica y pérdida de masa ósea y de que ésta puede ser

prevenida en mujeres normales por la terapia estrogénica de reemplazo. En lo referente al riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular arterioesclerótica, hay evidencia muy sugerente de asociación con el cese de la función ovárica, aunque existe controversia en cuanto al efecto benéfico de los estrógenos exógenos, y quienes discrepan demandan la necesidad de estudios prospectivos aleatorizados de seguimiento a largo plazo en un número grande de pacientes.

LA EDAD DE LA MENOPAUSIA

La edad a la que se produce la menopausia es muy variable (rango normal entre 41 y 59 años) y parece ser influida poco por factores ambientales, con excepción de los que destruyen folículos. El número de folículos ováricos sería el factor más importante. En las sociedades occidentales industrializadas la edad mediana a la que se produce la menopausia está alrededor de los 50 años. En nuestro medio la edad promedio a la que ocurre la menopausia es aproximadamente los 48 años y en la altura parece ser unos pocos menores (45 años en Cerro de Pasco, por ejemplo). Considerando que en la actualidad la vida promedio de la especie humana ha aumentado significativamente superando los 75 años para la mujer, ésta pasará más de la tercera parte de su vida en la posmenopausia, con todo lo que ello implica: síntomas de privación hormonal, aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis como se mencionó anteriormente. Las mujeres que presenten menopausia a una edad temprana (1 a 3 % de la población general desarrolla falla ovárica

prematura) pasarán mayor tiempo en la posmenopausia y se verán más afectadas por los cambios, especialmente porque la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular, requieren un tiempo para desarrollarse. Estas pacientes se beneficiarían más de la terapia de reemplazo hormonal.

LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.

En los inicios del siglo XX, la esperanza de vida era de alrededor de 54 años, mientras que en la actualidad, una mujer que vive en un país industrializado, tiene en promedio de 83 años. Sin embargo, la edad de la menopausia se ha mantenido alrededor de los 50 años, desde que se posee registro escrito¹. Lo cierto es que, en la actualidad las mujeres vivan un tercio de su vida en menopausia, esto ha estimulado numerosas investigaciones sobre cómo mejorar la calidad de vida. Muchas mujeres buscan tratamiento para aliviar los síntomas asociados a la menopausia, siendo los sofocos, los que se presentan alrededor en un 93% de las mujeres, siendo la principal causa de consulta. Un tercio de las mujeres califican a los sofocos que sufren como severos². Además de este trastorno, en muchas mujeres se produce sequedad vaginal y síntomas urinarios, que disminuyen la calidad de vida³. Con la disminución de estrógenos también aumenta la reabsorción ósea, provocando como consecuencia osteoporosis. De acuerdo con un estudio clínico reciente del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos, el 55% de las mujeres entre 50 y 59 años y entre el 69 y 88% de aquellas entre 60 y 69 años presentan densidad ósea reducida^{3,4}. Durante muchos años se ha tratado a las mujeres menopáusicas con

estrógenos para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito que los estrógenos causan una vasodilatación temporal y rápida independiente de la expresión génica, además de efectos a largo tiempo (dependientes de expresión génica) sobre la vasculatura que reducen la aterosclerosis⁵. También los estrógenos provocan una disminución del colesterol asociado a lipoproteína de baja densidad (LDL) y de lipoproteína (a) y aumento de colesterol asociado a lipoproteína de alta densidad (HDL). Durante muchos años se ha considerado que la terapia hormonal de reemplazo con o sin progestágenos era muy beneficiosa para reducir la enfermedad coronaria⁶. Se ha descrito que los estrógenos proveen beneficios arteriales mejorando el perfil lipídico, aumentando la producción de óxido nítrico y disminuyendo la producción de endotelina-1 en el endotelio arterial, disminuye el calcio intracelular en el músculo liso arterial y puede favorecer la fibrinólisis. Todos estos efectos protegen contra el desarrollo de enfermedad oclusiva arterial⁷. Otros cambios que se han descrito pero han sido menos estudiados, incluyen cambios en la piel y el cabello, cambios de humor y reducción de las funciones cognitivas. Las concentraciones séricas de estradiol en mujeres premenopáusicas son de 40 a 200 pg/ml durante la fase folicular, 250 a 500 en el pico preovulatorio y 100 a 200 pg/ml durante la fase lútea. Estas concentraciones disminuyen a niveles menores a 20 pg/ml en la postmenopausia, y la mayor parte de esta hormona es formada a partir de testosterona o por conversión de estrona, el estrógeno predominante durante este periodo. En el pasado las mujeres y sus médicos tenían la tranquilidad de considerar que si bien la terapia de reemplazo hormonal

aumentaba el riesgo de cáncer de mama, se trataba de tipos favorables, dependía de la duración de la terapia y no resultaba en un aumento de la mortalidad. Luego de haberse suspendido la rama combinada de estrógenos y progestágenos del ensayo llamado Women's Health Initiative (WHI), la inquietud sobre sus resultados no sólo se extendió en medios académicos y clínicos, sino que trascendió a los medios de comunicación masiva. En 2002, cuando se realizó el anuncio de la interrupción del ensayo clínico WHI se consideraba que había en Estados Unidos unos ocho millones de mujeres bajo terapia hormonal de reemplazo con estrógenos solamente y unos 6 millones con terapia combinada de estrógenos y progestágenos^{8,9}.

MECANISMO DE ACCIÓN HORMONAL

Los receptores de esteroides forman una superfamilia de más de 150 miembros. Tienen diferentes dominios funcionales: el dominio de unión al ADN, con dos dedos de zinc, el dominio de unión al ligando (C-terminal) que también interacciona con correguladores, y el dominio hipervariable que normalmente contiene un dominio de transactivación⁸. El receptor de estrógenos no ligado a hormona y débilmente unido en su localización nuclear (aunque también se encuentra receptor citoplasmático), está asociado a proteínas. Estas proteínas estabilizan al receptor en un estado inactivado o enmascaran el dominio de unión al ADN. Se han descrito dos subtipos de receptor de estrógenos (a y b) y numerosas variantes de "splicing" de cada uno de ellos. La homología entre ambos subtipos no es muy alta, y en especial en el dominio de unión al ligando donde hay 55% de

homología en la secuencia de aminoácidos. Por lo tanto los ligando pueden tener diferente afinidad por ellos. El mecanismo de acción clásico (mostrado en la figura adjunta) involucra la difusión del esteroide a la célula, la unión con el dominio de unión al ligando del receptor y la liberación del receptor de las chaperonas. El complejo receptor-hormona se une luego a elementos de respuesta hormonal (secuencias de ADN que regulan la transcripción como “enhancers”) en forma de homo o heterodímeros y a coactivadores y activa la expresión génica. Además de este mecanismo clásico de acción se han descrito una serie de otras acciones de los esteroides, entre ellas aquella que involucra la fosforilación del receptor por factores de crecimiento provocando una estimulación en ausencia de ligando específico. Se han descrito para todos los esteroides acciones muy rápidas que están mediadas por receptores de membrana, aún no completamente caracterizados. Tal como se detallaba anteriormente, se atribuyó durante décadas a los estrógenos una protección cardiovascular, y se trató a mujeres menopáusicas con estas hormonas fundamentalmente para prevenir problemas de este tipo. Sin embargo, en los últimos años se realizaron diferentes ensayos clínicos para evaluar exactamente los efectos de estas hormonas sobre diferentes aspectos de la salud. Un ensayo se llama randomizado cuando se asigna al azar a las pacientes a un tratamiento o a un grupo placebo. Se lo llama ciego cuando la paciente no conoce si ha sido asignada al grupo tratado o al grupo control o placebo y doble ciego si el médico tratante también lo ignora. El “Heart and estrogen progestin replacement study” (HERS) fue un ensayo clínico randomizado ciego y

controlado para evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre el riesgo coronario y accidentes cerebrovasculares en pacientes que ya sufrían de esa enfermedad. Se asignó a las pacientes a 0,625 mg/día estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg/día de acetato demedroxiprogesterona (MPA) o placebo, durante 4,1 años. Analizar el efecto de esta terapia en enfermedad cardiovascular es de gran importancia por tratarse de la mayor causa de muerte en muchos países⁵. Los resultados de este estudio indican un aumento de 2,89 veces en trombo embolismo, aunque la diferencia no es significativa. En el desarrollo temporal se observó una tendencia a un aumento (no significativo) del 52% durante el primer año, con una tendencia no significativa hacia una disminución en los años sucesivos⁵. Por otro lado, se encontró también que en el tiempo investigado no hubo diferencias significativas en el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria (que poseen un mayor riesgo de estos eventos). Para analizar si esa tendencia no significativa en enfermedad coronaria que se encontraba en los últimos 3 años del estudio HERS anteriormente citado, se invitó a las pacientes a continuar con el tratamiento aunque durante esta etapa llamada HERS II ya se había revelado qué pacientes pertenecían al grupo placebo y qué pacientes al tratado. Las conclusiones de este estudio indican que luego de 6,8 años de estudio, no existe ninguna diferencia significativa en el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular en mujeres que han sobrevivido a un infarto de miocardio^{5,6}. Por lo tanto recomiendan no utilizar el tratamiento hormonal de reemplazo para reducir el riesgo secundario de enfermedad

cardiovascular en mujeres que ya han sufrido este tipo de enfermedad, ya que no produce protección¹¹. En mujeres sanas, se ha evaluado también en el ensayo “Women’s Health Initiative” (WHI) el efecto de terapia hormonal de reemplazo con estrógenos y progestágenos comparado con placebo en diversos aspectos de la salud. Este estudio, planeado para durar 8,5 años y se interrumpió a los 5,2 porque los riesgos totales excedían a los beneficios. Se realizó un detallado estudio de numerosos parámetros relacionados con el sistema cardiovascular, publicado en 2003 en el New England Journal of Medicine¹². El riesgo total de enfermedad coronaria en el grupo estrógenos más progestágeno comparado con el grupo placebo fue de 1.24, siendo peor durante el primer año, con un riesgo relativo de 1,81². Ya en la primera comunicación publicada en la revista JAMA en julio del 2002 se anunciaba un aumento en el riesgo coronario de 1,29; de apoplejía de 1,41 y de embolia pulmonar de 2,13. Debe aclararse que un aumento en el riesgo de 1,81 significa un 81 % de incremento en el riesgo de contraer la enfermedad. El ensayo clínico randomizado “Women’s Health Initiative” WHI tuvo una gran importancia porque involucraba a 16608 mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años que recibían o bien 0.625mg/día de estrógenos conjugados más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona en una tableta (n=8506) o bien placebo (n=8102). El cáncer de mama mostró un riesgo relativo de 1, 26, es decir un incremento de 26% con 290 casos. Los resultados benéficos sobre la salud se detallan en otro punto, e incluyen fundamentalmente el tratamiento de la osteoporosis y una apreciable disminución de cáncer colorectal. Durante el tiempo del ensayo clínico, no se

produjo diferencia significativa en la mortalidad, aunque debe estudiarse durante más tiempo. Posteriormente, en 2003, se analizaron nuevamente los resultados de este ensayo respecto del cáncer de mama. Si bien el riesgo total y de carcinoma invasor se mantenía con los mismos valores de lo informado anteriormente entre los grupos estrógenos más progestágeno respecto del placebo, los tumores encontrados, aunque poseían un grado e histología similares, se hallaban en un estadio más avanzado (regional/metastásico 25,4% vs 16,0% respectivamente, $p < 0,04$). Además luego de solamente un año de tratamiento el porcentaje de mujeres con mamografía anormal era sustancialmente más elevada en el grupo estrógenos más progestágeno que en el grupo placebo (9,4 % vs. 5,4%, $p < 0,001$), manteniéndose esta diferencia durante todo el estudio ¹⁴.

EFFECTOS BENÉFICOS DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO.

Otro importante estudio, pero esta vez realizado en el Reino Unido, implicó a 1.084.110 de mujeres de entre 50 y 64 años reclutadas para el “Million Women Study”. En el mismo se tomaba información de su utilización de la terapia hormonal de reemplazo⁴. El riesgo relativo para las mujeres que utilizaban terapia de reemplazo con estrógenos era de 1,30; mientras que para aquellas que utilizaban la combinación de estrógenos y progestágenos el riesgo relativo aumentaba a 2,00. El riesgo aumentaba también con el tiempo de uso. Estos ensayos analizaban el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en mujeres sanas. En los años 90 se inició un estudio escandinavo con el objeto de investigar si la terapia hormonal de reemplazo

era segura para mujeres que habían padecido un cáncer de mama. Este ensayo clínico abierto y randomizado “hormonal replacement therapy after breast cancer is it safe?” o HABITS involucró a 435 mujeres en un grupo que incluía tratamiento hormonal de reemplazo sin discriminar entre presencia o ausencia de progestágenos o la mejor terapia no hormonal disponible en el centro de atención¹⁶, excluyéndose la tibolona entre estas terapias. El ensayo clínico se discontinuó debido al riesgo inaceptable de recurrencia en el grupo con tratamiento hormonal. El riesgo relativo de un nuevo cáncer de mama en las mujeres con tratamiento hormonal respecto de aquellas sin tratamiento hormonal fue de 3,5¹⁶. El aspecto en que mayor efecto se ha encontrado es en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Sobre este punto no existe ninguna controversia. Tal como se esperaba, por ejemplo en el estudio clínico WHI, las fracturas de cadera se redujeron apreciablemente. Además en este estudio se encontraron otros aspectos positivos sobre cáncer endometrial que no aumentó (riesgo relativo 0,83). Por otro lado, se ha analizado en numerosos ensayos clínicos el efecto de los estrógenos sobre la función cognitiva. Aproximadamente el 71% de ellos encontró efectos significativos sobre uno o más análisis cognitivos aunque no queda clara aún la importancia clínica potencial de estos datos. Los beneficios de la TRH son indiscutibles; sin embargo el uso indiscriminado de la terapia de reemplazo hormonal puede traer consecuencias indeseables. Es necesario efectuar una selección cuidadosa de las pacientes que van a recibir el tratamiento y efectuar un seguimiento adecuado para prevenir y detectar complicaciones y riesgos propios de la paciente (estilo de vida,

carga genética, enfermedades crónicas o previas, etc.) o por la administración misma de las hormonas, especialmente si es inadecuada para determinada paciente. Complicaciones como la hemorragia genital debe ser prevista y de presentarse inesperadamente o persistir después de los seis meses de tratamiento hormonal combinado continuo debe ser adecuadamente estudiada y tratada.

INDICACIONES DE LA TRH.

Son candidatas a recibir TRH todas las mujeres menopáusicas y peri menopáusicas que presentan sintomatología propia del climaterio, así como las que, siendo asintomáticas, requieran profilaxis para osteoporosis, enfermedad cardiovascular u otras patologías relacionadas con el hipoestrogenismo. Se considera que el uso de estrógenos está contraindicado cuando existe el antecedente de cáncer de mama o endometrio (salvo que excepcionalmente estén fuertemente indicados por alguna razón), presencia de melanoma, disfunción hepática grave aguda, enfermedad aguda tromboembólica, porfiria o tumores dependientes de estrógenos. Los progestágenos están contraindicados en casos de meningioma. La hipertensión arterial y la insuficiencia venosa profunda no complicada no contraindican la TRH aún cuando existan factores de riesgo para enfermedad venosa. En el marco de un grupo de mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal será adecuada la aplicación de esta terapia si las pacientes están bien informadas y han sido adecuadamente seleccionadas, es decir, presentan realmente deficiencia hormonal y no

tienen contraindicaciones para recibirla (antecedente de cáncer de mama o de endometrio, tromboembolia pulmonar, etc.); si está bien indicada (tratamiento de síntomas climatéricos, prevención de osteoporosis y de enfermedad cardiovascular); si el medicamento y la forma de administración son los adecuados para cada paciente en particular y finalmente si la paciente está satisfecha con la terapia y la cumple.

RIESGOS DE LA TRH.

En toda mujer menopáusica menor de 45 años se recomienda TRH porque tal situación implica un aumento del riesgo de padecer osteoporosis y/o enfermedad coronaria. Si la paciente es mayor de 45 años debe valorarse si es sintomática o no y si es de alto riesgo para padecer osteoporosis y/o enfermedad cardiovascular; si no está en ninguno de estos grupos puede no requerir TRH, pero debe ser reevaluada a los 2 años. Si presenta indicación para TRH hay que informarle detenidamente para ver si desea o no ser tratada, siempre que no existan contraindicaciones. Si la mujer tiene útero el tratamiento debe ser combinado (estrógeno + progestágeno) y si no lo tiene sólo con estrógenos. El uso cíclico o continuo del progestágeno depende de si se desea sangrado cíclico por privación o no. De presentarse efectos secundarios (hemorragia uterina anormal o intolerancia a los progestágenos) es conveniente cambiar la forma de tratamiento.

INICIO DE LA TRH.

El inicio de la TRH debe ser cuando se establezca la indicación sin tener en cuenta la fase del climaterio en que se encuentre (puede ser incluso antes de la menopausia o varios años después) y su duración depende del objetivo. Si la finalidad es sólo paliar los síntomas su duración será corta (aproximadamente 3 años), pero si se busca prevenir osteoporosis o enfermedad cardiovascular, debe prolongarse mucho más, por lo menos 7 a 10 años. Antes de iniciar la TRH es necesario realizar una historia clínica detallada, la cual se actualizará anualmente, indagando por factores de riesgo; un examen clínico que incluya talla y peso, así como un control de la presión arterial, examen pélvico y mamario, todo lo cual se debe efectuar anualmente; estudio citológico anual (en ausencia total y repetida de patología cervical puede hacerse cada 3 años); una mamografía basal con controles cada 1-2 años entre los 40-49 años de edad y anual a partir de los 50; exámenes de laboratorio incluyendo como mínimo colesterol total y triglicéridos (si son normales pueden repetirse cada 5 años, pero si son patológicos debe efectuarse un perfil lipídico completo y aconsejarse la TRH.). Si hubiera hipertrigliceridemia debe evitarse la administración oral de estrógenos y aconsejar la de progestágenos. La densitometría ósea no es indispensable antes de iniciar TRH, pero debe usarse en especial en pacientes con riesgo de osteoporosis o en las que dudan iniciar TRH.

IDENTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DE TRH.

Dentro de la atención ambulatoria en Ginecología un grupo importante de pacientes está constituido por las mujeres que presentan molestias atribuibles al cese progresivo de la función ovárica o a la ooforectomía. Esta situación no sólo condiciona síntomas en un buen grupo de mujeres sino que interviene como factor de riesgo modificable para enfermedades futuras como las cardiovasculares y osteoporosis. Los cambios en el estilo de vida y el uso racional de la terapia de reemplazo hormonal pueden reducir significativamente la mortalidad general en la mujer. La aplicación extensiva de estas medidas de prevención se logra sobre la base de una adecuada educación de las pacientes en la consulta ambulatoria principalmente y a la adecuada selección de las terapias y el seguimiento eficaz. La percepción de las pacientes de la atención que se les brinda unida al conocimiento que tienen de su condición y el tratamiento que reciben es una valiosa fuente de información que permite evaluar el impacto de la atención en su estado de salud particularmente en este grupo de pacientes.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA EMPLEADA

3.1. IDENTIFICACIÓN DE LAS VARIABLES E INDICADORES.

VARIABLES

- **VARIABLES INDEPENDIENTES**

- EDAD
- ESTADO CIVIL
- GRADO DE INSTRUCCIÓN
- OCUPACION
- PARIDAD
- FUR
- ANTECEDENTES QUIRURGICOS
- HABITOS NOCIVOS
- ENFERMEDADES PREVIAS
- SINTOMATOLOGÍA CLIMATERICA.

- **VARIABLE DEPENDIENTE**

- USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.

La investigación realizada se enmarca dentro del tipo de investigación observacional, mediante el cual se trata de evaluar los factores de riesgo asociados al uso de la terapia de reemplazo hormonal.

3.2.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

El diseño de investigación empleado es Analítico, de casos y controles, de corte transversal y retrospectivo.

Es analítico, porque compara 2 grupos.

Es de casos y controles porque en estos estudios se conforman los grupos de observación de acuerdo a la presencia o no del efecto que se investiga.

Es transversal, porque se realiza en un solo momento.

Es retrospectivo, porque la investigación se realizó sobre una casuística determinada: se hizo una revisión de historias clínicas, con respecto a un mismo fenómeno de interés, para enmarcarlo sobre la base de la comparación de los datos recogidos.

3.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO.

3.3.1. MUESTRA.

Estuvo constituida por 178 pacientes, 89 casos y 89 controles, definidas de la siguiente manera:

Casos: Pacientes postmenopáusicas usuarias de terapia de reemplazo hormonal que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 Diciembre del 2009.

Controles: Pacientes postmenopáusicas no usuarias de terapia de reemplazo hormonal que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo comprendido entre el 01 de Enero y el 31 de Diciembre del 2009.

3.3.2 INSTRUMENTOS.

Se aplicó una ficha de recolección de datos prediseñada para los fines de la investigación (ver anexos).

3.3.3 TECNICA.

1. Aprobación del proyecto de tesis por Facultad de Medicina Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
2. Se coordinó con el Servicio de Ginecología, a través de la jefatura para el presente estudio.
3. Se solicitó autorización al Servicio de Estadística e informática, mediante la jefatura del Servicio de Ginecología, para el acceso a las historias clínicas.
4. A través del estudio diseñado, se realizó la recolección de variables de estudio, con una duración de 10 a 15 minutos.
5. Se analizó las variables de estudio, según planteamientos estadísticos.

3.3.4. PLAN DE ANALISIS ESTADISTICO.

Los análisis estadísticos empleados son descriptivos e inferenciales. En la parte descriptiva se hizo uso de tablas de frecuencia y medidas estadísticas como la media y desviación estándar. En la parte inferencial, para establecer los riesgos asociados al uso de TRH, se utilizó la prueba Chi Cuadrado, asimismo la fuerza de asociación a través de OR (odss ratio). Se consideró un nivel de significancia de 95%, con α : 0.05.

3.3.5. ETICA

El presente estudio, al ser de tipo retrospectivo, hace uso de historias clínicas, no siendo necesario el consentimiento informado, pero sí las

coordinaciones con el servicio de Ginecología del Hospital Loayza, con quienes se asegura la confidencialidad de los datos y resultados.

CAPÍTULO IV

PRESENTACION DE RESULTADOS

El presente estudio incluyó 178 pacientes divididos en 89 casos y 89 controles (**Tabla N° 1**), en cuanto a la edad del climaterio de las pacientes estudiadas, tenemos que la media de la edad para los casos fue de 49.0 +/- 4.1 años, con una máxima de 57 y mínima de 39 años; en los controles fue de 48.8 +/- 4.1 años, con una máxima de 56 y mínima de 39 años.

El grado de instrucción secundaria fue mayoritaria en los casos (N=40), siendo mínima la instrucción primaria (n=5), en cambio en los controles fue mayoritaria la instrucción universitaria (n=46) y mínima la instrucción secundaria (n=16).

El trabajo independiente predominó en la mujeres postmenopáusicas con uso de terapia de reemplazo hormonal (n=57), así como en las mujeres postmenopáusicas que no hacen uso del mismo (n=59).

Las mujeres postmenopáusicas con uso de terapia de reemplazo hormonal mayoritariamente son casadas (n=54) y no presentan hábitos nocivos (n= 74), así como en las mujeres postmenopáusicas sin TRH que son casadas (n=66) y sin hábitos nocivos (n= 77).

La paridad fue muy semejante en el grupo de casos y controles, con una media de 2.0+/-1 y 2.3+/-1 respectivamente.

En el grupo de casos, 51 pacientes (28.7%) no presentaron antecedentes patológicos a diferencia del grupo control que fueron 62 (34.8%) los que presentaron antecedentes patológicos (endocrinológicos,

cardiológico, anemia y osteoporosis). Dentro de los antecedentes patológicos, la anemia y la osteoporosis fueron mayoritarias tanto en los casos (n=29 y n=9), como en los controles (n=33 y n= 19 respectivamente).

En el grupo de casos, 59 pacientes (33.1%) no presentaron antecedentes quirúrgicos, siendo también mayoritario en el grupo control, 73 pacientes (41.0%) los que no presentaron antecedentes quirúrgicos (Ooforectomía bilateral, ooforectomía unilateral, histerectomía y BTB). Dentro de las intervenciones quirúrgicas predominó las histerectomía en ambos grupos, casos y controles (n=18 y n=7 respectivamente).

Los síntomas del climaterio predominaron en las mujeres postmenopáusicas con uso de terapia de reemplazo hormonal (n=46) siendo destacables los bochornos y la sequedad vaginal a diferencia del grupo control que en su mayoría no presentan estos síntomas (n=57).

Se observa una asociación del uso de terapia de reemplazo hormonal con el grado de instrucción (**Tabla N° 2**), siendo ésta estadísticamente significativa (p=0.009). El grado de instrucción primaria y secundaria tiene un riesgo elevado de recibir terapia de reemplazo hormonal (OR: 4.6 (IC: 3.25-9.23)) a comparación del grado de instrucción técnica y universitaria.

La ocupación (ama de casa, trabajo dependiente o independiente) y el uso de terapia de reemplazo hormonal (**Tabla N° 2**), no están asociadas estadísticamente (p=1.0).

El estado civil (casada, soltera y conviviente), los hábitos nocivos (tabaco y alcohol) y la paridad (**Tabla N° 2**), no están asociados

estadísticamente al uso de terapia de reemplazo hormonal ($p=0.055$, $p=0.531$ y $p=1.0$ respectivamente).

En cuanto a los antecedentes patológicos y el uso de terapia de reemplazo hormonal (**Tabla N° 2**), podemos observar una asociación estadísticamente significativa ($p=0.009$). Las mujeres postmenopáusicas sin antecedente patológico tienen riesgo elevado de usar terapia de reemplazo hormonal (OR: 3.0 (IC: 1.66-5.71)) a comparación de las mujeres posmenopáusicas con antecedentes patológicos como anemia y osteoporosis.

Los antecedentes quirúrgicos están asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal (**Tabla N° 2**), estadísticamente significativo: ($p=0.017$). Las mujeres postmenopáusicas sin antecedente quirúrgicos tienen una protección moderada de usar terapia de reemplazo hormonal (OR: 0.4 (IC: 0.21-0.86)) a comparación de las mujeres posmenopáusicas con antecedentes quirúrgicos como Ooforectomía bilateral, ooforectomía unilateral, histerectomía y BTB.

La sintomatología climatérica esta asociada al uso de terapia de reemplazo hormonal (**Tabla N° 2**), estadísticamente significativo ($p=0.034$). Las mujeres postmenopáusicas sin sintomatología climatérica tienen una protección moderada de usar terapia de reemplazo hormonal (OR: 0.5 (IC: 0.28-0.95)) a comparación de las mujeres posmenopáusicas con sintomatología climatérica como los bochornos, la sequedad vaginal y el dolor óseo.

CAPITULO V

DISCUSION

En cuanto a la edad de las pacientes estudiadas, tanto de los casos como en los controles, tenemos una media de la edad del climaterio de 48,9 +/- 4,1 años, una máxima de 57 años y una mínima de 39 años. En el estudio de Valer et al⁵ se estudiaron 40 mujeres posmenopáusicas entre los 43 y 60 años y la menopausia fisiológica en este grupo de pacientes fue entre los 42 y 52 años, con una edad promedio de 46,4 años. Asimismo, en otros estudios se encontraron datos similares ^{6, 7, 8,9}, que coinciden con nuestro estudio.

En cuanto al grado de instrucción de las pacientes postmenopáusicas estudiadas encontramos que el 38,2% tiene grado de instrucción universitaria, 31,5% tiene secundaria, 27,5% tiene grado de instrucción técnica y 2,8% tiene solamente grado de instrucción primaria. El estudio de Betancourt et al¹⁰ demostró que el 89 % de las mujeres tenía escolaridad mayor de sexto grado en una muestra de 320 pacientes, dato mayoritario como al hallado en nuestro estudio.

En cuanto al estado civil de las pacientes postmenopáusicas estudiadas encontramos que el 67,4% son casadas, 19,1% son convivientes y el 13,5% son solteras. El estudio de Betancourt et al¹⁰ refiere que el 67,2 % son casadas, dando también un resultado similar al hallado en nuestro estudio.

En cuanto a la ocupación de las pacientes postmenopáusicas estudiadas encontramos que el 65,2% tiene ocupación independiente, el 27% es ama de casa y el 7,9% tiene ocupación dependiente.

En cuanto a los antecedentes de hábitos nocivos de las pacientes postmenopáusicas estudiadas encontramos que la mayoría no tenía antecedentes de hábitos nocivos en un 84,8%; se observó que el 7,9% tenía antecedentes de alcohol, y el 7,3% tenía el antecedente de tabaco.

En cuanto a los antecedentes quirúrgicos encontramos que la mayoría no tenía antecedentes de cirugías previas en un 74,2%. Se observó que el 14% tenía antecedentes de histerectomía, y el 4,5% tenía el antecedente de Ooforectomía. Estos datos son disímiles a los encontrados por Velasco et al⁴ quien refiere como antecedente de mayor frecuencia a la Ooforectomía, sin embargo en otros estudios refieren mayoritariamente a la histerectomía^{9, 10}

En cuanto a los antecedentes patológicos, encontramos que la mayoría no presentaba antecedentes patológicos en un 43,8%; solo el 34,8% tenía anemia y el 15,7% osteoporosis.

En cuanto a los síntomas climatéricos, encontramos que la mayoría no presentó síntomas climatéricos (56,2%). Se observó que el 30,3% tenía bochornos y el 6,2% presentó sequedad vaginal. Estos datos fueron menores a los encontrados por Silvia Vial et al² y Valer Tito⁵, ellos encontraron un 58% y 59% de presentación de bochornos respectivamente.

En cuanto al grado de instrucción, se vio que el nivel primario y secundario tiene riesgo elevado de usar terapia de reemplazo hormonal, en comparación a las mujeres posmenopáusicas que presentan grado de

instrucción técnica y universitaria. Este dato es disímil con la investigación cubana de Betancourt et al ¹⁰ en donde esta asociada la formación universitaria o superior.

En cuanto a las mujeres postmenopáusicas sin antecedente patológico, presentan riesgo elevado de recibir TRH. Estos resultados son contrarios a los encontrados por Sarria et al ⁷ y Valer et al ⁵ donde existe mayor riesgo de usar TRH en mujeres posmenopáusicas con antecedentes patológicos como anemia y osteoporosis.

Pacientes postmenopáusicas sin antecedente quirúrgico, tienen una protección moderada de usar terapia de reemplazo hormonal , es decir las pacientes posmenopáusicas con antecedentes quirúrgicos como Ooforectomía bilateral, ooforectomía unilateral, histerectomía y BTB tienen mayor probabilidad de usar TRH, siendo en nuestro estudio las histerectomizadas las que están asociadas al uso de terapia de reemplazo hormonal, este dato es distinto a los consignados en los estudios de Rivas et al ¹¹ quien encuentra mayor asociación en cuanto a la Ooforectomía.

Las mujeres postmenopáusicas sin presencia de sintomatología climatérica tienen una protección moderada de usar terapia de reemplazo hormonal, es decir las mujeres posmenopáusicas con sintomatología climatérica como los bochornos, la sequedad vaginal y el dolor óseo tiene mayor probabilidad de usar terapia de reemplazo hormonal.

CAPITULO VI.

CONCLUSIONES

- Las mujeres postmenopáusicas del estudio, presentan una edad promedio de 48.9 años, siendo en su mayoría con formación universitaria (38.2%), casadas (67.4%), con ocupación independiente (65.25%), sin presencia de hábitos nocivos (84.8%) y sin cirugía previa (74.2%).
- El grado de instrucción primaria y secundaria en mujeres postmenopáusicas tienen un riesgo moderado de recibir TRH con respecto a las mujeres postmenopáusicas de grado de instrucción técnico y universitario.
- El estado civil (casada, soltera y conviviente), los hábitos nocivos (tabaco y alcohol) y la paridad no están asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes postmenopáusicas.
- Las mujeres postmenopáusicas sin antecedente patológico tienen riesgo elevado de usar terapia de reemplazo hormonal a comparación de las mujeres posmenopáusicas con antecedentes patológicos como anemia y osteoporosis.
- Las mujeres postmenopáusicas con antecedentes quirúrgicos como Ooforectomía bilateral, ooforectomía unilateral, histerectomía y BTB tienen mayor probabilidad de usar terapia de reemplazo hormonal.

- Las mujeres posmenopáusicas con sintomatología climatérica como los bochornos, la sequedad vaginal y el dolor óseo tiene mayor probabilidad de usar terapia de reemplazo hormonal.

CAPITULO VII.

RECOMENDACIONES

- Difundir los resultados obtenidos en relación a los factores de riesgo asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes posmenopáusicas.
- Desarrollar más investigaciones prospectivas sobre el tema, aplicando instrumentos donde se consignen más variables.
- Desarrollar estudios, que puedan difundir resultados obtenidos sobre los factores de riesgo asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas en los demás hospitales de nuestro medio, sobre todo en los hospitales maternos.

CAPITULO VIII.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Nacional Arzobispo Loayza, en especial al Dr. Alex Guibovich Mesinas, Médico Jefe del servicio de Obstetricia del Hospital Loayza, por su asesoría; al Director de Escuela de Medicina UNMSM Dr. Manuel Palomino Yamamoto, por su apoyo incondicional, al Dr. Sigilberto Casiano, Médico Jefe del Servicio de Ginecología del Hospital Loayza, al Jefe del Servicio de Archivos del mismo hospital, al Dr. Aníbal Oscanoa por su valioso apoyo y conocimiento, y a todos los que hicieron posible la elaboración del presente trabajo.

CAPITULO IX.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 SMITH K. AND JUDD H. Menopause & Postmenopause. In: De Cherney A. & Pernoll M. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. Connecticut (U.S.A.): Appleton & Lange.1994: 1030-1050.
- 2 SILVA VIAL, RAFAEL. Menopausia y terapia de reemplazo hormonal. Rev. Med. Clin. Condes Chile; 14(4):160-168, oct. 2004
- 3 SECONDI, MARÍA VERÓNICA; FLORES, LORENA; FAY, PAOLA; ALMANZA, SILVINA; ZOTTIG, MAURICIO; VILLEGAS, SILVIA. Terapia de reemplazo hormonal y mamografía: revisión bibliográfica. Rev. Hosp. Matern. Infant. Ramón Sarda;20(1):3-6, 2001
- 4 VELASCO MURILLO, VITELIO; POZOS CAVANZO, JOSÉ LUIS; CARDONA PÉREZ, JORGE ARTURO. Terapia hormonal de reemplazo en el climaterio y la postmenopausia. Revista médica IMSS; México 38(2):131-138, mar.-abr. 2000
- 5 VALER TITO, VICTORIA EUGENIA; MELÉNDEZ GUEVARA, ROSA ANGÉLICA; RIVAS, LUIS; LEÓN, INÉS. Aspectos histopatológicos y receptores hormonales en mucosa endometrial de mujeres posmenopáusicas con terapia hormonal. Revista Anales de Facultad de Medicina (Perú); 66(1):3-10, ene. 2005
- 6 ARENA F., JORGE OMAR. Influencia del climaterio y la terapia hormonal de reemplazo sobre la sexualidad femenina. Rev. chil. obstet. ginecol;71(2):141-152, 2006
- 7 SARRIA, JOSÉ ANTONIO. Indicaciones y contraindicaciones oncológicas del uso de hormonas en la menopausia. Rev. Fac. Cienc. Med. (Córdoba);62(2,supl. 1):59-66, 2005
- 8 SÍSELES, NÉSTOR; GUTIÉRREZ, PAMELA .Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal de reemplazo: estado actual de la controversia. Rev. Fac. Cienc. Med. (Córdoba); 62(2,supl. 1):67-71, 2005
- 9 JORGE OMAR .Menopausia y terapia de reemplazo hormonal. Rev. Med. Clin. Condes; Chile: 14(4):160-168, oct. 2004
- 10 VIVIAN DE LA C. BETANCOURT . Factores relacionados con la decisión de solicitar la terapia hormonal de reemplazo. Instituto

Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.2004

- 11 ELODIA RIVAS ALPÍZAR, DRA. DAYSI NAVARRO DESPAIGNE, DRA ÁNGELA DAMARY TUERO IGLESIAS. Factores relacionados con la demanda de atención médica durante el climaterio. Instituto Nacional de Endocrinología, Zapata y D, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.2006
- 12 BUIST D., LACROIX A., NEWTON K., AND KEENAN N. Are Long-term Hormone Replacement Therapy Users Different from Short-term and Never Users?. *American Journal of Epidemiology*.1999; 149 (3): 275-281.
- 13 SANTORO N., COL N., ET AL. Therapeutic Controversy: Hormone Replacement Therapy –Where Are We Going?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999; 84 (6): 1798-1812.
- 14 WALSH B. The Individualized Approach to Menopause Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999; 84 (6): 1900-1904.
- 15 PACHECO J. Manejo actual del Climaterio y la Menopausia. *MAD*. 1993; 2(4):25-31.
- 16 ANDERSEN L. ET AL. Effects of hormone replacement therapy on hemostatic cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol* .1999; 180 (2 Pt1): 283-289.
- 17 PACHECO J. Climaterio y menopausia. *Ginecología y Obstetricia*. 1994; 40(1): 6-23.
- 18 VON DER RECKE P., HANSEN M., AND HASSAGER C. The Association between Low Bone Mass at the Menopause and Cardiovascular Mortality. *The American Journal of Medicine*. 1999; 106: 273-278.
- 19 HARDY R. AND KUH D. Reproductive Characteristics an the Age at Inception of the Perimenopause in a British National Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 1999; 149 (7): 612-620.
- 20 WARING S., ROCCA W., ET AL. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD. A population-based study. *Neurology*. 1999; 52: 965-970.

- 21 PACHECO J. Contribución al estudio de la menopausia, climaterio y patología ginecológica en la mujer peruana. Acta Médica Peruana. 1984; XI (1): 29
- 22 HAMMOND C. Women's concerns with hormone replacement therapy –compliance issues. Fertility and Sterility. 1994; 62(Suppl. 2)N° 6: 157S-160S.
- 23 HAMMOND C. Y MAXSON W. Terapéutica sustitutiva con estrógeno. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1986; 2: 525-551.
- 24 LUOTO R, KAPRIO J, REUNANAEN A, AND RUTANEN EM. Cardiovascular Morbidity in Relation to Ovarian Function After Hysterectomy. Obstetrics & Gynecology. 1995; 85(4): 515-522.
- 25 Council on Scientific Affairs. Estrogen Replacement in the Menopause. JAMA. 1983, 249(3): 359-361.
- 26 CALDERÓN R. Impacto cardiovascular del climaterio. Ginecología y Obstetricia. 1994; 40(1): 28- 30.
- 27 SCHIFF I, REGESTEIN Q. TULCHINSKY D, AND RYAN K. Effects of Estrogens on Sleep and Psychological State of Hypogonadal Women. JAMA. 1979; 242(22): 2405-2407.
- 28 THOMSON J, AND OSWALD I. Effect of oestrogen on the sleep, mood, and anxiety of menopausal women. British Medical Journal. 1977; 2: 1317-1319.
- 29 GONZÁLEZ O. La potencia relativa de los estrógenos y progestágenos utilizados en la hormonoterapia de reemplazo. En: González O. Editor. Menopausia y Envejecimiento. Editorial Atena. Chile. 1993: 199-217.
- 30 WILD R, TAYLOR L, AND KNEHANS A. The gynecologist and the prevention of cardiovascular disease. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1995; 172(1Pt1): 1-13.
- 31 MINSAs. Dirección General de Salud de las Personas. Boletín Informativo: Salud Mujer. Ministerio de Salud. Lima, Julio 2001; 1 (1).
- 32 FISCHER S. Tratamiento hormonal en la menopausia. Bol Hospital Viña del Mar 1989; 45: 49-42.
- 33 GAMBACCIANI M, SPINETTI A, DE SIMONE L, ET AL. Las contribuciones relativas de la menopausia envejecimiento a la osteopenia vertebral postmenopáusica. Menopause digest 1994; 62:157s-60s.

- 34 GONZÁLEZ O. La potencia relativa de los estrógenos y progestágenos utilizados en la hormonoterapia de reemplazo. En: González O. Editor. Menopausia y Envejecimiento. Editorial Atena. Chile. 2003: 199-217.
- 35 HAMMOND C. Y MAXSON W. Terapéutica sustitutiva con estrógeno. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 2006; 2: 525-551.
- 36 HANEY AF. "Fisiología" del climaterio. Clínicas Obstétricas y Ginecológicas. 1996; 2: 511-523.
- 37 PACHECO J, SALVADOR J. Conocimiento y actitudes de la mujer peruana sobre climaterio y menopausia. Ginecología y Obstetricia. 1998; 44 (3): 225-30.

CAPITULO X.

ANEXOS

10.1 INSTRUMENTO

**FICHA TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL USO DE TERAPIA DE
REEMPLAZO HORMONAL EN PACIENTES POSTMENOPAUSICAS QUE
SE ATENDIERON EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
CASOS () CONTROLES ()**

I. DATOS GENERALES

1. Edad: ____ años.
2. Estado Civil:
 - Casada (1)
 - Soltera (2)
 - Conviviente (3)
 - Viuda (4)
 - Otro _____.
3. Grado de Instrucción:
 - Analfabeta. (1)
 - Primaria (2)
 - Secundaria (3)
 - Técnica (4)
 - Universitaria (5)
4. Ocupación:
 - Ama de casa. (1)
 - Independiente (2)
 - Dependiente (3)
 - Otro: _____.

II. ANTECEDENTES:

- 5.- G: ____ Paridad: ____-____-____-____.
- 6.- FUR: ____-____-____. Años.
- 7.-RC anterior:
 - Normal(1)
 - Hipomenorrea. (2)
 - Polimenorrea(3)
 - Oligomenorrea. (4)
 - Hipermenorrea. (5)
 - Amenorrea. (6)
- 8.- Antecedente quirúrgico:
 - Ninguno(1)
 - Ooforectomía bilateral (2)
 - Ooforectomía unilateral Edad: _____ años. (3)
 - Histerectomía(4)
 - BTB (5)
 - Otro: _____

09. Hábitos nocivos:

- Ninguno(1)
- Tabaco (2)
- Alcohol(3)

10. Enfermedades previas:

- Ninguna (1)
- Endocrina(2)
- Cardiovascular (3)
- Anemia(4)
- Osteoporosis (5)

III.-SINTOMATOLOGÍA MOTIVO DE CONSULTA

- Ninguno(1)
- Bochornos(2)
- Sudoración(3)
- Molestias premenstruales(4)
- Parestesias, hormigueos(5)
- Dispareunia(6)
- Sequedad vaginal(7)
- Disuria(8)
- Urgencia urinaria(9)
- Alteraciones menstruales(10)
- Ginecorragia(11)
- Prolapso genital(12)
- Palpitaciones(13)
- Retiro de regla(14)
- Precordalgia(15)
- Disnea(16)
- Dolor óseo, articular, muscular(17)
- Lumbalgia(18)
- Cefalea(19)
- Depresión (ánimo depresivo) (20)
- Otros.....

IV: EXAMENES

- PAP(1)
- Perfil lipídico(2)
- Ecografía transvaginal (3)
- Examen vaginal (4)
- Examen de mamas (5)
- Control de Presión Arterial (6)
- Otros (7)

10.2. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Tabla 1. Características generales de las pacientes postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Enero-diciembre 2009

CARACTERISTICAS	CASOS (n=89)	CONTROLES (n=89)
EDAD EN AÑOS, Media+/- DE (Rango)	49.0+/-4.1 (39-57)	48.8 +/-4.1 (39-56)
GRADO DE INSTRUCCION		
PRIMARIA	5	0
SECUNDARIA	40	16
TECNICA	22	27
UNIVERSITARIA	22	46
OCUPACION		
AMA DE CASA	24	24
INDEPENDIENTE	57	59
DEPENDIENTE	8	6
ESTADO CIVIL		
CASADA	54	66
SOLTERA	23	11
CONVIVIENTE	12	12
HABITOS NOCIVOS		
NINGUNO	74	77
TABACO	7	6
ALCOHOL	8	6
PARIDAD Media+/- DE (Rango)	2.2+/-1 (1-5)	2.3+/-1 (1-5)
ANTECEDENTES PATOLOGICOS		
NINGUNO	51	27
ENDOCRINOLOGICO	0	5
CARDIOLOGICO	0	5
ANEMIA	29	33
OSTEOPOROSIS	9	19
ANTECEDENTES QUIRURGICOS		

NINGUNO	59	73
OOFORECTOMIA BILATERAL	2	0
OOFORECTOMIA UNILATERAL	2	4
HISTERECTOMIA	18	7
<hr/>		
BTB	8	5
SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA		
NINGUNO	43	57
BOCHORNOS	35	19
SUDORACIÓN	1	0
DISPAREUNIA	2	0
SEQUEDAD VAGINAL	4	7
PALPITACIONES	0	3
PRECORDALGIA	0	1
DISNEA	0	2
DOLOR ÓSEO	4	0

Fuente: Ficha de recolección de datos sobre factores de riesgo asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el 2009.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Enero-diciembre 2009

FACTORES		CASOS (%)	CONTROL (%)	CHI-CUADRADO DE PEARSON Sig. Asintótica (bilateral)	OR	IC 95% Limite Inferior-superior
GRADO DE INSTRUCCIÓN	Primaria-secundaria	45 (25.3)	16 (9.0)	0.009	4.6	2.35 - 9.23
	Técnica-universitaria	44 (24.7)	73 (41.0)			
OCUPACIÓN	Ama de casa	24 (13.5)	24 (13.5)	1.0	1.0	0.05 - 1.93
	Trabajo dependiente-independiente	65 (36.5)	65 (36.5)			
ESTADO CIVIL	Casada	54 (30.3)	66 (37.1)	0.055	0.5	0.28 - 1.01
	No casada	35 (19.7)	23 (12.9)			
HABITOS NOCIVOS	Ausente	74 (41.6)	77 (43.3)	0.531	0.7	0.33 - 1.75
	Presente	15 (8.4)	12 (6.7)			
PARIDAD	De 1 a 2 hijos	56 (31.5)	56 (31.5)	1.0	1.0	0.54 - 1.83
	De 3 a más hijos	33 (18.5)	33 (18.5)			
ANTECEDENTES PATOLOGICOS	Ausente	51 (28.7)	27 (15.2)	0.009	3.0	1.66 - 5.71
	Presente	38 (21.3)	62 (34.8)			
ANTECEDENTES QUIRURGICOS	Ausente	59 (33.1)	73 (41.0)	0.017	0.4	0.21 - 0.86
	Presente	30 (16.9)	16 (9.0)			
SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA	Ausente	43 (24.2)	57 (32.0)	0.034	0.5	0.28 - 0.95
	Presente	46 (25.8)	32 (18.0)			

Fuente: Ficha de recolección de datos sobre factores de riesgo asociados al uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes postmenopáusicas que se atendieron en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el 2009.