

# Perfil clínico y resultados de la hormonoterapia de reemplazo en la población hospitalaria uruguaya

Dr. Rafael Aguirre<sup>1</sup>

## Resumen

*Las alteraciones producto del climaterio constituyen hoy día un importante problema de salud pública. La terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha permitido tratar la sintomatología de esta etapa de la vida y fundamentalmente evitar, en gran parte, las consecuencias a largo plazo de la deficiencia hormonal.*

*Objetivos: optimizar el uso y la aplicación de la hormonoterapia de reemplazo en la población usuaria del Ministerio de Salud Pública (MSP) mediante el conocimiento de sus características y los resultados del uso de la terapia.*

*Material y método: estudio longitudinal, observacional, de adquisición prospectiva. Análisis estadístico para dos extremos y error alfa de 5% mediante el uso de prueba "t" para muestras independientes y prueba "t" para pares de datos, según la variable analizada.*

*Resultados: las características de la población uruguaya no difieren de lo descrito por diversos trabajos internacionales. Existe un cambio estadísticamente significativo en la sintomatología clínica con el uso de la TRH. Se constata una mejoría del perfil lipídico y un pequeño aumento de peso con su uso. Sólo 5% de las pacientes debe discontinuar el tratamiento por efectos secundarios. Un tercio de la población abandona la terapia sin indicación médica.*

*Conclusiones: la población usuaria del MSP es buena candidata para el uso de TRH. Presenta una buena tolerancia, respuesta clínica y paraclínica al tratamiento. Se debe informar mejor, facilitar la consulta y disponer de medicación en forma continua, de forma de mejorar la accesibilidad y el cumplimiento de una terapia que busca fundamentalmente la prevención en salud.*

## Palabras clave:

*TERAPIA DE REEMPLAZO DE ESTRÓGENO.  
CLIMATERIO.  
MENOPAUSIA.  
ESTUDIOS LONGITUDINALES.  
URUGUAY -epidemiología.*

---

Clínica Ginecotocológica "C". Servicio de Ginecología "B". Hospital de la Mujer. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Ministerio de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.

1. Asistente de Clínica Ginecotocológica "C". Hospital de la Mujer, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

---

**Correspondencia:** Dr. Rafael Aguirre  
Santiago Gadea 3056/601, Montevideo, Uruguay.

E-mail: raguirre@chasque.apc.org

Presentado: 29/4/02.

Aceptado: 25/4/03.

## Introducción

El climaterio es un término que se refiere a la fase fisiológica que conduce al cese de la función ovárica y a sus secuelas. Se trata pues de un proceso natural e inevitable, que forma parte de la vida de todas aquellas mujeres que viven una vida lo suficientemente prolongada. A pesar de que no se trata de una enfermedad puede considerarse una endocrinopatía que aumenta en forma considerable los riesgos de problemas graves de salud relacionados con la edad, en especial la arteriopatía y la osteoporosis<sup>(1,2)</sup>.

Hoy día, el aumento de la expectativa de vida de la población hace que cada vez más mujeres, y por un mayor período de tiempo, se encuentren expuestas a las consecuencias negativas de la deficiencia hormonal. De un cuarto a un tercio de la vida de la mujer moderna ocurre en la posmenopausia. Esto implica que sean más las mujeres que presentan síntomas menopáusicos agudos, pero sobre todo son más las expuestas a las secuelas a largo plazo de la falta de estrógenos. Son estas secuelas las que afectan severamente la calidad y la expectativa de vida de la población femenina luego de la menopausia. Todo esto hace que la menopausia sea un importante problema de salud pública dado el enorme impacto sobre la salud de la población y los costos que esto implica.

En muchas de las pacientes la terapia de reposición hormonal (TRH) puede aliviar sus síntomas y, al mismo tiempo, protegerlas contra las potenciales consecuencias de la deficiencia hormonal. Es por ello que para aquellas pacientes en las cuales la hormonoterapia de reemplazo es adecuada, el uso de la misma bajo vigilancia minuciosa puede agregar años de vida y mejorar en forma significativa la calidad de vida de tales años<sup>(1-3)</sup>.

Si bien es la sintomatología menopáusica lo que lleva a la mayoría de las pacientes a la consulta, esta se encuentra significativamente afectada por factores sociológicos y culturales. Esto implica que cada población experimenta el proceso de modo diferente, tanto en su cronología como en su sintomatología. La frecuencia de los síntomas es uno de los factores que puede influir en la demanda de TRH. Así mismo, la respuesta clínica, paraclínica y el cumplimiento de la terapia están influenciados por estos mismos factores sociales y culturales<sup>(1,2,4,5)</sup>.

Es por ello que una de las claves del éxito de la terapia de reemplazo hormonal es conocer las características clínicas con que se presenta la sintomatología en la población y así mismo monitorizar la respuesta clínica y paraclínica a esta terapia. Con ello se podrá promover la consulta y el uso de la TRH, como así racionalizar los planes terapéuticos a utilizar, según los resultados y el cumplimiento que la terapéutica instituida logre en la población de estudio.

## Objetivos

Generales:

- Optimizar el uso y los resultados de la hormonoterapia de reemplazo en la población usuaria de servicios de asistencia pública dependientes del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Específicos:

- Conocer el perfil clínico y epidemiológico de la población usuaria de TRH en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).
- Valorar los resultados de la TRH en cuanto a:
  - Cambios en la sintomatología climatérica.
  - Cambios en la esfera sexual.
  - Cambios en el metabolismo lipídico.
- Conocer el nivel de cumplimiento de la TRH, las causas de abandono y las razones de la modificación de la terapia.
- Conocer los valores de la línea endometrial en las pacientes posmenopáusicas sometidas a TRH.

## Tipo de estudio

Desarrollamos un estudio longitudinal de tipo observacional y de adquisición prospectiva.

## Población

La población estaba compuesta por las pacientes que consultaron en la Policlínica de Climaterio del Servicio de Ginecología “B” del MSP. Dicha policlínica funciona en forma semanal en el CHPR, siendo junto a las policlínicas de dicho hospital dependientes de la Facultad de Medicina, el único medio de acceso de la población que se asiste a nivel del MSP a la terapia de reemplazo hormonal.

*Criterios de inclusión:* se incluyeron en el estudio todas aquellas pacientes que, completada la valoración clínica y paraclínica de rutina, se consideró adecuado el inicio de hormonoterapia de reemplazo en base a estrógenos, comenzando a recibir la misma. Informamos a las pacientes sobre el riesgo-beneficio de la TRH, solicitándoles el consentimiento informado de las mismas destacando que, dadas las características del estudio, la intención de tratar o no tratar, la terapéutica a realizar y su seguimiento no se encontraban afectados por la investigación.

*Criterios de exclusión:* se excluyeron del estudio las pacientes que presentaron contraindicaciones clínicas o paraclínicas para el uso de TRH o que no se realizaron la valoración paraclínica necesaria previa al inicio de la misma. Se consideraron contraindicaciones absolutas para el inicio de la TRH las aceptadas en el Primer Consenso Multidisciplinario sobre evaluación y tratamiento del cli-

materio femenino<sup>(6)</sup>, esto es:

- Existencia actual de cáncer de mama.
- Antecedente personal de cáncer estrógeno dependiente (mama, endometrio y endometroide de ovario).
- Afección hepática en actividad.
- Hipertensión arterial severa con mal control tensional.
- Trastornos actuales de la crisis.
- Antecedente de melanoma maligno.
- Hipertrigliceridemia familiar.
- Diabetes melitus metabólicamente muy lábil.

La presencia de una hipertrigliceridemia severa (igual o mayor a 300 mg/dl) se consideró también, por el equipo médico, una contraindicación absoluta para el inicio de la TRH.

A las pacientes con línea endometrial (LE) mayor a 5 mm se les indicó un estudio endometrial previo al inicio de la hormonoterapia para excluir patología a dicho nivel<sup>(7)</sup>.

La población de estudio se constituyó con una muestra de conveniencia dada por todas las pacientes que a partir de julio de 1998 y de manera consecutiva ingresaron en un plan de TRH en la policlínica de climaterio dependiente del MSP.

## Metodología

### Personal

El personal encargado de la asistencia y recolección de datos fue:

- Médico ginecólogo coordinador de la policlínica de climaterio.
- Médicos residentes de gineco-obstetricia de segundo y tercer año, en entrenamiento en la atención del climaterio femenino.
- Enfermería especializada.

Se contó además con la colaboración de:

- Técnico de laboratorio a cargo del sector bioquímica del Laboratorio Central del CHPR\*.
- Médicos ecografistas a cargo de la unidad de ecografía del Hospital de la Mujer, CHPR\*.
- Personal con conocimiento y manejo de programas de análisis estadístico\*.

### Materiales:

- Historia clínica base, que incluye una planilla de recolección de datos, en donde se registra el seguimiento y los resultados del mismo durante todo el período de estudio (Anexo I).

- Medicación hormonal sustitutiva provista por la farmacia del CHPR.
- Equipo analizador automatizado Hitachi 704 para estudio del perfil lipídico.
- Ecógrafos Siemens Sonolite Versa Pro y Sonolite Prima provistos de transductor transvaginal mecánico de sector de 6.5 Mhz y de 90° de ángulo.
- Software de uso estadístico:
  - Programa Excel 2000 para Windows 98.
  - Programa de análisis estadístico SPSS para Windows, versión 8.0.1, 1998.

### Institución

- Policlínica de Climaterio Femenino dependiente del Servicio de Ginecología “B” del MSP, Hospital de la Mujer, CHPR, Montevideo, Uruguay.
- Laboratorio Central del CHPR.
- Unidad de ecografía ginecológica del Hospital de la Mujer, CHPR.

### Métodos

En el período comprendido entre julio de 1998 y setiembre de 2000 (26 meses) consultaron en dicha policlínica 237 pacientes. Para las mismas se realizó una completa historia clínica, seleccionando aquellas pacientes que por su sintomatología requería el uso de TRH y en las cuales existía, a priori, ausencia de contraindicaciones clínicas. En este grupo de pacientes se solicitó una valoración paraclínica normatizada y en acuerdo con el Primer Consenso sobre evaluación y tratamiento del climaterio femenino<sup>(6)</sup>. Esto incluye:

- hemograma, glicemia, uricemia y perfil lipídico,
- colpocitología oncológica y colposcopia,
- mamografía.

La realización de paraclínica complementaria (crisis sanguínea, función hepática, ecografía ginecológica, biopsia endometrial, etcétera) se valoró en cada caso en particular y fue solicitada, de estar indicada, a juicio del equipo médico tratante.

En cuanto a los valores normales del perfil lipídico se tomaron, en acuerdo con el Laboratorio Central del CHPR, los aceptados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante la *NIH Consensus Conference* de Diciembre de 1994<sup>(8)</sup>. Los valores normales para la mujer luego de los 40 años son:

- Colesterol total: 150 a 220 mg/dl
- Triglicéridos: 40 a 150 mg/dl
- HDL colesterol: 280 mg%
- LDL colesterol: 320mg%
- VLDL colesterol: 160 mg%

\* Técnico Laboratorio Raquel De Pró. Equipo Ecografía Director Dr. Hugo Vidal. Economista Patricia Triunfo.

- Índice HDL/colesterol: inferior a 5
- Índice LDL/HDL: 1.8 a 3.4.

Del total de pacientes se seleccionaron 153 casos (65% de las pacientes que consultaron), en los cuales existía indicación de TRH en base a estrógenos y ausencia de contraindicaciones para la misma. En ningún caso las pacientes recibieron o recibían hormonoterapia previo al ingreso a la policlínica de climaterio.

En esta población se procedió a realizar, previo del inicio de la TRH, una historia clínica base protocolizada con el fin de documentar la sintomatología, los valores de la paraclínica, el tratamiento y la evolución del mismo.

Se realizó un exhaustivo interrogatorio de la sintomatología climatérica en la consulta inmediatamente previa al inicio de la TRH. Se valoran los siguientes síntomas climatéricos o relacionados con las alteraciones propias de la deficiencia hormonal:

- Tuforadas
- Sudoración
- Irritabilidad
- Insomnio
- Nerviosismo
- Ansiedad
- Depresión
- Libido
- Sequedad vaginal
- Dispareunia
- Sinusorragia
- Síndrome urinario
- Incontinencia de orina
- Dolor óseo

Con el objetivo de valorar la intensidad de esta sintomatología se construyó una escala numérica donde la paciente, luego de asesorada sobre los objetivos y los fundamentos de la misma, asigna un número a cada síntoma de acuerdo a la presencia del mismo y su intensidad. Se asignó el valor 1 a la ausencia del síntoma y los valores de 2 a 10 en una escala de intensidad creciente. El valor 10 corresponde a la mayor intensidad concebible por la propia paciente. Únicamente en el caso de la sintomatología de la esfera sexual (libido, sequedad vaginal, dispareunia y sinusorragia) se asigna un valor 0 en caso que la paciente no pueda valorar la misma, generalmente relacionado con la falta de pareja sexual.

El plan terapéutico a realizar en cada caso surge de la interacción de diversos factores:

- La etapa del climaterio en curso en la paciente (para-

menopausia o posmenopausia).

- La necesidad de contrabalanceo progestacional (paciente hysterectomizada o no).
- Factores individuales de cada caso que hacían a una vía de administración más adecuada.
- Preferencia en cuanto a la vía de la paciente.
- Disponibilidad de la medicación a nivel de la farmacia del CHPR.

De esta forma la terapéutica se adecuó a las características individuales de la paciente y las disponibilidades de medicación en la órbita del MSP. No existe influencia del estudio en la decisión terapéutica a tomar.

Los planes terapéuticos realizados fueron codificados con un número y se describen a continuación:

- 17 beta estradiol vía oral solo.
- 17 beta estradiol + noretisterona vía oral continuo.
- Estrógenos conjugados solo vía oral .
- Estrógenos conjugados + medroxiprogesterona vía oral (cíclico o continuo).
- Gel 17 beta estradiol solo.
- Gel 17 beta estradiol + medroxiprogesterona vía oral.
- 17 beta estradiol + noretisterona vía oral cíclico.
- Valerato de estradiol + acetato de ciproterona.
- Dispositivo tras dérmico 17 beta estradiol.
- Parches combinados.
- Parches estradiol + medroxiprogesterona vía oral.
- Estrógenos vía vaginal (óvulos o crema).

Se realizaron controles trimestrales de la terapia de reemplazo, registrando los cambios a nivel de la sintomatología y los posibles efectos secundarios de la misma.

En el período comprendido ente los 6 y 12 meses de iniciado el tratamiento de TRH, se evaluaron y registraron la respuesta clínica y paraclínica al mismo, como así los cambios en lo que respecta a peso corporal y control del ciclo menstrual (tabla 1). En cuanto a la respuesta clínica se evaluaron los cambios utilizando la misma escala numérica utilizada previo al inicio de la TRH. Se repite la valoración de los lípidos en sangre y se investiga la línea endometrial en los casos de pacientes con útero conservado.

Completaron el período de evaluación 142 pacientes (92,8%), con 11 pérdidas de seguimiento. En el control programado se identifican las mismas en la base de datos con el valor (\*), de forma de tener en cuenta las mismas en el análisis estadístico (figura 1).

En siete casos fue necesario, a criterio del equipo médico tratante, suspender el tratamiento, siendo en todos los casos luego de seis meses de iniciado el mismo. Para conocer el cumplimiento a largo plazo de la TRH y los cambios en el tratamiento, se analizaron en forma retrospectiva al 1 de mayo de 2001 las historias clínicas de las pacientes de forma de identificar las modificaciones y sus causas.

---

HDL: lipoproteínas de alta densidad, LDL: lipoproteínas de baja densidad, VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

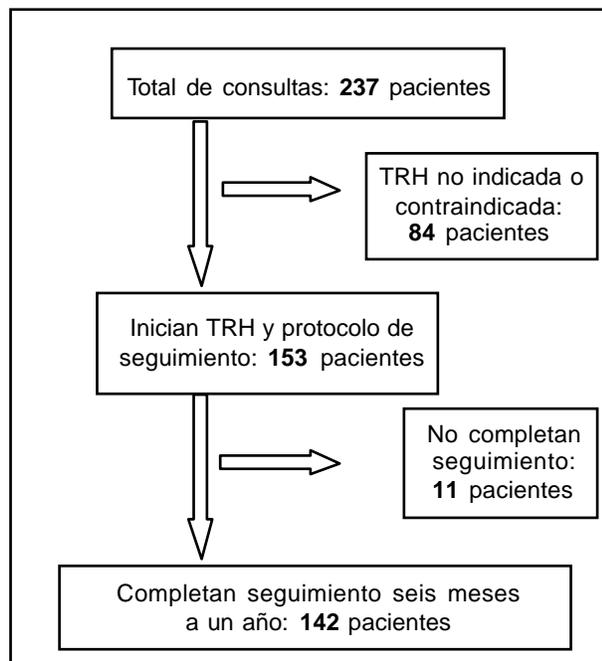


Figura 1. Número de consultas y seguimiento

#### Análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico de los resultados mediante el uso del programa Excel para Windows y el programa de análisis estadístico SPSS. Se descartan posibles casos repetidos mediante el análisis de la base de datos. Las diferencias en la edad de la menopausia, entre las pacientes con menopausia natural y quirúrgica, fueron valorados con la prueba “t” para muestras independientes. Esta prueba valora las diferencias entre las medias de los dos grupos poblacionales distintos, realizando un análisis para dos extremos con un error alfa de 5% ( $p < 0,05$ ). Los cambios en la sintomatología y los resultados paraclínicos pre y postratamiento fueron evaluados con la prueba de “t” para pares de datos<sup>(9)</sup>. Esta prueba valora las diferencias entre las medias de dos variables de un mismo grupo poblacional, analizando las diferencias entre los valores de una variable pre y postratamiento.

Dado el tamaño muestral se asume el teorema central del límite, donde para muestras grandes ( $N=30$ ) la distribución de muestreo de medias es aproximadamente normal con media  $\mu$  y desviación típica  $\sigma$ , independientemente de la población.

En la tabla 1 se presenta la distribución del momento en el cual se recolectaron los datos postratamiento.

#### Resultados

Se analizaron los resultados del análisis de 153 pacientes que ingresan al protocolo de estudio. Se describen a con-

Mes postratamiento	Nº pacientes	Frecuencia relativa
6	10	7,0%
7	18	12,6%
8	20	14,0%
9	28	19,7%
10	15	10,5%
11	22	15,0%
12	29	20,2%
Total	142	100,0%

Índice de masa corporal (IMC)	Nº pacientes	Frecuencia relativa
IMC < 20	2	1,3%
IMC de 20 a 24	64	41,8%
IMC de 25 a 29	50	32,7%
IMC $\geq$ 30	37	24,2%

tinuación los resultados agrupados en:

- Caracteres de la población.
- Caracteres de la TRH.
- Diferencias pre y postratamiento:
  - en la sintomatología climatérica
  - en la esfera sexual
  - en el metabolismo lipídico
- Cumplimiento de la TRH,
- Caracteres de la línea endometrial.

#### Características de la población

La edad media de la población que ingresa a un plan de TRH es de 49 años, con un rango que va de los 35 a los 62 años, la distribución de las pacientes por edad se describe en la figura 2.

En cuanto a la raza, 94% ( $N=144$ ) correspondió a raza blanca y 6% ( $N=9$ ) a raza negra. Dentro de las variables poblacionales se valoró el estado nutricional de estas pacientes, constatándose que más de la mitad de las mismas (56,9%) presentaban sobrepeso u obesidad (tabla 2).

La etapa del climaterio al momento de la primera consulta fue analizada dividiendo la misma en paramenopausia y posmenopausia. Entendemos por paramenopausia el período de la vida de la mujer que va desde los 40 años a la menopausia. Se valora, además, si la menopausia es natural o posoforectomía quirúrgica. El 85% ( $N=130$ ) de

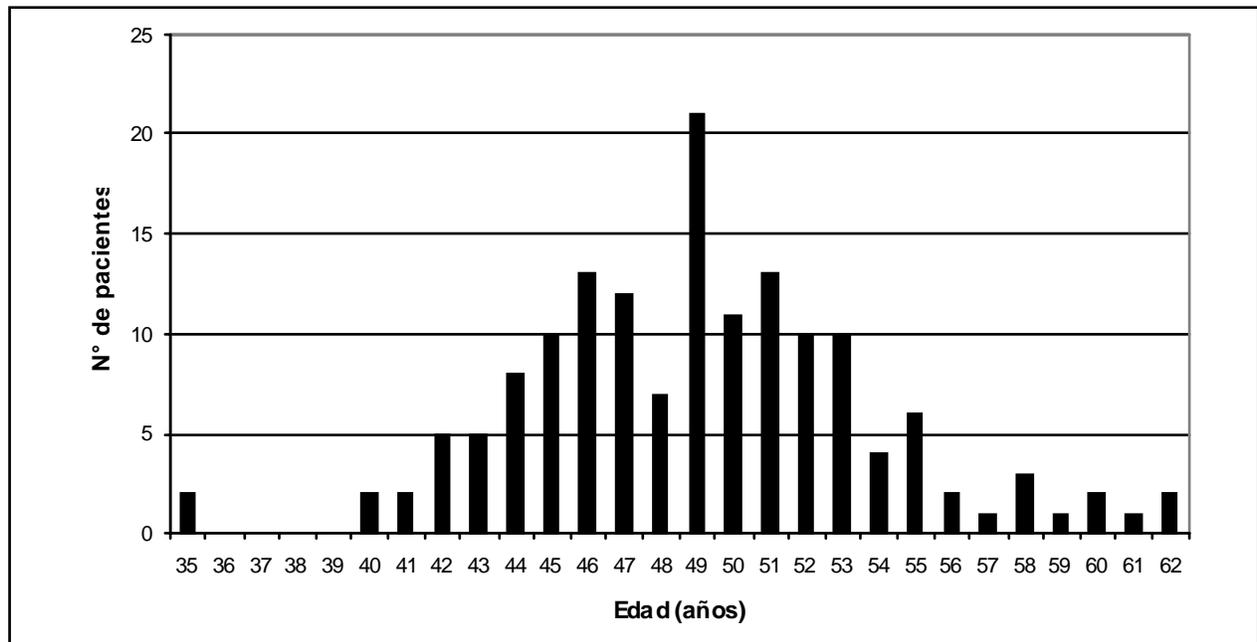


Figura 2. Distribución de las pacientes por edad

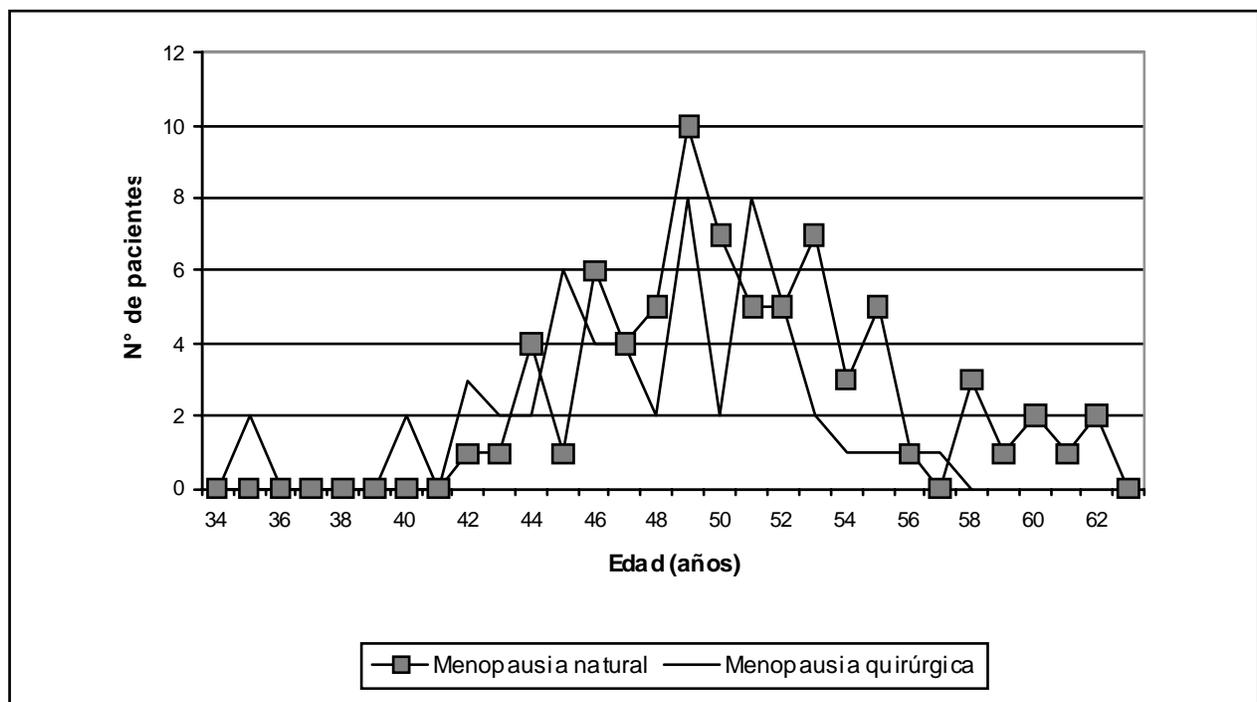


Figura 3. Edad de la menopausia según tipo (natural o quirúrgica)

las pacientes consultan en la posmenopausia, siendo 57% (N=74) producto de una menopausia natural y 43% (N=56) quirúrgica.

En cuanto a la edad de la menopausia, la media en nuestra población fue de 49,6 años (figura 3).

Con el fin de conocer si existen diferencias en la edad

de la menopausia entre las mujeres que presentan una menopausia natural o quirúrgica, se realiza una prueba para muestras no pareadas. La edad promedio de las pacientes con menopausia natural (50,9 años) es tres años mayor a la de aquellas pacientes con menopausia quirúrgica (47,8 años) ( $p < 0,05$ ) (tabla 3).

**Tabla 3. Prueba de igualdad de edad en los dos tipos de menopausia**

		Prueba de Levene para igualdad de varianzas		Prueba t para igualdad de medias		Sig. (2-tailed)	Diferencia de medias	Diferencia de desviación estándar	Diferencia de intervalo de confianza al 95%	
		F	Sig.	t	Df				Inferior	Superior
Edad de menopausia	Igualdad de varianzas asumida	1,225	0,271	-2,829	128	0,005	-2,0458	0,7231	-3,4765	-0,6152
	Igualdad de varianzas no asumida			-2,751	104,408	0,007	-2,0458	0,7436	-3,5204	-0,5713

**Tabla 4. Plan de terapia de reemplazo hormonal (TRH) según tipo de climaterio**

	Plan de TRH	Frecuencia relativa
Paramenopausia n = 23	Valerato de estradiol + acetato de ciproterona	30,4%
	17 beta estradiol + acetato de noretisterona cíclico	30,4%
	Estrógenos conjugados + MPA	17,4%
	Dispositivo transdérmico conjugado	17,4%
	Gel de 17 beta estradiol + MPA	4,4%
Posmenopausia Natural n = 74	17 beta estradiol + acetato de noretisterona continuo	60,8%
	Estrógenos conjugados + MPA continuo	25,7%
	Parches combinados	8,1%
	Gel de 17 beta estradiol + MPA continuo	2,7%
	Parche 17 beta estradiol + MPA continuo	2,7%
	Parche 17 beta estradiol	16,1%
	Gel de 17 beta estradiol	16,1%
	17 beta estradiol vía oral	10,7%

*Características de la hormonoterapia de reemplazo*

Con respecto a los planes de hormonoterapia de reemplazo utilizados, los mismos pueden ser descritos según la paciente se encuentre en la paramenopausia o en la posmenopausia, y dentro de ésta si requiere contrabalanceo progestacional o no. En el caso de las pacientes cursando la paramenopausia (N=23) las terapias más utilizadas son la asociación cíclica de 17 beta estradiol y noretisterona (30,4%) y valerato de estradiol y acetato de ciproterona (30,4%).

En cuanto a las pacientes posmenopáusicas (N=74), el plan terapéutico se relaciona fundamentalmente con la necesidad de administrar progestágenos en las pacientes con útero conservado. En este grupo de pacientes las

terapias más utilizadas son la combinación continua de 17 beta estradiol con noretisterona (60,8%) y los estrógenos conjugados con medroxiprogesterona (25,7%).

En las pacientes hysterectomizadas (N=56) los principales planes de TRH, por su frecuencia, son: estrógenos conjugados (57,1%) y estrógenos transdérmicos, ya sea en gel o en dispositivo transdérmico (32,2%) (tabla 4).

*Cambios en la sintomatología y el metabolismo lipídico con la TRH*

Con respecto a la sintomatología climaterica, en la figura 4 se muestra el valor promedio de cada síntoma pre y post-tratamiento. Se destaca que en todos los casos se muestra una disminución de la sintomatología postratamiento.

Tabla 5. Pruebas de igualdad de medias para muestras pareadas				
	Diferencia de medias	Desviación estándar	Media del desvío estándar	p. (Sig. 2-tailed)
Tuforadas i – Tuforadas f	5,0423	2,9676	0,249	0,000
Sudoración i – Sudoración f	4,3451	3,1195	0,2618	0,000
Irritabilidad i – Irritabilidad f	1,7676	1,7571	0,1475	0,000
Insomnio i – Insomnio f	1,4577	2,1326	0,179	0,000
Nerviosismo i – Nerviosismo f	1,6761	1,8005	0,1511	0,000
Ansiedad i – Ansiedad f	1,4225	1,9363	0,1625	0,000
Depresión i – Depresión f	1,7113	1,995	0,1674	0,000
Libido i – Libido f	3,007	2,738	0,2298	0,000
Sequedad vaginal i - Sequedad vaginal f	2,1268	2,6413	0,2217	0,000
Síndrome urinario i - Síndrome urinario f	0,2113	0,7517	6,308E-02	0,000
Dispareunia i – Dispareunia f	1,4155	2,3678	0,1987	0,000
Sinusorragia i – Sinusorragia f	0,1197	0,8545	7,171E-02	0,097*
Incontinencia de orina i - Incontinencia de orina f	0,162	1,0628	8,919E-02	0,071*
Dolor óseo i - Dolor óseo f	1,2887	1,5916	0,1336	0,000
HDL/Colesterol i - HDL/Colesterol f	4,669	38,2224	3,2076	0,148*
Colesterol i – Colesterol f	11,3239	36,8415	3,0917	0,000
TGT i – TGT f	12,3856	45,5164	3,8196	0,001
Peso i – Peso f	0,3662	1,8081	0,1517	0,017

HDL: lipoproteínas de alta densidad, TGT: triglicéridos

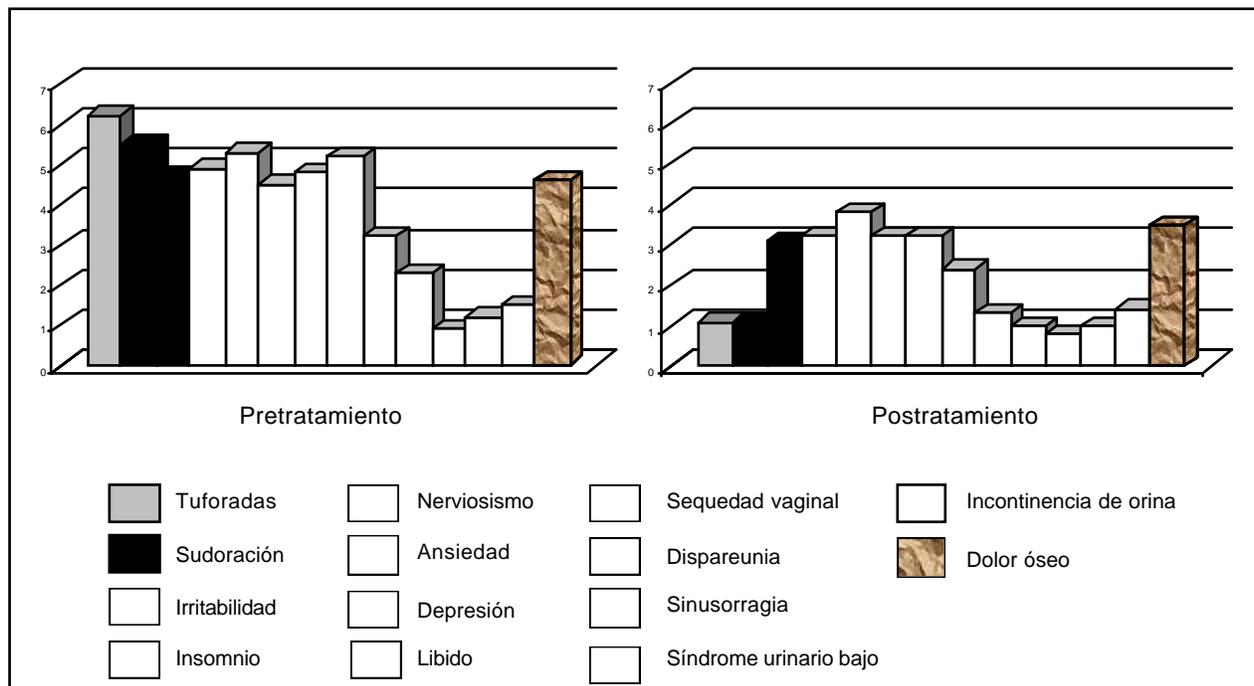


Figura 4. Cambios en la sintomatología con la terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Para conocer si estos cambios son estadísticamente significativos se aplicó la prueba t para muestras pareadas. Se busca excluir, con 95% de confianza, que estos cambios sean debidos al azar. Los resultados de este análisis se presentan en la tabla 5.

Asumiendo la distribución normal de la muestra, es posible concluir que existe una disminución de la sintomatología climatérica y en la esfera sexual postratamiento al 95% de confianza. Al realizar las diferencias de medias entre los valores pre y postratamiento de las diferentes variables, se encuentra que dicha diferencia es positiva y significativa ( $p < 0,05$ ). La excepción a ello es la frecuencia e intensidad de la sinusorragia y la incontinencia de orina, en donde se comprueba que la hormonoterapia no cambia prácticamente la sintomatología a dicho nivel. En cuanto a la intensidad de los cambios, estadísticamente significativos, se destaca una disminución de 5 puntos en la intensidad de las tuforadas, de 4 puntos en la sudoración y de 3 puntos en la libido. El resto de la sintomatología mejora en forma significativa pero con una intensidad promedio de 1 a 2 puntos de la escala.

Con respecto a los resultados paraclínicos se comprueba una disminución significativa de los valores de colesterol total y triglicéridos. El promedio de disminución de los valores es de 11 mg% para el colesterol y de 12 mg% para los triglicéridos. Los cambios a nivel del índice HDL/Col no son estadísticamente significativos ( $p = 0,148$ ).

En cuanto al peso corporal se evidencia un aumento estadísticamente significativo del mismo con la hormonoterapia. La media de aumento del peso fue de 336 gramos.

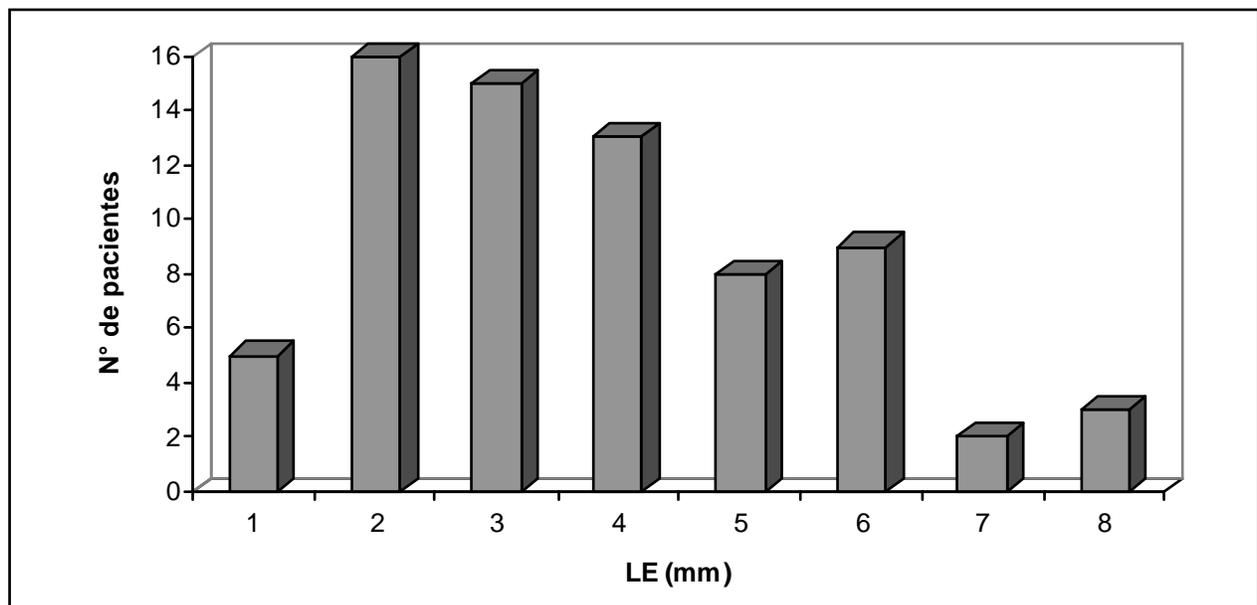
#### Valoración de la línea endometrial en la posmenopausia

De la valoración de la línea endometrial (LE) en las pacientes que reciben TRH se analiza en las pacientes posmenopáusicas que reciben una terapia combinada continua (N=74). En 93% de los casos se completó el período de evaluación con cinco pérdidas de seguimiento. El valor promedio de la línea es de 3,7 mm, con un rango de 1 mm a 8 mm. El número de pacientes para cada valor de LE se describe en la figura 5.

#### Cumplimiento y cambios en la TRH a largo plazo

Luego de completado el período de evaluación de la respuesta clínica y paraclínica al tratamiento, se realizó al 1º de mayo de 2001 un chequeo de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio. El objetivo es conocer el cumplimiento a largo plazo de la hormonoterapia. Se valoró si continuaba la terapia, las causas del abandono y de los cambios en el plan terapéutico. A los efectos de este estudio, se considera abandono del tratamiento cuando así consta en la historia clínica o la falta al control periódico luego de seis meses de programado el mismo, o ambos. El 28,8 % de las pacientes (N=41) discontinuó el tratamiento, destacándose que más de la mitad de las pacientes no continúa los controles y el tratamiento sin causa conocida.

Con respecto a los cambios en el régimen de hormonoterapia se constató que el mismo ha sido modificado en 33% de las pacientes (N=36). La principal causa de la mo-



**Figura 5.** Valor de línea endometrial (LE) en la postmenopausia. (Valores donde p no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los valores pre y postratamiento)

**Tabla 6.** Causas de abandono y cambios en la terapia de reemplazo hormonal (TRH)

	<i>Causa</i>	<i>Frecuencia relativa</i>
Abandono TRH	Deseo personal	12%
	Indicación médica	17%
	Dificultad para obtener medicación	17%
	Desconocida	54%
Cambio en el régimen de TRH	Falta de medicación	70%
	Indicación médica	30%

dificación son los cambios a nivel del MSP de la medicación que se compra para realizar este tratamiento. Esto lleva a la necesidad de modificar la terapia sin que existan causas médicas que así lo indiquen (tabla 6).

### Discusión

La población usuaria de hormonoterapia de reemplazo en la población hospitalaria uruguaya muestra una distribución etaria similar a la descripta por autores internacionales en sus poblaciones de estudio<sup>(2,5)</sup>. Sin embargo, a diferencia de estos, se destaca que sólo 15% de las pacientes consulta cursando la paramenopausia. En las causas de este bajo número de pacientes se encuentra la falta de información en el ámbito de la sociedad sobre los efectos beneficiosos de esta terapia. Esto lleva a que la información al respecto es muchas veces accesible a las pacientes recién cuando realizan la consulta médica luego del cese definitivo de la función ovárica. Es por ello que se deberán instrumentar medidas informativas en la población de forma que se asesore en forma adecuada en etapas precoces del climaterio sobre la conveniencia y la indicación de hormonoterapia en su caso en particular.

La edad media de la menopausia muestra valores similares a los hallados por Mc Kinlay y Treolar en sus estudios en poblaciones de origen europeo<sup>(10,11)</sup>. El hallazgo de una diferencia estadísticamente significativa entre la edad media de la menopausia entre las pacientes ooforectomizadas y las pacientes con una menopausia natural era de esperar. Se destaca, sin embargo, que la media de esta diferencia es de sólo tres años, lo cual traduce la conducta conservadora con los anexos que se mantienen en nuestro país en las pacientes con indicación de histerectomía por indicación benigna.

El hecho que más de la mitad de las pacientes usuarias de TRH presenten sobrepeso refleja en forma directa la situación nutricional habitual de la población femenina uruguaya a esta edad. En la génesis de la misma se hallan los malos hábitos alimenticios de nuestra población y la falta de un ejercicio físico adecuado luego de los 40 años. Sin duda, el hecho de que las pacientes provengan de un

medio socioeconómico deficitario colabora en la génesis del sobrepeso, dado que la disalimentación es un hecho frecuente en estas clases sociales. El estado nutricional se trata de un aspecto a cuidar, dado que el sobrepeso contrarresta en gran medida los efectos beneficiosos sobre el árbol cardiovascular que tiene la hormonoterapia de reemplazo.

En cuanto a los planes de TRH, en nuestra población se destaca que tanto en las pacientes cursando la paramenopausia como en las posmenopausias se prefiere la combinación, en un solo comprimido, de estrógeno y gestágeno. Si bien esto se encuentra muy influido por la disponibilidad de medicación en la farmacia del MSP, se comprueba en la práctica clínica una mayor aceptación y cumplimiento de la terapia en estas pacientes. Sin duda la facilidad de toma que brinda esta medicación está en la base de la preferencia por parte de médicos y usuarias.

Con respecto a la sintomatología climatérica podemos reconocer tres grupos de síntomas, por la intensidad que presentan al momento de la consulta y la respuesta al tratamiento. Los primeros tres grupos muestran una mejoría estadísticamente significativa con la terapia, siendo el cuarto grupo aquel en el cual la misma no cambia la intensidad de los mismos.

El primer grupo está constituido por los síntomas vasomotores (tuforadas y sudoración), que son los más intensos y frecuentes al momento de la consulta, con un valor promedio de 6 en nuestra escala climatérica. Son estos síntomas los que, además, presentan una mejor respuesta al tratamiento de reposición hormonal, con un promedio de 4,6 puntos de descenso en su intensidad luego del tratamiento.

El segundo grupo está constituido por los síntomas de la esfera neuro-endócrina (nerviosismo, irritabilidad, insomnio, ansiedad, depresión y libido). Este grupo de síntomas sigue en frecuencia e intensidad a los síntomas vasomotores, con un promedio al momento de la consulta de 5 puntos de la escala climatérica. Presentan una buena respuesta al tratamiento, pero el promedio de mejoría de los mismos es mucho menor teniendo un valor promedio de 1,8 puntos de nuestra escala.

El tercer grupo está dado por síntomas mucho menos frecuentes al momento de la consulta. Están vinculados a la esfera génito-urinaria (sequedad vaginal, dispareunia y síndrome urinario bajo), a los cuales se agrega el dolor óseo, que si bien es un síntoma más frecuente e intenso, comparte con este grupo la escasa respuesta al tratamiento. Esos se presentan al momento de la consulta con una intensidad promedio en la escala climática de 2,8, siendo su respuesta al tratamiento buena pero poco intensa. El promedio de mejoría de estos síntomas es de 1,2 puntos de la escala.

Por último, se encuentran aquellos síntomas y signos que no responden al tratamiento. Estos son la sinusorragia y la incontinencia de orina. Se trata de signos poco frecuentes y cuya respuesta clínica al tratamiento es nula. A nuestro entender, estos síntomas son secundarios a alteraciones complejas, con un gran componente orgánico que no se halla influido por la reposición hormonal.

Con respecto a los cambios a nivel del metabolismo lipídico se encuentran resultados similares a los hallados por Haines, Gokmen y Godsland en sus estudios<sup>(12-14)</sup>. Se evidencia una disminución de los niveles de colesterol y triglicéridos estadísticamente significativos pero de escaso valor en su intensidad (11 mg% y 12 mg% respectivamente). Así mismo, el índice HDL/colesterol no presenta cambios con la hormonoterapia. Estos hallazgos, si bien en nuestra población se pueden encontrar influidos por el alto porcentaje de sobrepeso, están en acuerdo con las últimas investigaciones sobre el efecto de la hormonoterapia sobre el riesgo cardiovascular. La escasa reducción de los niveles de colesterol y triglicéridos y la nula respuesta del índice HDL/colesterol en el primer año de la hormonoterapia, pueden estar en la base de la falta de acción protectora cardiovascular encontrada en estudios internacionales. Los mismos muestran un aumento de 52% de los eventos adversos en el primer año de la terapia en los pacientes con historia cardíaca que recibieron hormonoterapia como prevención secundaria<sup>(15)</sup>. En un segundo ensayo se evidenció que no existen cambios en la aterogénesis, evidenciada por angiografía, en las pacientes que reciben TRH en comparación con el placebo<sup>(15)</sup>. Esto puede estar, en parte, vinculado a los pocos cambios en el metabolismo lipídico que se evidencia en los estudios, sobre todo en el primer año de terapia, período este evaluado en nuestro estudio<sup>(16-18)</sup>. Sin embargo, estudios a más largo plazo, y en pacientes con un bajo riesgo coronario, demostraron un efecto protector neto de la TRH sobre el riesgo cardiovascular. La evidencia actual sugiere que en las pacientes con alto riesgo cardiovascular la TRH combinada no es adecuada para la prevención secundaria de la enfermedad cardíaca (recomendaciones de la *American Heart Association*)<sup>(15)</sup>. En las pacientes sin riesgo cardiovascular el efecto neto a largo plazo es la

protección, pero se puede esperar una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares adversos en el primer año de tratamiento\* .

En cuanto a la línea endometrial se acepta como normal, en las pacientes en la posmenopausia que no reciben TRH, los valores iguales o inferiores a 5 mm. Esto tiene un valor predictivo negativo para detectar enfermedad endometrial de 99% y fue tomado como límite normal para incluir a las pacientes en el plan de TRH sin estudio endometrial específico<sup>(7)</sup>. La media de la LE en las pacientes bajo TRH fue de 3,7 mm, siendo su valor en la totalidad de las pacientes por debajo de 9 mm. Esto está en acuerdo con lo observado por Levine y colaboradores, en las pacientes que reciben TRH los valores de LE por debajo de 9 mm no se asocian con enfermedad endometrial significativa<sup>(17,19)</sup>.

Por último, merece una consideración especial la alta frecuencia de abandono de la TRH a largo plazo (28,8%). Sus causas son múltiples, entre ellas destacamos las dificultades para la consulta por parte de las pacientes provenientes de un medio socioeconómico carenciado, como son las usuarias del MSP. Para las mismas el continuar la terapia implica el control periódico en el CHPR, centro esté muchas veces alejado de su zona de residencia. Además, la alta demanda de TRH, en comparación con la capacidad asistencial específica establecida, dificulta el normal desarrollo del control periódico, así como la falta de medicación en la órbita del MSP facilita el abandono del tratamiento u obliga a cambios en el mismo, o ambos (33%).

Es por ello de primordial importancia establecer una clara política asistencial para la población potencialmente usuaria de TRH en el ámbito del MSP. Se debe educar para la consulta precoz. Es de fundamental importancia en medicina preventiva, objetivo este último de la TRH. Además, se debe establecer un programa asistencial que acerque a la paciente los beneficios de esta terapia y facilite el acceso a la misma, su control y cumplimiento.

La población uruguaya, dada su expectativa de vida y alta frecuencia de complicaciones secundarias a la deficiencia hormonal, es buena candidata a recibir TRH, lo cual irá en su directo beneficio y llevará a un importante ahorro económico al disminuir los gastos que implica el tratamiento de dichas complicaciones.

## Conclusiones

La edad media de la población que ingresa a un plan de TRH es de 49 años.

\* Se desea aclarar que el desarrollo de la investigación y del artículo es previo a la publicación del estudio Woman Health Initiative. Por ello, en la discusión de los resultados no se hace referencia a la nueva evidencia que, de ahora en más, debe ser discutida en este tipo de estudios.

La edad promedio de la menopausia en las usuarias del MSP es de 49,6 años, en acuerdo con las cifras internacionales.

La edad media de la menopausia, en las pacientes ooforectomizadas, es dos años menor, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Más de la mitad de las pacientes (56,9%) presentan sobrepeso u obesidad.

El 85% de las pacientes consulta en la posmenopausia, siendo 57% producto de una menopausia natural.

En la paramenopausia la TRH se realiza fundamentalmente por vía oral (78,2%), siendo los regímenes más utilizados la combinación de valerato de estradiol y acetato de ciproterona y la asociación cíclica de 17 beta estradiol y noretisterona.

En las pacientes histerectomizadas el principal plan terapéutico son los estrógenos equinos conjugados (57,1%).

En las pacientes posmenopáusicas con útero los principales regímenes de terapia son la asociación continua de estradiol con noretisterona y estrógenos conjugados con MPA.

La sintomatología climatérica y de la esfera sexual mejoran en forma significativa con la TRH, siendo la sintomatología que más mejora los síntomas vasomotores y la libido.

La frecuencia e intensidad de la sinusorragia y la incontinencia de orina no se hallan influenciadas por la terapia de reemplazo hormonal.

Se constata un aumento del peso corporal con la TRH con una media de 366 gramos.

Existe una reducción significativa de los niveles de colesterol y triglicéridos con la TRH.

No existen cambios significativos en el índice HDL/Col.

El valor promedio de la línea endometrial en la posmenopausia es de 3,7 mm. La totalidad de las pacientes presentó valores por debajo de los 9 mm.

Abandona la terapia a largo plazo 28,8% de las pacientes, siendo desconocida la causa de ello en más de la mitad de las mismas (54%).

En la tercera parte de las pacientes se ha debido modificar el régimen de TRH indicado en un principio. La principal causa de estos cambios es la falta de una adecuada política de abastecimiento, a nivel de las farmacias dependientes del MSP, que obliga a cambios ante la falta de medicación.

Existe un alto grado de tolerancia a la terapia, con sólo 5% de suspensión de medicación por indicación médica.

La población usuaria del MSP es buena candidata al uso de TRH, en la medida que se informe a la población y facilite la consulta a nivel periférico, siendo la prevención una de las mejores formas de bajar los gastos en salud de la población.

## Agradecimientos

Al Dr. Jorge D'Avenia, amigo y guía, promotor de la policlínica de climaterio del Servicio de Ginecología "B", por su apoyo y amistad.

A los compañeros que, con dedicación y cariño, hacen realidad la policlínica de Climaterio.

Al Prof. Agdo. Dr. Alegre Sassón por apadrinar el desarrollo de este trabajo.

## Summary

Perimenopausal alterations constitute nowadays an important public health issue. Hormone replacement therapy (HRT) has allowed treating perimenopausal symptoms and preventing long-term outcome due to hormonal deficiency.

Objective: to optimize HRT in Public Health users (Ministerio de Salud Pública, MSP) through the analysis of its characteristics and results.

Methods: we undertook a longitudinal, observational and prospective study. Two-side analysis and a level of 5% by means of t-test for independent samples and paired t-test for matched data according to the variable in question were used.

Results: characteristics of Uruguayan population did not differ from those described by international studies. A statistical significant change of clinical symptoms occurred, lipid profile improved and body weight lightly was increased with HRT. Only 5% of the studied women were excluded because of side effects. One third of the population stopped treatment without medical indication.

Conclusions: public Health users presented adequate tolerance, clinical and paraclinical responses to HRT. Accurate information and continue drug availability is needed in order to improve accessibility and completion of a therapy mainly based on prevention.

## Résumé

Les troubles causés par la ménopause constituent aujourd'hui un problème important de santé publique. La thérapie de remplacement hormonal (TRH) a permis de traiter les symptômes de cette étape de la vie et surtout d'éviter les conséquences à long terme de la déficience hormonale.

Buts: améliorer l'emploi de l'hormonothérapie de remplacement dans la population qui assiste au ministère de la Santé Publique (MSP), à travers la connaissance de ses caractéristiques et les résultats de l'emploi de la thérapie.

Matériel et méthode: étude longitudinale, d'observation, d'acquisition prospective. Analyse statistique pour deux bouts et erreur alpha de 5%, au moyen des épreuves "t" pour des échantillons indépendants et épreuve "t" pour paires de données, selon la variable analysée.

Résultats: les caractéristiques de la population uruguay-

ylene ne sont pas différentes à celles décrites par des recherches internationales. Il existe un changement statistiquement significatif dans la symptomatologie clinique avec l'emploi de la TRH. On constate une amélioration du profil lipidique et une petite augmentation de poids. Seulement 5% des patientes a dû interrompre le traitement à cause des effets secondaires. Un tiers de la population abandonne la thérapie sans consentement médical.

Conclusions: la population du MSP est une bonne candidate pour l'emploi de TRH. Elle présente une bonne tolérance, et une bonne réponse clinique et paraclinique au traitement. On doit mieux informer, faciliter la consultation et disposer de médicaments de manière continue afin d'améliorer l'accessibilité et l'accomplissement d'une thérapie qui vise fondamentalement à la prévention de santé.

## Bibliografía

1. **Palacios S.** Individualización de la TRH. *Rev Iberoam Menopausia* 2000; 2: 2-23.
2. **Kelly A, Ory S, Johnson S.** La Deficiencia de estrógeno y la menopausia. In: Colegio de Médicos y Cirujanos Universidad de Columbia. Programa de auto evaluación y actualización científica. New Jersey: Dowden Publishing, 1996: 5-7.
3. **Anonymous.** Terapia de Sustitución Hormonal. *Carta Médica. Drug Therap Bull [Versión española]* 1999; 34(11): 176-9.
4. **Rabin D.** Entendiendo por qué las mujeres no usan la TRH. *Conceptos actuales en Ginecología* 1999; (1): 3-8.
5. **Haines C, Chung T, Leung D.** Estudio prospectivo de la frecuencia de síntomas menopáusicos agudos en mujeres chinas de Hong Kong. *Maturitas* 1994; 18: 175-81.
6. **Aycaguer L, Bogdan M, Lorenzo J, Carozzi R, Carvalho C, Castro B, et al.** Primer Consenso Multidisciplinario sobre evaluación y tratamiento del climaterio femenino. Montevideo: Laboratorio Servimed, 1996: 1-15.
7. **Langer R, Pierce J, O'Hanlan K, Johnson S, Espeland M, Tarabal J, et al.** Transvaginal Ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease. *N Engl J Med* 1997; 337(25): 337-1792.
8. **Carmena R.** Metabolismo lipídico. In: *Tratado de Medicina Interna de Farreras - Rozman. Barcelona. Doyma. Vol 1. Pág 1701-9.*
9. **Martell M.** Metodología de la investigación científica. Montevideo Oficina del Libro AEM, 1997.
10. **McKinlay S, Bامبرilla D, Posner J.** The normal menopausal transition. *Maturitas* 1992; 14(2): 103-15.
11. **Treolar AE.** Menstrual cyclicity and the menopause. *Maturitas* 1981; 3: 249-64.
12. **Haines C, Chung T, Masarei J, Tomlinson B, Lau J.** An examination of the effect of combined cyclical hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and other lipoproteins. *Atherosclerosis* 1996; 119(2): 215-22.
13. **Gokmen O, Yapar Eyi E.** Hormone replacement therapy and lipid lipoprotein concentrations. *Eur J Gynecol Reprod Biol* 1999; 85(1): 31-41.
14. **Godsland I.** Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974 - 2000. *Fértil Steril* 2001; 75(5): 898-915.
15. **Josefson D.** Heart association advises against HTR for heart protection. *BMJ* 2001; 4: 323:252.
16. **Levine D, Gossink B, Johnson L.** Change in endometrial thickness in posmenopausal women undergone hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 197(3): 603-8.
17. **Olaizola J, Galindo A, De la Fuente P.** Diagnóstico ecográfico de la patología endometrial benigna. In: Bajo Arenas. *Ultrasonografía ginecológica.* Madrid: Marban, 2000: 231-64.
18. **Ringa V, Ledésert B, Bréart G.** Determinantes del tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres posmenopáusicas incluidas en la cohorte francesa Gazel. *Osteoporosis Int* 1994; 4(1): 16-20.
19. **Levine D, Gossink B, Johnson L.** Change in endometrial thickness in posmenopausal women undergone hormone replacement therapy. *Radiology* 1995; 197(3): 603-8.

## Bibliografía recomendada

1. **Lindsay R.** Tratamiento hormonal sustitutivo y osteoporosis. In: Whitehead MM (ed). *Guía del prescriptor del tratamiento hormonal sustitutivo.* New York: The Parthenón Publishing, 1999: 19-23.
2. **Storch E.** *Hormonoterapia de Reemplazo a Baja dosis. Revisión actualizada.* Montevideo: Laboratorio Galien, 2000: 1-13.
3. **Sporrong T, Hellgren M, Samsioe G, Mattsson L.** Efectos metabólicos de la terapia continua con estradiol-progestina en mujeres posmenopáusicas. *Obstet Gynecol* 1989; 73(5): 1-5.
4. **Rossouw J.** Estrogens and cardiovascular disease. *Evidence Based Cardiol* 1998; 21: 315-28.
5. **Davis S.** Cardiovascular disease prevention in postmenopausal women. A clinician's perspective. *Maturitas* 1997; 27(1): 1-3.
6. **Collins P, Beale C.** Reemplazo hormonal y riesgo cardiovascular. In: *El papel cardioprotector de la TRH. Actualización Clínica.* London: The Parthenón Publishing, 1997: 12-7.
7. **Bossemeyer R, Fernández C, De Melo N, Wehba S.** Consenso sobre os fundamentos e o manejo da terapia de reposicao hormonal. Publicación de la Sociedade Brasileira de Climatério. San Pablo: Laboratorio Novartis, 1997: 7-35.
8. **Chung TH, Lau TK, Cheung LP, Haines CJ.** Compliance with hormone replacement therapy in Chinese woman in Hong Kong. *Maturitas* 1998; 28(3): 213-9.
9. **Egeland G, Kuller L, Mattheews K, Kelsey S, Cauley J, Guzick D.** Hormone replacement therapy and lipoprotein changes during early menopause. *Obstet. Gynecol* 1990; 76(5): 776-82.
10. **Campagnoli C, Belforte P, Di Sario M, Lesca L.** Lipid profile during hormone replacement therapy: effect of different progestins?. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119(2): 1-6.
11. **Whitcroft S, Crook D, Marsh M, Ellerington M, Whitehead M, Stevenson J.** Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. *Obstet Gynecol* 1994; 84(2): 222-6.
12. **Hanggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhauser M.** Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomized study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(6): 708-17.
13. **Gambrell R, Teran A.** Changes in lipids and lipoproteins with long term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(2): 307-15.
14. **Blumel J, Brandt A, Garabagno A, Cubillos M, Lozano A.** Postmenopausal women: changes in plasma lipids with different estrogen replacement therapies. *Rev Med Chil* 1990; 118(4): 382-7.