

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

33

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA No. 3

"INFLUENCIA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN EL CANCER DE MAMA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES."

P R E S E N T A :
DR. ALFONSO DIAZ QUIROZ
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

TUTOR: DRA. MARIA ANTONIETA BASAVILVAZO RODRIGUEZ
REG. OF. 2001-692-0041



IMSS

MEXICO, D. F.



ENERO, 2003

Handwritten signatures

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA.

A DIOS GRACIAS POR LO QUE SOY.

A MIS PADRES Y HERMANAS POR SU AMOR Y APOYO INCONDICIONAL.

A MIS MAESTROS POR SUS CONOCIMIENTOS Y BUEN EJEMPLO.

A MI UNIVERSIDAD Y AL I.M.S.S., LOS LLEVARE SIEMPRE EN ALTO.

A MIS PACIENTES, POR LOS QUE ESTARE DIA A DIA AL PENDIENTE.

A LA FLOR DE MI VIDA.

A JOHN SIEMPRE...

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

INDICE.

I. RESUMEN	4
II. INTRODUCCION	5
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
IV. JUSTIFICACION	11
V. OBJETIVOS	12
VI. HIPOTESIS	13
VII. MATERIAL Y METODOS	14
VIII. RESULTADOS	20
IX. DISCUSION Y CONCLUSIONES	31
X. BIBLIOGRAFIA	35
XI. ANEXOS	38

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

ANTECEDENTES. En México el cáncer de mama ocupa el segundo lugar como causa de defunción en la mujer y primera causa de mortalidad en mujeres de 35 años, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente, considerándose por este motivo un problema de salud. El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, debida a factores genéticos, dietéticos y endocrinos, entre ellos la terapia de reemplazo hormonal, esta tiene múltiples beneficios como riesgos, es bien conocido su efecto protector contra la osteoporosis y por otra parte puede aumentar la incidencia de cáncer de mama, dependiendo de diversas variables (duración de uso, tipo de preparado). La presencia de receptores estrogénicos en las células neoplásicas así como la correlación entre el aumento de secreción de compuestos metabólicos de origen estrogénico y el cáncer de mama dan consistencia a la hipótesis de que los estrógenos y otras hormonas sexuales constituyen un factor promotor en el desarrollo de cáncer de mama.

OBJETIVOS. Determinar la asociación de la terapia de reemplazo hormonal como factor de riesgo en la incidencia del cáncer de mama, en mujeres que acuden a la consulta externa de oncología ginecológica del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 del Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y METODOS. Se realizó un estudio epidemiológico observacional de tipo de casos y controles en pacientes con y sin cáncer de mama en donde se aplico un cuestionario registrando si eran usuarias de TRH, considerando como grupo de casos a pacientes con cáncer de mama del servicio de oncología con estudio histopatológico de la unidad y los controles pacientes con mismos criterios de inclusión y sin cáncer de mama. Para el análisis estadístico se tomó como estimador de la media de ocurrencia la razón de momios (RM) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%) con prueba de X^2 de Mantel-Haenszel, un valor de $p < 0.05$ fue significativo.

RESULTADOS. Se seleccionaron 250 pacientes aleatoriamente, 100 pacientes tuvieron diagnóstico de Cáncer de mama, 60 pacientes usaron la TRH por un mínimo de 1 año y máximo 5 años, media de 3 años y 40 pacientes no usaron TRH (Casos), 150 pacientes no tuvieron Cáncer de mama, 100 pacientes usaron la TRH por un mínimo de 1 año y máximo de 5 años, edad media de 3 años y 50 pacientes no usaron TRH (Controles). El Cáncer de mama se diagnóstico en 60 mujeres que utilizaron TRH 37.5% y en 40 mujeres que no la utilizaron TRH 44.4%. El tipo de TRH que más se utilizó fue Estrógenos conjugados equinos 93.2%. Encontramos en la población estudiada: TRH RM 0.75, IC95% 0.62-1.15, p.0.28. Lactancia materna RM 0.68, IC95% 0.59-1.08, p.0.05, Multiparidad RM 0.42, IC95% 0.16-1.87, p.0.26. Obesidad RM 1.67, IC95% 0.99-1.54, p.0.05, AHF RM 1.23, IC95% 0.83-1.54, p.0.05. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura mundial.

DISCUSION. No existe una respuesta precisa sobre la asociación de la TRH y el cáncer de mama. El gran número de estudios contradictorios que existen sobre el tema no permiten realizar un adecuado manejo estadístico para conformar un metaanálisis. Concluimos que siempre que se toma la decisión de usar la TRH, los riesgos y los beneficios deben balancearse objetivamente, además de individualizar a la paciente. Recomendamos la mastografía, la exploración física minuciosa frecuente, la autoexploración y un uso menor a 5 años en la TRH.

IMPRESION
FARMACIA

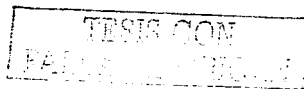
INTRODUCCION.

En México el cáncer de mama ocupa el segundo lugar como causa de defunción en la mujer y primera causa de mortalidad en mujeres de 35 años, siendo el cáncer de mama la segunda neoplasia más frecuente después del cáncer cervicouterino, en 1997 representó el segundo lugar en frecuencia con 10.8% general y 16.4% del total de cánceres en la mujer, teniendo un incremento significativo en las últimas décadas, considerándose por este motivo un problema de salud. De acuerdo a registros del Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática la tasa de mortalidad de cáncer de mama para 1990 fue de 7.0 por 100,000 mujeres, incrementándose a 8.6 por 100,000 para 1999.^{1,2}

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, debida a factores genéticos, dietéticos y endocrinos entre ellos: sexo, edad, herencia e historia familiar de cáncer de mama, antecedente de cáncer de ovario y endometrio, obesidad, consumo de grasas y proteínas de origen animal y xantinas, patología previa de la mama como hiperplasia con atipias celulares, menarquia temprana, menopausia tardía, no lactancia, nuliparidad, uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal (TRH).³

La terapia de reemplazo hormonal tiene múltiples beneficios como riesgos, es bien conocido su efecto protector contra enfermedades cardiovasculares y osteoporosis y por otra parte puede aumentar la incidencia de cáncer que depende de diversas variables:

- Duración de uso de TRH.
- Tipo de preparado.
- Otros factores. (Vigilancia, tipo de cáncer, etc.)



HORMONEDPENDENCIA DEL CANCER DE MAMA.

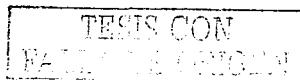
Betason desde hace 100 años relacionó el cáncer de mama con la función ovárica, observando mejoría tras la castración mencionando que se debe al crecimiento mamario que originan los estrógenos. El riesgo de Cáncer (RR) de mama aumenta de 1.3 a 3 cada año, además de los factores como menarca temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primípara añosa, anovulación y obesidad.^{4,5} Este riesgo reduce en la misma proporción cuando ocurre menopausia temprana.^{5,6}

El mecanismo como los estrógenos se asocian a mayor riesgo de cáncer es por la estimulación de la proliferación del tejido mamario anormal y patológico, aumentado las mitosis, sus propios receptores o los receptores de otras hormonas, o factores de crecimiento (EGF, IGF-1, TGF-alfa y beta, PDGF) o de sus receptores, disminuyendo la apoptosis mencionándose que también pueden incrementar determinados oncogenes (C-myc, c-fos, HER-2/Neu) etc.^{6,9}

Pese a este mecanismo de proliferación o quizá de invasión, no existen pruebas que los estrógenos inicien el cáncer, es decir que actúen como mitógenos, el DNA, concluyendo que su acción es más de promoción que de iniciación.⁴

En estudios de pacientes con cáncer de mama con estado libre de enfermedad en donde han administrado estrógenos se encuentra inversamente proporcional la relación de recaída con niveles hormonales estrogénicos.¹⁰

Dentro de esta misma línea de estudios, se ha demostrado que aquellas mamas que fueron operadas con anterioridad, por patología benigna, y que en ese momento tenían receptores estrogénicos, desarrollaban cáncer con un riesgo



relativo de 3, el uso de TRH aumenta la densidad y nodularidad mamaria en las mastografías entre un 10 a un 70% siendo mayor al administrar estrógenos combinados con progesterona en forma continua.¹¹

Se conoce que la acción estrogénica es más intensa en diferentes etapas de la vida como la menarquia y la perimenopausia (lo que se conoce como ventana de Koreman)¹² fundamentando algunos autores el ligero aumento de cáncer de mama en mujeres de 35 años que tomaron anticonceptivos durante más de 5 años antes de los 20 años y quizá antes de su primer embarazo mencionando también una relación de exposición desde la vida intrauterina.¹³

Este efecto estrogénico también es explicado por el efecto benéfico del tamoxifen como antiestrógeno en la mama.¹⁴

Si se hace un análisis de los diversos estudios epidemiológicos ya sea retrospectivo (casos y controles) o prospectivos (Cohortes) se observa que el riesgo aumento de cáncer de mama en usuarias de estrógenos que reportan los estudios retrospectivos varia entre un RR de 1.01 a 1.14 y en los estudios prospectivos es según el tiempo de exposición observando en la siguiente tabla como aumenta el riesgo con más de 5 años.^{15,16,17}

TRH Y CANCER DE MAMA (COHORTE)

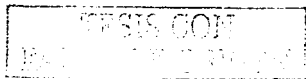
AUTOR	AÑO	R.R.	Tiempo de exposición.
Rish ¹⁵	1994	1.1	10 años
Colditz ¹⁶	1995	1.3	10 años
Schuurman ¹⁷	1995	1	5 años

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

También se ha mencionado que el pronóstico y la mortalidad del cáncer en usuarias de TRH es mejor y menor respectivamente, debido a que las usuarias son pacientes con mas atención en su control médico y que cuando se descubre un cáncer mamario se detecta en etapas iniciales en relación a las no usuarias.¹⁸

En una tesis del año 2001 sobre factores de riesgo de la paciente postmenopáusica se detecta que el 75% de la población no era usuaria de TRH aunque clínicamente requiriera para corrección de síntomas o tratamiento antiresortivo de osteoporosis y que el miedo al cáncer de mama era uno de los principales motivos de no ser usuaria, se despierta el interés de explorar en población oncológica cautiva de nuestro Hospital sobre que factores de riesgo se encuentran asociados a la prevalencia de cáncer de mama poniendo énfasis en el uso de terapia de reemplazo hormonal, considerando que la población mayor de 50 años ha ido en aumento siendo el 25% de consulta en la Unidad de Medicina Familiar mujeres mayores de esta edad y que el beneficio de la terapia de reemplazo hormonal es prevenir la sintomatología y las manifestaciones menopáusicas, por otra parte aumenta el riesgo de cáncer de mama, debido a la ingesta prolongada que conduce a cambios en el epitelio mamario.¹⁹

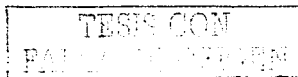
La presencia de receptores estrogénicos en las células neoplásicas así como la correlación entre el aumento de secreción de compuestos metabólicos de origen estrogénico y el cáncer de mama dan consistencia a la hipótesis de que los estrógenos y otras hormonas sexuales constituyen un factor promotor en el desarrollo de cáncer de mama.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La población climatérica en nuestro país y en otros más se encuentra en incremento, el Instituto Mexicano del Seguro Social informa que la población femenina mayor de 50 años representa un 25% de atención en Unidades de Medicina Familiar y se requiere ofrecer una buena calidad de vida a esta población.

La mujer actualmente se encuentra participando activamente en la economía del país cada día más, para poder además prevenir la incidencia temprana de las complicaciones a largo plazo de la postmenopausia, como lo es la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis es importante conocer lo normal, anormal y el tratamiento óptimo para mejor la salud postmenopáusicas, es importante conocer los riesgos y beneficios de los recursos terapéuticos con los que cuenta el sector salud, el 75% de la población en esta etapa no tiene un tratamiento óptimo con medidas generales o tratamiento farmacológico y que el miedo al cáncer de mama que día con día esta en aumento es una de las limitaciones en nuestra población para mejorar el estado clínico de la paciente climatérica que afecta su calidad de vida en forma temprana o tardía es importante determinar en nuestra población oncológica de mama si la terapia de reemplazo hormonal es un factor de riesgo para el cáncer de mama por lo que es importante conocer cual ha sido su influencia en nuestras pacientes con este diagnóstico ya que la resistencia que muestra la paciente a esta asociación es importante en la población del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 conocer su asociación, considerando que la base para identificar los diversos factores de riesgo



asociados a cáncer ha sido la investigación epidemiológica, surgiendo las siguientes preguntas:

¿La terapia de reemplazo hormonal influye como factor de riesgo para el cáncer de mama?

¿Con qué fuerza de asociación se encuentran el uso de terapia de reemplazo hormonal en la incidencia de cáncer de mama?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION.

La posible relación entre terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de mama es una preocupación que atañe a médicos y pacientes desde hace 30 años. Existen diferentes estudios epidemiológicos retrospectivo tipo casos y controles y prospectivos tipo cohorte, ambos tienen algunos defectos en la información como ya es sabido, existen también metaanálisis sin embargo en nuestra unidad no se cuenta con estudios metodológicamente enfocados a cáncer de mama con asociación de terapia de reemplazo hormonal por lo que la información que proporcione esta revisión podrá aportar más conocimiento que coincidan o no con lo reportado mundialmente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la asociación a través de razón de momios del uso de la terapia de reemplazo hormonal en el cáncer de mama en mujeres que acuden al servicio de oncología.

OBJETIVO ESPECIFICO.

Medir la fuerza de asociación a través de razón de momios de la terapia de reemplazo hormonal como factor de riesgo en la incidencia del cáncer de mama.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS.

HIPOTESIS GENERAL.

Existe una razón de momios elevada entre el uso de terapia hormonal de reemplazo en mujeres con cáncer de mama.

HIPOTESIS ESPECIFICA.

Existe una razón de momios de 2 en las pacientes con cáncer de mama y el uso de terapia de reemplazo hormonal.

HIPOTESIS NULA.

No existe influencia entre el uso de terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de mama.

Existe una razón de momios de 1 en pacientes con cáncer de mama y el uso de terapia de reemplazo hormonal.



PROGRAMA DE TRABAJO.

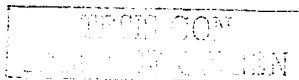
MATERIAL Y METODOS.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza", Hospital de tercer nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social

Se realizó en pacientes con y sin cáncer de mama en donde se aplicó un cuestionario para registrar si eran usuarias de terapia de reemplazo hormonal (Anexo 1), considerando como grupo de casos a pacientes con cáncer de mama del servicio de oncología con estudio histopatológico de cáncer de mama de la unidad y el grupo de controles pacientes con mismos criterios de inclusión sin cáncer de mama.

Se registraron las variables universales como edad, Antecedentes Heredo-Familiares: Neoplasias, Antecedentes Personales Patológicos: Obesidad, Antecedentes Gineco-Obstétricos: Menarca, Menopausia, Gestas, Paras, Cesáreas, Abortos, Lactancia, Uso de terapia de reemplazo hormonal, su tiempo de uso, tipo de terapia, indicación de la misma.

Para el análisis estadístico se tomó como estimador de la media de ocurrencia la razón de momios (RM) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%) con prueba de X^2 de Mantel-Haenszel, un valor de $p < 0.05$ se considero significativo. El registro de datos se realizó con el programa de software SPSS versión 10.



CARACTERISTICAS DEL LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO.

Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de tercer nivel, cuenta con el servicio de oncología ginecológica.

DISEÑO.

Se realizó a través de un estudio epidemiológico observacional de tipo de casos y controles.

GRUPO DE ESTUDIO:

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO.

Se estudió a las pacientes con cáncer de mama que recibieron terapia de reemplazo hormonal y que no la recibieron, integrando el grupo de casos, y pacientes sin cáncer de mama que hayan recibido terapia de reemplazo hormonal y que no la hayan recibido, integrando el grupo de control.

CRITERIOS DE SELECCION:

CRITERIOS DE INCLUSION DEL GRUPO DE ESTUDIO (CASOS).

- Pacientes del sexo femenino con edad de 50 a 70 años.
- Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama con antecedente de terapia de reemplazo hormonal.
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de mama sin antecedente de terapia de reemplazo hormonal.

TRABAJO CON
FARMACIA GINECOLÓGICA

CRITERIOS DE INCLUSION DEL GRUPO DE ESTUDIO (CONTRÓLES).

- Pacientes del sexo femenino con edad de 50 a 70 años.
- Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes sin Cáncer de mama con antecedente de terapia de reemplazo hormonal.
- Pacientes sin Cáncer de mama sin antecedente de terapia de reemplazo hormonal.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Pacientes menores de 50 años o mayores de 70 años.
- Pacientes no derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
- Pacientes que no deseen participar en la investigación.

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE.

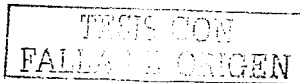
Terapia de reemplazo hormonal.

VARIABLE DEPENDIENTE.

Cáncer de mama.

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES.

- Edad:** Se registró en años, variable cuantitativa continua, la escala es de razón.
- Edad de diagnóstico del Cáncer de Mama:** Se registro en años, variable cuantitativa continua, la escala es de razón.



- Antecedente de Cáncer:** Variable cualitativa, escala de medición nominal, unidad de medición presente a ausente.
- Enfermedades asociadas:** (Obesidad) Es la patología agregada. Variable cualitativa, escala de medición nominal, unidad de medición presente o ausente.
- Cáncer de Mama:** Definición operacional, Se consideró Cáncer de mama cuando se encontró un reporte histopatológico de médico patólogo de la unidad. Variable cualitativa, escala de medición nominal.
- Menarca:** Se registró en años, es la edad de primera menstruación. Variable cuantitativa, la escala es de razón.
- Gestas:** Es el número total de embarazos. Variable cualitativa, escala de medición nominal.
- Partos:** Es el número de embarazos que se resolvió por vía vaginal. Variable cualitativa, escala de medición nominal.
- Cesáreas:** Es el número de embarazos que se resolvió por vía abdominal. Variable cualitativa, escala de medición nominal.
- Fecha de última regla:** Se registró en años, representa el año de última menstruación. Variable cuantitativa, la escala es de razón.
- Menopausia:** Se registró en años, representa la última menstruación, puede ser de origen natural o quirúrgica cuando se realizó ooforectomía bilateral. Variable cuantitativa, la escala es de razón.
- Lactancia:** Se registró en años, representa el tiempo de amamantar al seno materno a los hijos. Variable cuantitativa, la escala es de razón.
- Uso de Terapia de Reemplazo Hormonal:** Variable cualitativa, escala de medición nominal, unidad de medición presente o ausente.

-Tiempo de uso de terapia de reemplazo hormonal: Se registro en años, es el tiempo que se administró la terapia de reemplazo hormonal, es una variable cuantitativa continua, la escala es de razón.

-Indicación de la terapia de reemplazo hormonal: Es el motivo por el que se prescribió, antecedente de ooforectomia bilateral, climaterio o postmenopausia, variable cualitativa, escala de medición nominal.

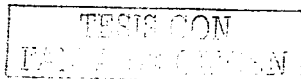
ANALISIS DE DATOS.

Para el análisis estadístico de datos se tomó como estimador de la media de ocurrencia la razón de momios (RM) e intervalo de confianza al 95% (IC 95%) con prueba de X^2 de Mantel-Haenszel. Los valores de $p < 0.05$, son considerados estadísticamente significativos.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ETICOS.

La realización de este estudio fue posible por que el Hospital de Ginecología y Obstetricia No.3 del Centro Médico Nacional "La Raza" cuenta con el servicio de Oncología Ginecológica, en donde se diagnostican pacientes con Cáncer de Mama.

Debido a que es un estudio en humanos se requirió de carta de consentimiento informado (Anexo 2). La paciente fue informada de las características y objetivos del estudio, con el compromiso de manejar confidencialmente la información y ser conocida sólo por los investigadores con fines estadísticos.



RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS.

Los recursos humanos estuvieron integrados por el grupo de investigadores de este estudio. Los recursos físicos que se utilizaron fueron equipo de hardware integrado por una computadora Acer Pentium III e impresora láser Hewlett-Packard con el programa de software SPSS versión 10 y los registros de pacientes (Anexo 1). Los recursos financieros fueron cubiertos por los investigadores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

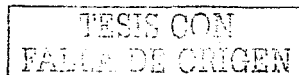
RESULTADOS.

Se realizó un estudio observacional de tipo casos y controles, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el propósito de determinar si la terapia de reemplazo hormonal (TRH) es factor de riesgo para el cáncer de mama.

Se seleccionaron 250 pacientes en forma aleatoria, 100 pacientes tuvieron diagnóstico de Cáncer de mama, con edad mínima de 50 años y máxima de 70 años, edad media de 60.25 años, DS 5.58, 60 pacientes usaron la TRH por un mínimo de 1 año y máximo 5 años, media de 3 años y 40 pacientes no usaron TRH (Grupo A, Casos), 150 pacientes no tuvieron Cáncer de mama, la edad mínima fue de 50 años y la edad máxima de 70 años, edad media de 57.71 años, DS 5.33, 100 pacientes usaron la TRH por un mínimo de 1 año y máximo de 5 años, edad media de 3 años y 50 pacientes no usaron TRH (Grupo B, Controles).(Cuadro 1)

Se consideró Cáncer de mama cuando se confirmó por reporte histopatológico realizado por médico patólogo de la unidad.

Las características de las pacientes que usaron TRH fueron: Media de la menarca 12.88 años, Gestas mínima 0, máxima 17, media 4.13, Paras mínima 0, máxima 15, media 2.77, Cesárea mínima 0, máxima 4, media 0.75, Abortos mínima 0, máxima 5, media 0.59, edad media de la Menopausia 47.50. Las pacientes que no usaron TRH, se caracterizaron por: Menarca media 12.97 años, Gestas mínima 0, máxima 12, media 3.67, paras mínima 0, máximo 12, media 2.67, Cesáreas mínima 0, máxima 4, media 0.51, Abortos mínima 0, máxima 3, media 0.49, edad media de la Menopausia 49.65.(Cuadro 2)



El tiempo de uso de la TRH fue de 1 a 5 años por 160 mujeres en total, un año lo emplearon 5 mujeres representando un 3.1%, por dos años 58 mujeres conformando el mayor porcentaje con 36.3%, por tres años 49 mujeres 30.6%, cuatro años 34 mujeres 21.3% y cinco años 14 mujeres 8.8%. Las mujeres que no utilizaron TRH fueron 90.(Gráfica 1)

El Cáncer de mama se diagnóstico en 60 mujeres que utilizaron TRH 37.5% y en 40 mujeres que no utilizaron TRH 44.4%. No se manifestó el cáncer de mama en 100 mujeres que utilizaron TRH 62.5% y en 50 mujeres que no utilizaron TRH 55.6%.(Gráfica 2)

La indicación de la TRH fue en las 160 mujeres: Ooforectomía bilateral 8 mujeres 5%, Síndrome climatérico 78 pacientes 48.8%. Postmenopausia 74 mujeres 46.3%.(Gráfica 3)

El tipo de TRH que más se utilizó fue Estrógenos conjugados equinos 149 mujeres 93.2% y Estrógenos con progestágenos solo lo utilizaron 11 mujeres 6.8%.(Gráfica 4)

La obesidad se manifestó en 96 mujeres que utilizaron TRH 60% y en 48 mujeres 53.3% que no usaron TRH y no se presentó en 64 mujeres 40% y en 42 mujeres 46.7% respectivamente.

La edad de la menarca temprana y la menopausia tardía no fue significativa en nuestro estudio, solo represento el 0.3% y el 0.5% respectivamente.

La lactancia materna fue positiva en 110 mujeres 68.8% que utilizaron TRH y en 55 mujeres 61.1% que no usaron TRH y fue negativa en 49 mujeres 30.6% y 35 mujeres 38.9% respectivamente.



El uso de TRH (RM 0.75, IC95% 0.62-1.15, p0.28), la lactancia materna (RM 0.68, IC95% 0.59-1.08, p0.05) y la multiparidad (RM 0.42, IC95% 0.16-1.87, p0.26), no se asociaron al riesgo de Cáncer de mama, como se puede observar en el Cuadro 3.

El riesgo de Cáncer de mama en nuestra población estudiada se asoció más frecuentemente a la obesidad (RM 1.67, IC95% 0.99-1.89, p0.05) y al antecedente heredo-familiar de Cáncer de mama (RM 1.23, IC95% 0.83-1.54, p0.05).(Cuadro3)

El diagnóstico de Cáncer de mama se realizo en 100 mujeres en los siguientes estadios: I 2%, II A 8%, IIB 10%, IIIA 25%, IIIB 36%, IV 15%, No clasificable por tratamiento fuera de la unidad 4%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADROS Y GRAFICAS.

Características.	Grupo A.	Grupo B.
Edad mínima	50 años	50 años
Edad máxima	70 años	70 años
Edad media	60.25 años	57.71 años
Mujeres que usaron TRH	60 mujeres	100 mujeres
Mujeres que no usaron TRH	40 mujeres	50 mujeres

Cuadro 1: Comparación de las características de los grupos de estudio. Grupo A, Casos y Grupo B, Controles.

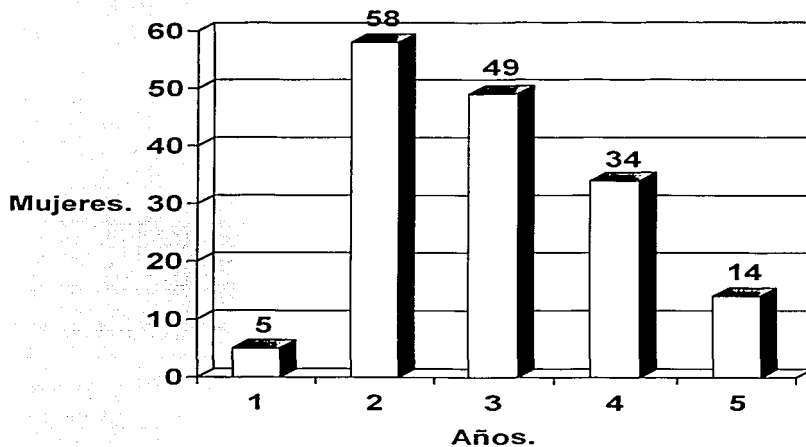
TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

Características.	Mujeres que usaron TRH	Mujeres que no usaron TRH
Edad de la menarca (Edad Media)	12.88	12.97
Gestas mínima	0	0
Gestas máxima	17	12
Gestas media	4.13	3.67
Paras mínima	0	0
Paras máxima	15	12
Paras media	2.77	2.67
Cesárea mínima	0	0
Cesárea máxima	4	4
Cesárea media	0.75	0.51
Abortos mínimo	0	0
Abortos máxima	5	3
Abortos media	0.59	0.49
Edad de la menopausia (Edad Media)	45.50	47.65

Cuadro 2: Características de las mujeres que utilizaron TRH y de las que no utilizaron TRH.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

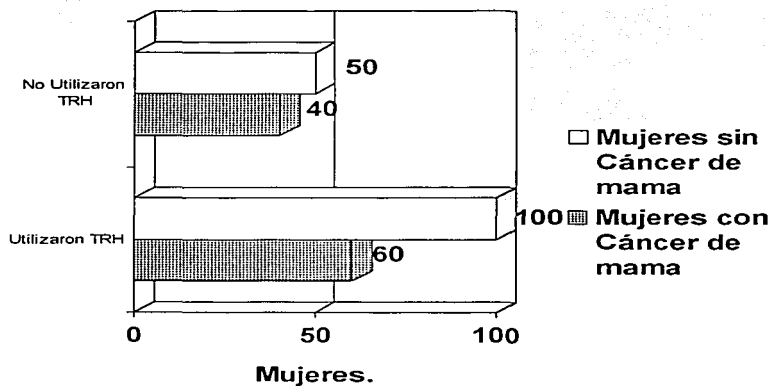
Tiempo de uso de la TRH.



Gráfica 1. Tiempo que utilizaron la TRH, 160 mujeres.

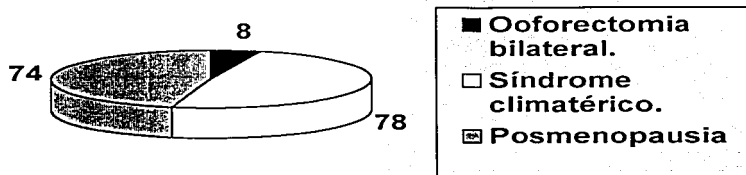
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diagnóstico de Cáncer de mama.



Gráfica 2. Diagnóstico de Cáncer de mama en mujeres que utilizaron TRH y en mujeres que no la utilizaron.

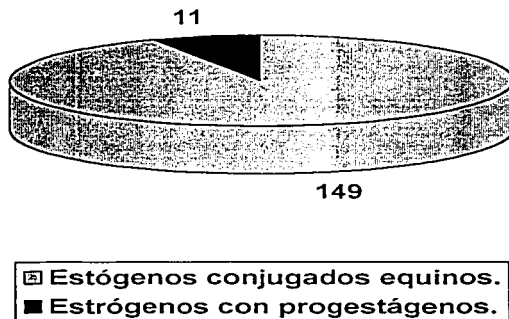
Indicaciones de la TRH.



Gráfica 3. Indicaciones de la TRH en 160 mujeres.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tipo de TRH.



Gráfica 4. Tipo de TRH en 160 mujeres.

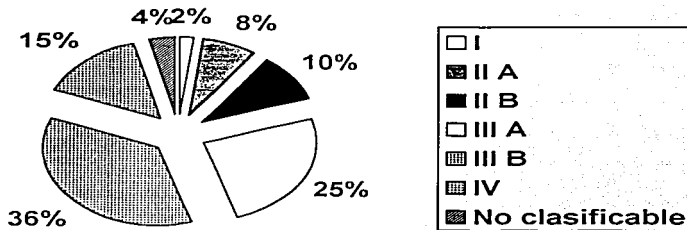
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTOR DE RIESGO	RM	IC 95%	VALOR DE P
Uso de TRH	0.75	0.62-1.15	0.28
Lactancia Materna	0.68	0.59-1.08	0.05
Multiparidad	0.42	0.16-1.87	0.26
Obesidad	1.67	0.99-1.89	0.05
A.H.F. Cáncer de Mama	1.23	0.83-1.54	0.05

Cuadro 3. Factores de Riesgo asociados a Cáncer de mama.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diagnóstico de Cáncer de mama por estadios.



Gráfica 5. Diagnóstico de Cáncer de mama por estadios en 100 mujeres.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La disminución de la producción de estrógenos en la mujer climática repercute en casi todo su organismo, presentando una sintomatología muy variada, esta deficiencia hormonal a largo plazo provoca graves complicaciones que van por ejemplo desde la osteopenia hasta la osteoporosis. Considerando en la actualidad al climaterio como un problema de salud pública. Siendo una alternativa la utilización de la Terapia de Reemplazo Hormonal.

El Cáncer de mama tiene una incidencia mayor a partir de los 40 años, con un pico máximo a los sesenta y cinco años. La TRH generalmente es indicada en mujeres de edad media, presentándose los efectos adversos años después, lo cual coincide con la edad de mayor incidencia de cáncer de mama, por lo tanto un mínimo aumento, se ve reflejado como un gran impacto. Las hormonas endógenas también tienen un papel importante con la relación de riesgo de cáncer de mama, es conocido que tanto la menarca temprana como la menopausia tardía, aumentan el riesgo de cáncer de mama.

En nuestro estudio la edad temprana y la menopausia tardía no fueron significativas, se presentó con una frecuencia mínima de 0.3% y 0.5% respectivamente. Se consideró menarca temprana a mujeres que tuvieron su menstruación antes de los 12 años y menopausia tardía en mujeres mayores de 50 años. Estos antecedentes han sido relevantes como factores de riesgo para cáncer de mama.^{4,20,21} La hipótesis endocrina postula, que la exposición prolongada a estrógenos es el principal factor de riesgo para cáncer de mama.^{12,22}

La utilización de la TRH durante 5 años o más ha demostrado un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama.^{15,16,17} Las mujeres que

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

utilizaron TRH por menos de 5 años, no tuvieron aumento del riesgo de cáncer de mama estadísticamente significativo. En nuestro estudio solo 14 mujeres que representaron el 8.8% de la población usuaria de TRH la emplearon por 5 años.

Existe por lo tanto un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama a medida que se aumentan los años de uso de TRH, especialmente más de 5 años.

El empleo de TRH por diez años o más estuvo asociado a un incremento leve, pero estadísticamente significativo, del cáncer de mama.^{15,16}

Otros estudios hacen énfasis sobre el tipo de TRH, con relación al aumento de cáncer de mama. Las mujeres que utilizaron preparados con estradiol, tuvieron un 20% de aumento de riesgo de cáncer de mama, asociado este con la duración del tratamiento.^{6,16}

En mujeres que utilizaron estrógenos conjugados equinos el riesgo de cáncer de mama fue menor, asociado a la duración de la TRH.²³

La utilización de una TRH combinada, estrógeno y progestágeno, se indica con el objetivo de prevenir el cáncer de endometrio, por el efecto antiproliferativo del progestágeno sobre éste tejido. El progestágeno, sobre el tejido de la mama no reduce el riesgo de cáncer de mama, por lo tanto no se justifica su utilización en pacientes con histerectomía.^{6,16,23,24} Otros estudios señalan que el régimen hormonal basado en estrógenos y progestágenos aumentan el riesgo de cáncer de mama más que el régimen a base de estrógenos solamente.²⁵

Consideramos que el aumento del riesgo relativo del cáncer de mama en relación con la duración de la TRH esta asociada con el tipo y la dosis de la terapia utilizada, explicando así en parte las diferencias encontradas en los diversos estudios sobre este tema.



Para algunos investigadores la lactancia materna no tiene relación con el cáncer de mama²² otros autores le confieren un efecto protector^{20,21} Nuestra población reporta una RM 0.68, IC95% 0.62-1.15 con una p 0.05. Existiendo una tendencia protectora de cáncer de mama.

En cuanto a la nuliparidad se le ha atribuido un RR de tres a cuatro veces más riesgo de cáncer de mama.^{3,21,22} La multiparidad en las mujeres estudiadas presento una RM 0.42, IC95% 0.16-1.87 con un valor de p 0.26, reafirmando la nuliparidad como factor de riesgo.

La obesidad y el cáncer de mama han sido relacionados por diversos mecanismos entre ellos la conversión periférica en el tejido graso de androstenediona a estrona y al consumo de dietas con alto contenido de grasas animales.^{3,21,22} Encontramos una RM 1.67, IC95% 0.99-1.84 con un valor de p 0.05. Coincidiendo con lo reportado por otros autores.

El riesgo de cáncer de mama asociado al antecedente heredo familiar de primer grado, madre o hermana, incrementa el riesgo significativamente.^{3,22} En la población analizada fue un factor significativo con una RM 1.23, IC95% 0.83-1.54, p 0.05. Confirmando que el antecedente heredo familiar conlleva un mayor riesgo de cáncer de mama.

La mayoría de las pacientes (80%) fueron diagnosticadas en estadios avanzados de la enfermedad, lo que determina un alto costo en cuanto a pérdidas humanas y económicas, por lo que destacamos la importancia de la detección temprana.

No existe una respuesta precisa sobre la asociación de la TRH y el cáncer de mama, en la literatura mundial. Al igual que en nuestro estudio encontramos



una RM 0.75, IC95% 0.62-1.15, p 0.28. Por diversas variables, entre ellas: El riesgo de cáncer de mama en pacientes que utilizaron TRH, considerando tipo de preparado, dosis y tiempo menor a 5 años no es significativo en algunos estudios. El gran número de estudios contradictorios que existen sobre el tema no permiten realizar un adecuado manejo estadístico para conformar un metaanálisis.

Concluimos que siempre que se toma la decisión de usar la TRH, los riesgos y los beneficios deben balancearse objetivamente, además de individualizar a la paciente. Esto resulta particularmente problemático cuando se administra la terapéutica para combatir la sintomatología en el climaterio y evitar las complicaciones de esta etapa de la vida de las mujeres, sabiendo que los beneficios potenciales están situados en un futuro lejano y que los efectos adversos como el cáncer de mama aun son inciertos.

La mortalidad por cáncer de mama en mujeres usuarias de TRH es menor que en las que no la usan, quizá por una mayor vigilancia médica o una biología tumoral más benigna en los tumores dependientes de estrógenos.

Recomendamos la mastografía en mujeres que se iniciara la TRH, considerando que es negativa no se debe subestimar el Cáncer de mama por ser una entidad multifactorial y llevar en nuestras pacientes un adecuado control y realizar una exploración física minuciosa frecuente, además de la autoexploración con una técnica correcta e informar ampliamente sobre lo que se conoce de la TRH. Y cuando esta se prescriba se deberá considerar por un periodo menor a 5 años.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

1. Registro Histopatológico de neoplasias malignas en México. Secretaría de Salubridad, 1997.
2. Dirección General de Estadística: Base de defunciones 1979-1994. México, D.F.: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 1996.
3. McPherson, K. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, and Genetics. Br Med J 1994;309:1003-06.
4. Pellicer A, Simón C. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Ed. Panamericana, Vol. 4, Num.2, 1998;213-33.
5. Sherman KJ, Daling JR, Mc Knight B, Chu J. Hormonal factors in vulvar cancer, a case-control study. J. Repord Med 1994; 39:857-861.
6. Theriault RL. Hormone Replacement therapy and breast cancer: an overview. Brit J Obst Gyn 1996;103(Suppl 13):87-91.
7. Cano Sánchez A. Hormonas y cáncer en Cano. Fundamentos básicos y clínicos de la menopausia. Madrid: Ed. ELA. Libro del año.1996;129-73.
8. Miller WR, Langdo S. Steroid hormones and cancer (II) Lessons from experimetal systems. Eur J Surg Oncol.1997;23:72-86 (III). Observación from Human sujetas. Eur J Surg Oncol 1997;23:163-83.
9. Dickson RB, Lippman ME. Growth regulation of normal and malignant breast epithelium, En: Band KI Coppeland EM. The Breast. Comprehensive management of benign end malignant diseases, Philadelphia: WB Saunders 1998;518-63.
10. Lonning PE, Helle SI, Johanneesen DC. Influence of plasma estrogen level in the long of the disease-freeinterval y postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Res Teat 1996; 39:335-341.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. Cohen. Effect of hormone replacement therapy on cancer detection of mammography. Lancet 1997; 349:1624-25.
12. Koreman SG. Estrogen window hypothesis of etiology of breast cancer. Lancet 1980;700-01.
13. Ekblom A. Hsieh CC. Lipworth L. Intrauterine environment and breast cancer risk in women. A population-based study. J Natl Cancer Inst 1997; 88:71-6.
14. (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of randomised trials. Lancet 1998;351:1451-67.
15. Risch HA, Howe GR. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan: a record linkage cohort study. Am J Epidemiol 1994;139:670-83.
16. Colditz GA. Hankinson SE. Hunter DJ y cols. The use of estrogens and progestin and the risk of breast in postmenopausal women. N Engl J Med 1995; 322:1259-93.
17. Schuurmann AG. Van der Brandt PA, Goldbohm RA. Exogenous Hormones and the risk of postmenopausal breast cancer: results from the Netherlands cohort study. Cancer case Control. 1995;6:416-27.
18. Sturgeson SR. Schairer C, Brinbton LA cols. Evidence of healthy estrogen user survivor effect in BCDDP (breast cancer detection and demonstration project. Epidemiology 1985; 6:207-08.
19. Moya Martínez R. Mastografía de rastreo en pacientes con factores de riesgo para cáncer de mama. Tesis de Especialidad de Ginecología y Obstetricia. México, D.F.; UNAM, 2001.
20. Ewertz M. Risk factors for breast cancer and their prognostic significance. Act Onc 1988;258(6)733-34.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

21. Cruzick Kack. Woman at high risk of breast cancer. *Cancer* 1987;1:5-25
22. Mac Mahon B, Cole P. Etiology of human breast cancer: A review. *J natl Cancer Inst* 1973;50:21-42.
23. Sillero A, Delgado M. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1992;79(2):286-94.
24. Coldit G. The use of estrogens and progesterin and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 1995;332:1589-93.
25. Scairer C, Lubin J, Troisi R. Menopausal estrogen and estrogen-progesterin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283(4):485-91.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS.

ANEXO 1.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS.

INFLUENCIA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HPRMONAL EN EL CANCER DE MAMA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Fecha de recolección: _____

GRUPO: Cáncer de Mama: SI _____ NO _____

Nombre: _____

Afiliación: _____ Edad: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Estado Civil: _____

AHF: CANCER DE MAMA:

OTROS CANCERES:

APP: Diabetes mellitus _____ Dislipidemias _____ Tabaquismo _____

Obesidad _____ (Talla: _____ Peso: _____ IMC _____)

AGO: M: años, G: P: C: A: FUR:

MENOPAUSIA: SI _____ NO _____ Natural: _____ Quirúrgica _____

Lactancia Materna: SI _____ NO _____ Tiempo: _____

TESIS CON
FALLA DE REGISTRO

A que edad le diagnosticaron el Cáncer de Mama: _____

Utilizó Terapia de reemplazo hormonal: SI _____ NO _____

A que edad inició la Terapia de reemplazo hormonal: _____

Cuánto tiempo utilizó la Terapia de reemplazo hormonal: _____

Indicación de la Terapia de reemplazo hormonal: Ooforectomia bilateral _____

Síndrome Climaterio _____ Postmenopausia _____

Tipo de Terapia de reemplazo hormonal:

Estradiol: _____ Estrógenos Congujados Equinos 0.625 mg/día: _____

Estrógenos Congujados Equinos 1.25 mg/día _____

Terapia combinada de Estrógeno con Progestágeno: _____

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

**INFLUENCIA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN
EL CANCER DE MAMA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

Fecha: _____

Yo _____ acepto participar en el protocolo de investigación que lleva por título "INFLUENCIA DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN EL CANCER DE MAMA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES", informándome en que consiste mi participación y estando enterada que la información será confidencial y sólo conocida por los investigadores y manejada con fines estadísticos.

Nombre, cédula y firma de la paciente.

Nombre y firma del investigador.

Nombre y firma de testigo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN