



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN EL ÍNDICE
NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

DRA. SULEYMA TERESA ROMÁN MARCELÍN

ASESOR

DR. SEBASTIÁN CARRANZA LIRA



CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN FEBRERO 2022



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.

ÍNDICE

Carta de aceptación	3
Agradecimientos	4
Resumen	5
Antecedentes científicos.....	7
Planteamiento del problema	13
Justificación	14
Objetivos	15
Hipótesis	16
Tipo de estudio	17
Material y métodos	17
Variables	18
Análisis estadístico	21
Consideraciones éticas	22
Resultados	23
Discusión	26
Conclusiones	27
Bibliografía	28
Anexos	29

CARTA DE ACEPTACIÓN

Por medio de la presente, informamos que la Dra. Suleyma Teresa Román Marcelín, residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia, ha concluido la escritura de su tesis: Efecto de la terapia hormonal de reemplazo en el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres posmenopáusicas con número de registro R-2020-3606-040 por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

-
Dr. Oscar Moreno Álvarez
Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

-
Dr. Juan Carlos Martínez Chequer
Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

-
Dr. Sebastián Carranza Lira
Asesor
Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por iluminar mi vida y guiarme al camino de mi vocación médica, para ayudar a traer una nueva vida al mundo.

A mis padres, Angeles y Luis, por creer en mí, por guiarme con mesura e inteligencia, por estar conmigo en cada momento aún en la distancia, por su confianza, por ser el pilar de mis sueños y por su apoyo incondicional.

A mi abuelita Mercedes, por su amor fraterno y apoyo incondicional.

A mi hermana y mejor amiga, Ana Sofía, por su apoyo incondicional en todos los sentidos, por ser mi fortaleza y razón para seguir adelante, por su inmenso amor, por estar conmigo aún en la distancia y animarme a seguir cuando ya no podía.

A Julio, por hacer que cada día fuera más liviano, por su apoyo incondicional, por su amor, por creer en mí, por estar conmigo en las buenas y en las malas y por animarme en cada momento.

A mi mejor amiga, Jatzy, por todas las enseñanzas, por contribuir en mi crecimiento personal y profesional, por su amistad incondicional, por apoyarme y estar en todo momento a mi lado.

A toda mi familia y amigos, por su amor, su confianza en mí y por su apoyo aún en la distancia.

A mis amigos de la especialidad, por hacer que esta etapa fuera más liviana, por cada aprendizaje y por cada momento lleno de alegría.

A mis maestros, por contribuir en mi crecimiento profesional cada día y así ser mejor especialista.

RESUMEN

Antecedentes: El índice neutrófilos/linfocitos (INL) es un marcador de estado inflamatorio. Las pacientes que reciben terapia hormonal de reemplazo (THR) después de los primeros 10 años desde la menopausia tienen mayor riesgo cardiovascular.

Objetivo: Determinar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en el INL en mujeres posmenopáusicas.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, comparativo en pacientes posmenopáusicas que se encontraban en control en consulta externa de ginecología endocrina. Los datos clínicos y de laboratorio se obtuvieron del expediente y se vaciaron en una hoja de recolección de datos. Análisis estadístico: La comparación entre los grupos para las variables continuas se realizó con U de Mann-Whitney, entre los valores basales y finales con prueba de Wilcoxon y para las variables discontinuas con prueba χ^2 . Se realizó análisis de correlación de Spearman entre el INL con el tiempo desde la menopausia y con el tiempo de uso de la THR.

Resultados: Se analizaron 67 pacientes posmenopáusicas las cuales se dividieron en tres grupos, sin THR, con THR con estrógenos y con THR estrógenos/progestinas. Al comparar los grupos entre sí, los neutrófilos basales fueron significativamente mayores en el grupo sin THR al compararlo con el grupo de terapia estrogénica.

El INL basal fue significativamente mayor en el grupo sin terapia hormonal al compararlo con el de terapia estrogénica y este fue significativamente menor al compararlo con el que recibió estrógenos y progestina.

Al comparar los valores basales con los finales de neutrófilos, linfocitos e INL no hubo diferencias significativas.

En el análisis de correlación, sólo en el grupo de pacientes que recibieron THR con estrógeno más progestina hubo correlación del tiempo desde la menopausia con el INL basal -0.608 , $p < 0.016$ y con el INL final -0.509 , $p < 0.053$.

No hubo correlación alguna del INL con el tiempo de uso de la terapia estrogénica o la THR con estrógenos más progestina.

Conclusiones: No hubo efecto de la terapia hormonal en el INL.

Palabras claves: posmenopáusicas, terapia hormonal de reemplazo, índice neutrófilos/ linfocitos, estrógenos, estrógenos/progestinas.

ABSTRACT

Background: The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is a biomarker of inflammatory status. Patients receiving hormone replacement therapy (HRT) after the first 10 years since menopause have increased cardiovascular risk due to the use of hormone replacement therapy

Objective: To determine the effect of hormone replacement therapy on NLR in postmenopausal women.

Material and methods: Observational, retrospective, longitudinal, comparative study in postmenopausal patients who were in control in endocrine gynecology outpatient clinic. Clinical and laboratory data were obtained from medical file. Statistical analysis: The comparison between the groups for the continuous variables was made with the Mann-Whitney U, between the baseline and final values with the Wilcoxon test and for the discontinuous variables with the χ^2 test. Spearman's correlation analysis was performed between NLR with time since menopause and with the time of HRT use.

Results: 67 postmenopausal patients were analyzed, divided in three groups, without HRT, with estrogen therapy and with estrogen/progestin HRT. When comparing the groups with each other, the baseline neutrophils were significantly higher in the group without HRT when compared to the estrogen therapy group.

The baseline NLR was significantly higher in the group without hormonal therapy when compared to the estrogen therapy group, and it was significantly lower when compared to the group receiving estrogens and progestin.

When comparing the baseline values with the final neutrophils, lymphocytes and NLR there were no significant differences.

In the correlation analysis, only in the group of patients that received HRT with estrogen plus progestin was a correlation of the time since menopause with the baseline NLR -0.608 , $p < 0.016$ and with the final NLR 0.509 , $p < 0.053$.

There was no correlation of NLR with the time of use of estrogen therapy or HRT with estrogens plus progestin.

Conclusions: There was not effect of hormone therapy on NLR.

Key words: postmenopausal, hormone replacement therapy, neutrophil/lymphocyte ratio, estrogens, estrogens/progestins.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Menopausia

La pérdida de la fecundidad ha sido considerada, desde la perspectiva social como una desgracia para la mujer, hay quienes incluso han considerado esta etapa de la vida como una enfermedad.¹

La menopausia es el último período menstrual, sólo se puede considerar que esta ha ocurrido cuando han pasado por 12 meses desde el último sangrado, siendo el fin de la capacidad reproductiva de una mujer, secundario a un agotamiento folicular resultando en concentración sérica baja de estradiol y alta de hormona folículo estimulante (FSH).^{2,3}

Es un proceso fisiológico el cual es resultado de la atresia producida de los folículos ováricos y la respectiva disminución de los niveles hormonales en sangre de tal forma que marca la finalización de la vida reproductiva de la mujer.²

El rango de edad de aparición de la menopausia es de 45 a 55 años con un promedio de 48.8 años, sin embargo, existen factores que pueden adelantar el cese de la menstruación como son la insuficiencia ovárica prematura, radiación pélvica u ooforectomía.^{2,4}

En este período las mujeres suelen presentar síntomas vasomotores, cambios en el estado de ánimo, disminución de la libido entre otros síntomas.^{2,5}

Los síntomas asociados a la menopausia en promedio inician a los 47 años ó 4 a 6 años antes de que ocurra la menopausia. De acuerdo a la literatura pueden continuar durante varios años después de la menopausia y en algunas mujeres se pueden presentar por un tiempo prolongado.²

Las principales patologías que requieren atención especial en pacientes que estén cursando el período de menopausia son la osteoporosis y enfermedades cardiovasculares, a una mujer que vive en el mundo occidental se le otorga el 46% de riesgo de padecer una enfermedad coronaria aterosclerótica y el 31% de riesgo de morir por dicha enfermedad principalmente en la posmenopausia probablemente secundario a la disminución de estrógenos ya que estos tienen un efecto antiinflamatorio.^{3,6}

La aterosclerosis es una enfermedad vascular caracterizada por un proceso inflamatorio secundario a un metabolismo de lípidos aberrante y una respuesta inflamatoria desadaptativa. La agresión endotelial es el desencadenante de la inflamación arterial. A nivel celular se ha visto que los monocitos son los tipos de leucocitos más abundantes en la placa aterosclerótica.⁷

Un efecto importante de las hormonas sexuales, principalmente los estrógenos, es la respuesta que otorgan hacia los estímulos inflamatorios. Como sabemos el sistema inmunitario está compuesto de diversas células, entre ellas, los leucocitos, los cuales desempeñan numerosas

funciones en la inflamación y en la inmunidad y por tanto en su comportamiento hacia distintas patologías.⁸

Las células claves para el sistema inmunológico innato son los neutrófilos y los monocitos, siendo los neutrófilos los primeros en migrar hacia el sitio de inflamación en la fase aguda. Mientras que los linfocitos tienen un papel central en el sistema inmunológico adaptativo, siendo los linfocitos T los responsables de la respuesta inmunitaria mediada por células y los tipo B de la producción de anticuerpos en la inmunidad humoral. Es por esto que el recuento de los leucocitos es un indicador del estado inflamatorio e inmunológico en una persona.⁸

Terapia Hormonal de Reemplazo (THR)

El objetivo principal de esta terapia es aliviar los síntomas vasomotores, presentes en el 80% de las pacientes, reduciendo la presencia de estos en un 70% durante el primer mes, sin embargo, también ayuda a aliviar otros síntomas como alteraciones del sueño, labilidad emocional, dolor en articulaciones, síndrome genitourinario.^{3,9,10}

Las guías de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología refieren la utilidad de la terapia para el manejo de los síntomas asociados a la menopausia. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología presentó en 2017 su guía de práctica clínica, en la cual refieren a la terapia de reemplazo hormonal como el tratamiento más efectivo de los síntomas vasomotores y genitourinarios además de prevenir la pérdida ósea y fracturas.²

Entre sus beneficios se encuentran la mejora de los síntomas vasomotores, vaginales, osteoarticulares, osteomusculares, mejoría del estado de ánimo, disminución de los trastornos del sueño y disminución de riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres menores de 60 años o en las mujeres que inician la terapia de reemplazo hormonal en los primeros 10 años después la menopausia.^{6,11}

La Sociedad Internacional de Menopausia elaboró en el año 2016 recomendaciones sobre el uso de la THR y recomendaciones para la salud de la mujer de mediana edad, con el objetivo de optimizar la atención de las mujeres que cursan por esta etapa, así como el manejo de la THR teniendo en cuenta principios importantes que permitan tener resultados satisfactorios.¹²

De acuerdo a estas guías la terapia debe iniciarse dentro de los 10 años posteriores a la menopausia y en mujeres menores de 60 años y que no presenten contraindicaciones, tomando en cuenta sus características individuales, ya que al ser un proceso fisiológico asociado a otros factores puede afectarla en mayor o menor intensidad.¹³

La indicación principal para el inicio de terapia hormonal es la presencia de síntomas, considerando la edad de la paciente, la gravedad de los síntomas y los riesgos calculados para enfermedad cardiovascular y para cáncer de mama.¹⁰

Las contraindicaciones para esta terapia son:¹⁰

- Antecedente de cáncer de mama
- Cardiopatía coronaria
- Antecedente de evento tromboembólico venoso o accidente cerebrovascular
- Enfermedad hepática activa
- Ataque isquémico transitorio
- Sangrado uterino anormal
- Cáncer de endometrio de alto riesgo
- Neoplasias dependientes de estrógeno

Estrógenos

La dosis de estrógeno debe ser la menor que alivie la sintomatología vasomotora, evite la pérdida ósea y prevenga la atrofia urogenital. Existen dos formas básicas de estrógenos, lo conjugados y el 17 beta estradiol, las formas transdérmicas de estrógeno incluyendo parches, geles y aerosoles con estradiol.²

Las principales contraindicaciones para la percepción de estrógenos sistémicos en cualquier forma incluyen el sangrado vaginal sin explicación, enfermedad hepática severa, enfermedad coronaria, antecedente de cáncer de seno, demencia, historia personal de enfermedad tromboembólica e hipertrigliceridemia.²

La terapia con estrógenos puede retardar las primeras etapas de la aterosclerosis secundario a efectos beneficiosos sobre la función endotelial y los lípidos sanguíneos pero puede provocar eventos agudos en presencia de lesiones avanzadas mediante mecanismos de inflamación y procoagulantes.¹⁴

A continuación se presentan los esquemas de inicio recomendados, lo cuales se pueden ajustar aproximadamente cada 3 meses.¹

Tratamiento	Dosis
Estradiol oral	0.5 – 1.0 mg
Estrógeno conjugado	0.3 – 0.625 mg
Estradiol transdérmico	25 – 50 µg
Estradiol gel	0.5 – 1.0 mg

Fuente: Elaboración propia en base a Moreira y cols.¹

Los efectos adversos más frecuentes son la retención de líquidos y la molestia en las mamas; además existe preocupación en relación a la reactivación de endometriosis, crecimiento de fibromas y aumento en el riesgo de patologías asociadas a la vesícula biliar.²

Progestina

El uso de progestina se recomienda en mujeres con útero con el fin de proteger el endometrio.¹

Las progestinas sintéticas tradicionales como el acetato de medroxiprogesterona, noretisterona y drospirenona se encuentran disponibles en forma oral; además algunas se pueden obtener en forma de parche transdérmico. Los dispositivos intrauterinos con levonogestrel también se consideran adecuados.²

Las terapias que incluyen progestágenos consideran tanto la administración diaria de progestina como los regímenes cíclicos. Los esquemas diarios son fáciles de recordar, sin embargo, se asocian a un incremento significativo del sangrado. Las progestinas cíclicas suelen detener el sangrado.²

Las terapias con progestinas se han asociado a efectos adversos e incómodos para la paciente, además de los sangrados no programados, producen cambios de humor y sensibilidad mamaria. La principal preocupación relacionada al uso prolongado de terapia con progestina es el ligero aumento del riesgo para cáncer de mama.²

Índice neutrófilos/linfocitos

El índice neutrófilos/linfocitos (INL), de acuerdo a diversos estudios, se ha visto que es un marcador de estado inflamatorio ya que puede ser un predictor de complicaciones cardiovasculares así como renales en pacientes diabéticos y de mortalidad en pacientes con hemodiálisis por causas cardiovasculares, se ha considerado un marcador de disfunción sistémica en pacientes asintomáticos.⁶

Entre hombres y mujeres existen diferencias significativas en cuanto a la incidencia de ciertas enfermedades, sus síntomas y severidad, por mencionar algunos ejemplos los hombres presentan con mayor frecuencia enfermedad coronaria, o los síndromes autoinmunes que suelen ser más comunes en mujeres.⁸

El mecanismo biológico asociado a dichas diferencias sexuales no es bien conocido, sin embargo, muchas de las patologías son causadas por inflamación o alteración de la inmunidad, por lo que se puede sospechar que las hormonas sexuales jueguen un papel en el desarrollo de patologías más prevalente en los sexos.⁸

Chen y cols. realizaron un estudio en donde evaluaron las cuentas leucocitarias de 46,879 pacientes, hombres y mujeres de 18 a 93 años, en donde establecieron que el INL es un

importante marcador para ciertas patologías. En dicho estudio se observó que en mujeres menores de 50 años el porcentaje de neutrófilos era mayor y el de linfocitos menor, por tanto el INL era elevado y en mujeres mayores de 50 años se observó una caída significativa del porcentaje de neutrófilos y un aumento sustancial de linfocitos obteniendo un INL, siendo lo inverso en el caso de los hombres.⁸

De acuerdo a estudios, estos resultados se deben a varias razones, en primer lugar se ha demostrado que el estradiol retrasa la apoptosis de los neutrófilos y reduce la producción de linfocitos en la médula ósea por lo tanto después de la menopausia al existir un descenso del estradiol se obtendrá como resultado un aumento en la apoptosis de los neutrófilos y una mayor producción de linfocitos, es decir, menor porcentaje de neutrófilos y mayor porcentaje de linfocitos.⁸

En segundo lugar diversos estudios han demostrado que el envejecimiento se asocia a cambios en la composición y función del sistema inmunológico provocando que la respuesta inflamatoria sea mayor y que la respuesta inmune innata y adaptativa sea deficiente ante ciertos patógenos.⁸

El INL elevado tiene una implicación importante en la respuesta ante ciertas patologías, ya que se ha visto que un índice elevado es un factor de riesgo y predictor para evento cardiovascular futuro y mortalidad en pacientes con cardiopatía, se ha visto que los infartos al miocardio recurrentes en mujeres menores de 50 años se relacionan a un INL elevado.⁸

Fonseca, en su revisión de 2019, menciona a la THR como una terapia eficaz para prevenir las pérdidas óseas relacionadas a la menopausia, otro efecto de la terapia es la cardioprotección, sin embargo, este efecto se limita a las mujeres menores de 60 años sin antecedente de enfermedad coronaria. El mismo autor señala como efectos adversos el riesgo de cáncer de mama, cáncer de endometrio, tromboembolismo y eventos cardiovasculares.⁵

Se realizó un estudio en el que se evaluaron 27,347 pacientes posmenopáusicas de las cuales 10,739 fueron sometidas a histerectomía y recibieron estrógenos equinos conjugados o placebo de manera aleatoria y 16,608 pacientes no sometidas a histerectomía recibieron estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona o placebo en donde se concluyó que en las pacientes que recibieron de manera temprana (menos de 10 años) la terapia hormonal se redujo el riesgo de cardiopatía coronaria en comparación con aumento del riesgo de esta en mujeres con inicio de la terapia de manera tardía. Asimismo se observó mayor riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular y eventos de índice global en mujeres de 70 a 79 años y de cardiopatía coronaria en mujeres con más de 20 años desde la menopausia.¹⁴

Huang y colaboradores estudiaron a 2,763 pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia hormonal de reemplazo combinada (estrógenos equinos conjugados con acetato de medroxiprogesterona) con el objetivo de evaluar la interacción de síntomas vasomotores con la terapia y los eventos cardiovasculares en donde concluyeron que se observó aumento en eventos de cardiopatía coronaria en el primer año después del inicio de la terapia en pacientes con

presencia de síntomas vasomotores a diferencia de las pacientes que no habían presentado dichos síntomas y en pacientes con más de 20 años posmenopáusicas o bien con 70 años de edad o más.¹⁵

La terapia hormonal combinada si se administra después de los primeros 10 años desde la menopausia se asocia a mayor riesgo cardiovascular⁸ probablemente debido a que el consumo de estrógenos y progestinas provocaría un aumento en el índice neutrófilos/linfocitos, asimismo se menciona que el uso de terapia hormonal solo con progestinas aumenta el número de neutrófilos y disminuye el número de linfocitos y la terapia combinada únicamente provoca disminución de linfocitos, por lo que existe controversia ya que no hay un estudio que aclare realmente el efecto de la THR en dicho índice y por consiguiente su efecto en mujeres posmenopáusicas.^{8,16,17}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El efecto de la THR en la mujer posmenopáusica ha demostrado en algunos estudios incremento en las tasas de cardiopatía coronaria, debido a que el consumo de estrógenos y progestinas provoca un aumento en el INL, sin embargo, de acuerdo a la literatura internacional, el uso de terapia solo con progestinas aumenta el número de neutrófilos y disminuye el número de linfocitos y la terapia combinada únicamente provoca disminución de linfocitos, pero no se tiene esclarecido este efecto en las pacientes que acuden al servicio de ginecología endocrina de la UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" es por ello, que se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres posmenopáusicas?

JUSTIFICACIÓN

Es importante considerar la relación que existe entre las concentraciones de estrógenos y la respuesta inmunitaria, ya que el nivel aumentado de estrógeno conduce a una reducción en la apoptosis de neutrófilos y descenso en la producción de linfocitos conduciendo a un índice neutrófilos/linfocitos aumentado que de acuerdo a la literatura se ha demostrado que es un predictor para cardiopatía isquémica, es por esta razón que en las pacientes menores de 50 años tienden a presentar ataque isquémico de repetición.⁸

En la UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, Ciudad de México se tiene alta afluencia de mujeres posmenopáusicas que acuden a la consulta externa de ginecología endocrina, secundario a la sintomatología de la menopausia que ameritan tratamiento hormonal de reemplazo, sin embargo, algunas pacientes padecen enfermedades crónico-degenerativas que pueden verse afectadas por la ingesta de terapia hormonal de reemplazo.

Los estudios han demostrado que el uso de terapia hormonal de reemplazo solo con progestinas aumenta el número de neutrófilos y disminuye el número de linfocitos y la terapia combinada únicamente provoca disminución de linfocitos,^{8,16,17} sin embargo, esto es controversial por lo que es importante estudiar qué tipo de terapia hormonal menopáusica produce un aumento en el INL provocando así mismo un efecto adverso como el aumento de riesgo de presentar cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas.

El impacto de los resultados de esta investigación permitirá conocer la cantidad de mujeres posmenopáusicas que son afectadas en base al índice de neutrófilos/linfocitos y el tipo de afectación que llegaron a presentar, por ello, se revisarán sus resultados de laboratorio en los últimos seis meses, para comparar el índice basal al final.

Además, esta investigación es viable de realizarse debido a que se cuenta con la disponibilidad de recursos humanos, materiales y económicos para llevarla a cabo en la UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres posmenopáusicas.

OBJETIVOS PARTICULARES

1. Describir el efecto en el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia de reemplazo sólo con estrógenos.
2. Describir el efecto en el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia hormonal de reemplazo combinada.
3. Describir el efecto en el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes posmenopáusicas que no recibieron terapia hormonal de reemplazo.
4. Comparar los cambios en el índice neutrófilos/linfocitos con las diferentes modalidades de la terapia de reemplazo hormonal.

HIPÓTESIS

El índice neutrófilos/linfocitos se incrementará en pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia hormonal de reemplazo.

El índice neutrófilos/linfocitos no se incrementará en pacientes posmenopáusicas que recibieron terapia hormonal de reemplazo.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional
Retrospectivo
Longitudinal
Comparativo

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes posmenopáusicas con y sin terapia hormonal de reemplazo que acudieron a consulta externa de ginecología endocrina.

OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Se obtuvieron los datos de los expedientes físicos y/o electrónicos de la consulta externa de ginecología endocrina de pacientes posmenopáusicas con THR y sin ella.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Pacientes posmenopáusicas que se encontraban en control en consulta externa de ginecología endocrina que estaban recibiendo o no THR.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se estudiaron las pacientes posmenopáusicas y que cumplieron los criterios de inclusión en el período de 2 meses.

SELECCIÓN Y/O ASIGNACIÓN DE PARTICIPANTES O UNIDADES DE OBSERVACIÓN

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes posmenopáusicas
- Pacientes que estén recibiendo terapia hormonal de reemplazo
- Pacientes por lo menos con 6 meses de terapia hormonal de reemplazo

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan tomado la terapia hormonal de reemplazo de manera irregular
- Pacientes que no tengan todas las pruebas de laboratorio

Criterios de eliminación:

- Pacientes posmenopáusicas con expediente incompleto

VARIABLES

❖ Variables dependientes

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Índice neutrófilos/linfocitos	Es un marcador inflamatorio de valor pronóstico.	Resultados de laboratorios del IMSS contenidos en el expediente clínico.	Cuantitativa Ordinal	< 1.5 1.5-3 > 3
Neutrófilos	Son un tipo de glóbulo blanco y ayudan al organismo en el combate de infecciones.	Resultados de laboratorios del IMSS contenidos en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	10 ³ /μL
Linfocitos	Son un tipo de glóbulo blanco que es parte del sistema inmune. Hay dos tipos principales de linfocitos: las células B y las células T.	Resultados de laboratorios del IMSS contenidos en el expediente clínico.	Cuantitativa continua	10 ³ /μL

❖ Variables independientes

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Terapia hormonal	Tratamiento con hormonas para reemplazar las hormonas naturales cuando las que produce el cuerpo no son suficientes.	Se obtendrá la información por medio de la revisión del expediente clínico.	Cualitativa Nominal	Estrógenos Estrógenos/ Progestinas

❖ Otras variables

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Enfermedades crónico-degenerativas	Padecimientos que regularmente asociadas con la edad y el	Son aquellas que van degradando	Cualitativa Nominal	DM tipo 2, Hipertensión arterial sistémica

	<p>envejecimiento; de larga duración y por lo general de progresión lenta, ocasionan una destrucción progresiva de los tejidos. Interfieren con la capacidad del cuerpo para funcionar de forma óptima.</p>	<p>física y/o mentalmente a quienes las padecen, provocan Desequilibrio y afectan a los órganos y tejidos. Son varias las enfermedades que son clasificadas en este grupo; para fines de este estudio;</p> <p>Esta información será recopilada en la historia clínica.</p>		<p>Enfermedades cardiovasculares Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad oncológica (cualquier localización) Enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, LUPUS, esclerodermia,)</p>
Edad	<p>Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento.</p>	<p>Número de años vividos hasta el momento del registro que se recopilará del expediente clínico.</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Años</p>
Estado civil	<p>Es la situación personal en que se encuentra o no una persona física en relación con otra con quien se crean lazos jurídicos.</p>	<p>Se refiere al estado marital. Como el estado que cada individuo guarda con relación a las leyes de matrimonio del país, esta información será recopilada</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>	<p>Casada Soltera Unión libre Divorciada Separada Viuda</p>

		en la historia clínica.		
Ocupación	Trabajo que una persona realiza en un determinado tiempo y a cambio de algún tipo de pago.	El oficio del paciente se registrará en la ficha de identificación, información recopilada en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Politómica	1 Ama de casa 2 Empleada 3 Obrera 4 Comerciante 5 Profesionista 6 otros
Escolaridad	Período de tiempo, medido en años, durante el cual alguien ha asistido a la escuela.	Años de estudio realizados por el individuo hasta el momento del registro, esta información será recopilada en la historia clínica.	Cualitativa Ordinal	Sin estudios Sabe leer y escribir Primaria Secundaria Bachillerato Técnica Licenciatura otros

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comparación entre los grupos para las variables continuas se realizó con prueba U de Mann-Whitney, entre los valores basales y finales con prueba de Wilcoxon y para las variables discontinuas con prueba χ^2 . Se realizó análisis de correlación de Spearman entre el tiempo desde la menopausia y el tiempo de uso de THR con el INL.

CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos de estudio.
2. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto se consideró como investigación con riesgo mínimo.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantizó que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c. Ese protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas. No requiere consentimiento informado.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

RESULTADOS

Se estudiaron 67 pacientes posmenopáusicas que se encontraban en seguimiento en la consulta externa de ginecología endocrina de la UMAE, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala" que cumplieron los criterios de inclusión. La mediana de edad fue de 64 (50-87) años y la mediana del IMC fue de 27.8 (20.6-40.3) kg/m².

Para el análisis primero fueron divididas en dos grupos; pacientes sin y con terapia hormonal de reemplazo, posteriormente en tres grupos; sin terapia, con terapia hormonal de reemplazo a base de estrógenos y con terapia hormonal de reemplazo a base de estrógenos/progestinas.

Las pacientes sin terapia hormonal de reemplazo (n=42), tuvieron una mediana de edad de 64.5 (50-87) años, el IMC fue de 27.8 (20.6-40.3) kg/m², el INL basal fue 1.6 (0.7-15.4) y el INL final de 1.8 (0.7-6.1). Las pacientes con THR (n=25), tuvieron una edad de 64 (50-76) años, el IMC fue de 27.5 (23.4-32.9) kg/m², el INL basal fue de 1.4 (0.6-4.4) y el final de 1.3 (0.8-5.4), el tiempo con THR fue de 24 (6-120) meses (Tabla 1).

Tabla 1. Variables en paciente sin y con terapia hormonal de reemplazo

	SIN THR	CON THR	p
Edad	64.5 (50-87)	64 (50-76)	NS
Peso	64.5 (41-106)	65.2 (55-79)	NS
Talla	1.52 (1.4-1.6)	1.55 (1.5-1.7)	< 0.007
IMC	27.8 (20.6-40.3)	27.5 (23.4-32.9)	NS
Gesta	4 (0-8)	3 (1-6)	NS
Parto	3 (1-7)	2 (1-6)	< 0.027
Aborto	1 (1-3)	1 (1-3)	NS
Cesárea	1 (0-4)	1 (1-1)	NS
Tiempo desde la menopausia (meses)	204 (12-540)	216 (12-348)	NS
Neutrófilos basal	3.6 (1.7-7.7)	3.1 (1.7-6.5)	NS
Linfocitos basal	2.2 (0.5-3.3)	2.2 (1.4-3.9)	NS
Índice neutrófilos/linfocitos basal	1.6 (0.7-15.4)	1.4 (0.6-4.4)	NS
Neutrófilos final	3.6 (1.6-8.1)	3.1 (1.5-5.9)	NS
Linfocitos final	2.1 (0.9-3.9)	2.3 (0.3-3.4)	NS
Índice neutrófilos/linfocitos final	1.8 (0.7-6.1)	1.3 (0.8-5.4)	NS
Tiempo de THR (meses)	-	24 (6-120)	NS

THR: Terapia hormonal de reemplazo

NS: No significativo

Al dividir según la terapia hormonal que recibieron, aquellas con terapia estrogénica (n=10) la edad fue de 66.5 (57-75) años, el IMC fue de 28.8 (25.4-32.9) kg/m², el INL basal fue de 1.1 (0.6-2.1) y el final fue de 1.2 (0.8-5.4), el tiempo con terapia estrogénica fue de 36 (6-120) meses (Tabla 2).

En las que recibieron terapia hormonal a base de estrógenos/progestinas (n=15) la edad fue de 64 (50-76) años, el IMC fue de 27.0 (23.4-32.3) kg/m², el INL basal fue de 1.7 (1.0-4.4) y el INL final de 1.6 (0.8-3.0), el tiempo de terapia hormonal de reemplazo fue de 24 (6-60) meses (Tabla 2).

Al comparar los grupos entre sí, los neutrófilos basales fueron significativamente mayores en el grupo sin THR al compararlo con el grupo de terapia estrogénica.

El INL basal fue significativamente mayor en el grupo sin terapia hormonal al compararlo con el de terapia estrogénica y este fue significativamente menor al compararlo con el que recibió estrógenos y progestina.

Al comparar los valores basales con los finales de neutrófilos, linfocitos e INL no hubo diferencias significativas.

Tabla 2. Variables en pacientes sin terapia hormonal y con terapia hormonal de reemplazo a base de estrógenos y estrógenos/progestinas

	SIN THR*	ESTRÓGENOS	ESTRÓGENOS/PROGESTINAS
Edad	64.5 (50-87)	66.5 (57-75)	64 (50-76)
Peso	64.5 (41-106)	70 (59-77)	62.5 (55-79)
Talla	1.52 (1.4-1.6)	1.54 (1.5-1.6)	1.55 (1.5-1.7)
IMC	27.8 (20.6-40.3)	28.8 (25.4-32.9)	27.0 (23.4-32.3)
Gesta	4 (0-8)	3.5 (1-6)	3 (1-5)
Parto	3 (1-7) ^a	2.5 (1-6)	2 (1-4) ^a
Aborto	1 (1-3)	1.5 (1-2)	1 (1-3)
Cesárea	1 (0-4)	1 (1-1)	1 (1-1)
Tiempo desde la menopausia (meses)	204 (12-540)	246 (96-348)	180 (12-312)
Neutrófilos basal	3.6 (1.7-7.7) ^b	2.5 (2.0-4.7) ^b	3.9 (1.7-6.5)
Linfocitos basal	2.2 (0.5-3.3)	2.5 (1.5-3.9)	2.2 (1.3-3.2)
Índice neutrófilos/linfocitos basal	1.6 (0.7-15.4) ^c	1.1 (0.6-2.1) ^{c, d}	1.7 (1.0-4.4) ^d
Neutrófilos final	3.6 (1.6-8.1)	2.9 (1.5-5.9)	3.1 (1.5-5.6)
Linfocitos final	2.1 (0.9-3.9)	2.5 (0.2-3.3)	2.1 (1.3-3.2)
Índice neutrófilos/linfocitos final	1.8 (0.7-6.1)	1.2 (0.8-5.4)	1.6 (0.8-3.0)
Tiempo de THR (meses)	-	36 (6-120)	24 (6-60)

THR: Terapia hormonal de reemplazo

a = p < 0.018, b = p < 0.011, c = p < 0.031, d = p < 0.014

En el análisis de correlación, sólo en el grupo de pacientes que recibieron THR con estrógeno más progestina hubo correlación del tiempo desde la menopausia con el INL basal -0.608 , $p < 0.016$ y con el INL final -0.509 , $p < 0.053$.

No hubo correlación alguna del INL con el tiempo de uso de la terapia estrogénica o la THR con estrógenos más progestina.

DISCUSIÓN

El índice neutrófilos/linfocitos es un marcador de estado inflamatorio, por tanto se ha considerado como un marcador de disfunción sistémica en pacientes asintomáticos.

Se ha demostrado que el estradiol retrasa la apoptosis de los neutrófilos y reduce la producción de linfocitos en la médula ósea por lo tanto después de la menopausia al existir un descenso del estradiol se obtendrá como resultado un aumento en la apoptosis de los neutrófilos y una mayor producción de linfocitos, es decir, menor porcentaje de neutrófilos y mayor porcentaje de linfocitos, disminuyendo el INL.⁸ Se menciona que el uso de terapia hormonal combinada únicamente provoca disminución de linfocitos.^{8,16,17}

En este estudio no hubo modificación del INL por efecto de la terapia hormonal ni diferencias entre los grupos posterior a la THR.

Llama la atención que hubo diferencia entre los grupos en el INL basal lo que puede atribuirse a que las pacientes son escogidas para recibir TH considerando sus antecedentes lo que pudiera explicar esta diferencia.

Sólo hubo correlación negativa del tiempo desde la menopausia con el INL basal y final en el grupo con THR con estrógeno más progestina, para lo cual no tenemos explicación.

Este estudio tiene como debilidad el tamaño de muestra que fue pequeño, por lo que es necesario otro para realmente valorar el efecto de la TH en el INL.

CONCLUSIONES

En este estudio no se encontró efecto del uso de THR, tanto con estrógenos como con estrógenos/progestinas, en el INL.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreira D, Holguín F, Flores L, Cedeño R, Quimis A, Ramírez C. Prevención frente a síntomas que puede tener la mujer durante el climaterio. *Revista Científica de Investigación actualización del mundo de las Ciencias*. 2019;3(1):769-781.
2. Minkin MJ. Menopause, hormones, lifestyle, and optimizing aging. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):1-14.
3. Bacon JL. The menopausal transition. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2017;44(2):285-296.
4. Vermeulen R, Beurden M, Kieffer J, Bleiker EMA, Valdimarsdottir HB, Mourits MJE, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimizes endocrine and sexual problems: A prospective study. *Eur J Cancer*. 2017;84:159-167.
5. Fonseca Villanea C. Terapia de Reemplazo Hormonal: Ventana de Oportunidad. *Revista Médica Sinergia* 2019;4(1):14-22.
6. Carranza-Lira S, Montiel MM, Camacho KO, Santana XH, Ortiz SR, Muñoz EL, Ángeles LCEH. Relationship of the neutrophil/lymphocyte ratio with cardiovascular risk markers in premenopausal and postmenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2020;19(2):53-60.
7. Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis – A matter of unresolved inflammation. *Semin Immunol* 2015;27(3):184-193.
8. Chen Y, Zhang Y, Zhao G, Chen C, Yang P, Ye S, et al. Difference in leukocyte composition between women before and after menopausal age, and distinct sexual dimorphism. *PLOS ONE*. 2016 Sep 22;11(9):e0162953. doi: 10.1371/journal.pone.0162953.
9. Monsalve C, Reyes V, Parra J, Chea R. Manejo terapéutico de la sintomatología climaterica. *Rev Peru Ginecol Obstetricia* 2018;64(1):43-50.
10. Martin KA, Barbieri RL. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. *UpToDate*. 2020;64(1):13-21.
11. Martin KA, Barbieri RL. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks. *UpToDate*. 2020;1-46.
12. Baber R, Panay N, Fenton A, IMS writing group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19(2):109-150.
13. Torres-Jiménez AP, Torres-Rincón JM. Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2018;61(2):51-58.
14. Rossouw J, Prentice R, Manson J, Wu L, Barad D, Barnabei V, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007;297(13):1465-1477.
15. Huang A, Sawaya G, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16(4):639-643.
16. Burleson MH, Malarkey WB, Cacioppo JT, Poehlmann KM, Kiecolt-Glaser JK, Berntson GG, et al. Postmenopausal hormone replacement: effects on autonomic, neuroendocrine, and immune reactivity to brief psychological stressors. *Psychosom Med* 1998;60(1):17-25.
17. Norman JE, Yuan M, Anderson L, Howie F, Harold G, Young A, et al. Effect of prolonged in vivo administration of progesterone in pregnancy on myometrial gene expression, peripheral blood leukocyte activation, and circulating steroid hormone levels. *Reprod Sci* 2011;18:435-446.

ANEXO 1

UMAE HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
"LUIS CASTELAZO AYALA"
CIUDAD DE MÉXICO

Hoja de recolección de datos

No. de folio:

Edad:

Fecha:

VARIABLE		OBSERVACIONES
Estado civil		
Ocupación		
Escolaridad		
Meses de posmenopausia		
Neutrófilos		
Linfocitos		
Índice neutrófilos /linfocitos		
Terapia hormonal de reemplazo	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
Tipo de terapia hormonal	Estrógeno <input type="checkbox"/> Estrógeno / progestina	
Tiempo con terapia hormonal de reemplazo		
Enfermedades crónico degenerativas	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	

DICTAMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3606.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS 17 CI 09 010 024
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121

FECHA Lunes, 09 de noviembre de 2020

M.E. Sebastian Carranza Lira

PRESENTE

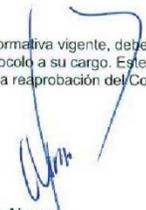
Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título **Efecto de la terapia hormonal de reemplazo en el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres posmenopáusicas**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3606-040

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Declaración de Autenticidad y No Plagio

Por el presente documento, yo Suleyma Teresa Román Marcelín alumna de posgrado de la especialidad en Ginecología y Obstetricia en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 “Luis Castelazo Ayala”, del IMSS.

Informo que he elaborado el Trabajo de Investigación, tema de tesis denominado Efecto de la terapia hormonal de reemplazo en el índice neutrófilos/linfocitos en mujeres posmenopáusicas

Y declaro que:

- 1) En este trabajo no existe plagio de ninguna naturaleza y es de carácter original, siendo resultado de mi trabajo personal, el cual no he copiado de otro trabajo de investigación, ni he utilizado ideas, fórmulas, ni citas completas “strictu sensu”, así como ilustraciones diversas, obtenidas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc., (en versión digital o impresa).
- 2) Asimismo, dejo constancia de que las citas de otros autores han sido debidamente identificadas en el trabajo, por lo que no se ha asumido como propias las ideas vertidas por terceros, ya sea de fuentes encontradas en medios escritos como en internet.
- 3) Asimismo, afirmo que soy responsable de todo su contenido y asumo, como autor, las consecuencias ante cualquier falta, error u omisión de referencias en el documento. Sé que este compromiso de autenticidad y no plagio puede tener connotaciones éticas y legales.

Por ello, en caso de incumplimiento de esta declaración, me someto a lo dispuesto en la Normatividad que implique al programa.

Suleyma Teresa Román Marcelín

Ciudad de México, Diciembre 2021