

ASOCIACION ENTRE MEONPAUSIA, TERAPIA HORMONAL POSTMENOPÁUSICA, Y ÚLCERA PÉPTICA EN POBLACIÓN TAIWANESA

AUTORES:

Kuan-Chih Chen; Chia-Yu Kuo; Wan-Ling Tsai; Yin_jhen Wu; Jiun-Hung Geng; Chao-Hung Kuo, Szu-Chia Chen Hospital municipal Siaogang de Kaohsiung, Universidad Médica de Kaohsiung

doi.org/10.55634/2.4.7

RESUMEN

La menopausia se asocia con diversas afecciones de salud, como osteoporosis, obesidad, trastornos cardiovasculares y psicológicos. Sin embargo, se dispone de información limitada sobre la relación entre la perimenopausia y la terapia de reemplazo hormonal con la aparición de úlceras digestivas. Por lo tanto, realizamos este estudio poblacional de más de 17.000 participantes en el Biobanco de Taiwán para examinar la asociación entre la menopausia y la enfermedad de úlcera péptica (PUD). Además, también examinamos las asociaciones entre los tipos de menopausia y la terapia hormonal posmenopáusica con la PUD. El estado menopáusico, la terapia de reemplazo hormonal durante la menopausia y la presencia de PUD se determinaron mediante cuestionarios autoinformados. Las participantes se agruparon según si habían entrado o no en la menopausia. Las participantes se categorizaron además en función de la causa de la menopausia: natural o quirúrgica. Se utilizó la regresión logística binaria para el análisis de correlación. De las 17.460 personas incluidas en el análisis, 9.620 (55%) se clasificaron en el grupo posmenopáusico y 7.840 (45%) en el grupo premenopáusico. Después de ajustar por diversos factores, el grupo posmenopáusico tuvo un riesgo 1,19 veces mayor de desarrollar UPP en comparación con el grupo premenopáusico (odds ratio [OR]: 1,19; intervalo de confianza del 95% [IC]: 1,03 a 1,38; $p = 0,022$). Además, la menopausia quirúrgica se asoció significativamente con la UPP (OR, 1,38; IC del 95%, 1,16 a 1,63; $p < 0,001$), pero la menopausia natural no (OR, 1,128; IC del 95%, 0,96 a 1,30; $p = 0,153$). Además, las mujeres con menopausia natural que recibieron terapia hormonal posmenopáusica tuvieron una prevalencia significativamente mayor de UPP que las que no la recibieron (OR, 1,37; IC del 95%, 1,11 a 1,70; $p = 0,004$). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la terapia hormonal posmenopáusica y la UPP entre las mujeres con menopausia quirúrgica ($p = 0,622$). La menopausia se asoció significativamente con la úlcera péptica. Además, la menopausia quirúrgica (en comparación con la premenopausia) se asoció con un riesgo 1,38 veces mayor de úlcera péptica, y la terapia hormonal posmenopáusica en mujeres con menopausia natural se asoció con un riesgo 1,37 veces mayor de úlcera péptica. Se justifican más investigaciones para identificar los mecanismos y las posibles intervenciones para reducir la susceptibilidad a las úlceras digestivas en mujeres menopáusicas.

PALABRAS CLAVE: menopausia, terapia hormonal postmenopausica, ulcera peptica, poblacion de Taiwan

INTRODUCCION

Las úlceras pépticas son una presentación clínica común asociada con altos costos médicos (1) , y la enfermedad ulcerosa péptica (EUP) continúa siendo una fuente de morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo. Aunque aproximadamente dos tercios de los pacientes con EUP son asintomáticos (2) , las úlceras pépticas aún pueden causar saciedad temprana, plenitud abdominal, dispepsia, distensión y náuseas (2-4). Se desarrollan con mayor frecuencia en el estómago y el duodeno proximal (5) , y las causas predominantes en los EE. UU. han sido tradicionalmente

Infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (6) . Sin embargo, con el aumento del uso de fármacos antisecretores y la disminución de la prevalencia de la infección por *H. pylori* en las últimas décadas, el tratamiento con AINE y el *H. pylori* se han convertido gradualmente en causas menos importantes de úlcera péptica (7,8) . Esta tendencia también se ha observado en Taiwán, donde se ha demostrado que una historia previa de PUD, un bajo nivel educativo, un índice de masa corporal (IMC) alto y el tabaquismo actual son factores de riesgo independientes para la PUD asintomática (9) .

La menopausia es una parte normal del envejecimiento y representa el último tercio de la vida de una mujer después de sus años reproductivos (10). La perimenopausia se asocia con muchos síntomas, incluyendo cenizas calientes, sudores nocturnos, enfermedad mental y transición neurológica (11-13). Después de la menopausia, predominan los síntomas genitourinarios, incluyendo atrofia vulvovaginal y sequedad, junto con síntomas del tracto urinario inferior, como frecuencia urinaria, urgencia y nicturia, todos los cuales pueden afectar negativamente la calidad de vida (14-18). El tratamiento hormonal puede abordar estos problemas, sin embargo, los efectos de dicho tratamiento sobre la enfermedad cardiovascular, la disfunción cognitiva y la depresión aún son inciertos (19). Las investigaciones recientes se han centrado en la erradicación de *H. pylori*, el uso de inhibidores de la bomba de protones y el uso juicioso de AINE para reducir la incidencia de la UPP (8,20). Sin embargo, varios estudios sugirieron una correlación entre las hormonas sexuales y la UPP (21,22). El primero de estos estudios demostró que las principales hormonas sexuales masculinas (testosterona) y femeninas (progesterona) tenían efectos opuestos en la curación de úlceras preexistentes en la cavidad oral y el estómago (22). El segundo estudio mostró que el embarazo en sí mismo podría aliviar los síntomas de las úlceras (21). Algunas investigaciones han demostrado que el sexo femenino tiene un efecto protector contra las úlceras duodenales, y muchos estudios han sugerido que el sexo masculino puede ser un factor de riesgo independiente para la UPP (23-25). Un estudio realizado varias décadas antes informó que la menstruación no tenía un efecto considerable en los síntomas de la úlcera (21). Estos hallazgos pueden sugerir que el sexo no está asociado con las úlceras pépticas, sin embargo, investigaciones más recientes han demostrado una correlación entre la menopausia y la UPP. Un estudio chino retrospectivo publicado en 2016 informó que la menopausia tardía puede tener un efecto protector contra la menopausia crónica. PUD (26). Sin embargo, pocas investigaciones han investigado la asociación entre el estado de menopausia y la prevalencia de PUD, y el efecto de la terapia hormonal posmenopáusica sobre la PUD tampoco está claro. Por lo tanto, llevamos a cabo este estudio poblacional de más de 17.000 participantes del Biobanco de Taiwán

(TWB) para examinar la asociación entre la menopausia y la UPP. Además, también examinamos las asociaciones entre los tipos de menopausia y la terapia hormonal posmenopáusica con la UPP.

MATERIALES Y MÉTODOS

Declaración de ética

El estudio TWB (<https://www.twbiobank.org.tw>) fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Academia Sinica y el Consejo de Ética y Gobernanza del Biobanco de Taiwán. El estudio actual recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de Medicina de Kaohsiung (KMUHIRB-E(I)-20210058).

Población de estudio

Obtuvimos datos de la TWB sobre mujeres inscritas entre 2012 y 2018. Todas las participantes en la TWB tienen entre 30 y 70 años sin antecedentes de cáncer, y todas deben firmar formularios de consentimiento informado antes de que se recopilen los datos a través de cuestionarios autoinformados, exámenes físicos y de laboratorio 27 Posteriormente, excluimos a las mujeres sin datos sobre el estado menopáusico y los antecedentes obstétricos. Finalmente, analizamos los datos de 17.460 mujeres y las dividimos en grupos premenopáusicos y posmenopáusicos (Figura 1).

Los siguientes datos se recogieron al inicio del estudio: ingesta de líquidos, edad, IMC (kg/m²), nivel educativo, si los participantes eran fumadores actuales o nunca, si bebían alcohol o no, vivían solos, participaban en actividad física regular y estaban casados. También se registraron datos sobre gravidez, paridad, lactancia materna, terapia hormonal, etiología de la menopausia y si se sometieron o no a un aborto inducido, junto con la presencia de hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, gota y enfermedad renal crónica (ERC). También se registraron las mediciones de la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. La ERC se definió como una tasa de filtración glomerular estimada < 60 mL/min/1,73 m² (utilizando la ecuación MDRD de 4 variables 28).

Premenopáusica, posmenopáusica, tipo de menopausia, terapia hormonal posmenopáusica y evaluaciones de PUD

Obtuvimos información sobre la presencia de UPP (sí/no), estado premenopáusico/posmenopáusico

(sí/no), tipo de menopausia (natural/quirúrgica/otras) y terapia hormonal posmenopáusica (nunca utilizada/alguna vez utilizada) según las respuestas de las participantes a los cuestionarios. Se definieron mujeres posmenopáusicas como aquellas que no informaron haber tenido períodos durante más de 1 año.

Análisis estadístico

Dividimos a las participantes en dos grupos, mujeres premenopáusicas y mujeres menopáusicas. Las variables categóricas se muestran como número y porcentaje, mientras que las variables continuas se muestran como media y desviación estándar. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado para comparar las variables categóricas entre dos grupos, y se utilizó una prueba t independiente para comparar las variables continuas entre dos grupos. El análisis de asociación se realizó utilizando regresión logística binaria, y los resultados se expresan como odd ratio (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). Un valor $p < 0,05$ se consideró significativo. Utilizamos R (v3.6.2, R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria) y SPSS (v20.0, IBM Inc., Armonk, NY) como herramientas estadísticas.

RESULTADOS

Características clínicas de los participantes del estudio

De las 17.460 mujeres incluidas, 7.840 (44,9%) eran premenopáusicas y 9.620 (55,1%) posmenopáusicas. La Tabla 1 presenta las características clínicas de las participantes del estudio. Las mujeres posmenopáusicas tendían a ser mayores y tenían tasas más altas de enfermedad renal crónica, arritmia, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes, depresión, enfermedad de Parkinson, dependencia, tabaquismo, embarazo, partos, aborto, matrimonio y actividad física, y un nivel educativo más bajo que las mujeres premenopáusicas. Además, en comparación con las mujeres premenopáusicas, las mujeres posmenopáusicas tenían un IMC más alto, presiones arteriales sistólica y diastólica más altas, un recuento más bajo de glóbulos blancos, un recuento más bajo de plaquetas y niveles más altos de hemoglobina, glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), transaminasa glutámico-pirúvica sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina.

Asociación entre el estado de menopausia y la úlcera péptica

Las mujeres posmenopáusicas presentaron una prevalencia más alta de UPP (16,8%) que las mujeres premenopáusicas (11,5%), con un OR no ajustado de 1,55 (IC del 95%, 1,42 a 1,69, $p < 0,001$) (Tabla 2). Después de ajustar por edad, el estado posmenopáusico todavía se asoció con UPP (OR, 1,23; IC del 95%, 1,07 a 1,42; $p = 0,004$). Además, después de los ajustes multivariantes para arritmia, hiperlipidemia, hipertensión, depresión, depresión maníaca depresiva, enfermedad de Parkinson, edad, dependencia, tabaquismo, actividad física, embarazo, partos, aborto, presiones sistólica y diastólica, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina, SGO T, BUN, haber estado casado alguna vez, nivel educativo, IMC, ERC y estado menstrual, el estado posmenopáusico todavía estaba significativamente asociado con la UPP (OR, 1,19; IC del 95%, 1,03 a 1,38; $p = 0,022$).

Asociación entre los tipos de menopausia y la UPP

Tanto la menopausia natural (OR, 1,16; IC del 95%: 1,00 a 1,35; $p = 0,049$) como la menopausia quirúrgica (OR, 1,42; IC del 95%: 1,20 a 1,68; $p < 0,001$) se asociaron significativamente con una mayor prevalencia de UPP en el modelo ajustado por edad (Tabla 3). Después de ajustes adicionales para el análisis multivariable, encontramos que la menopausia quirúrgica se asoció significativamente con UPP (OR, 1,38; IC del 95%: 1,16 a 1,63; $p < 0,001$), pero la menopausia natural no (OR, 1,128; IC del 95%: 0,96 a 1,30; $p = 0,153$).

Asociación entre la terapia hormonal posmenopáusica y la úlcera péptica en mujeres posmenopáusicas

Exploramos más a fondo la asociación entre la terapia hormonal posmenopáusica y la prevalencia de la UPP en las mujeres con menopausia (Tabla 4). Los resultados mostraron que las mujeres con menopausia natural que recibieron terapia hormonal posmenopáusica tuvieron una prevalencia significativamente mayor de UPP que las que no recibieron terapia hormonal posmenopáusica (OR ajustado por edad, 1,49; IC del 95%, 1,21 a 1,83; $p < 0,001$, y OR multivariable, 1,37; IC del 95%, 1,11 a 1,70; $p = 0,004$). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la terapia hormonal posmenopáusica y la úlcera péptica entre las mujeres con menopausia quirúrgica (OR ajustado por edad, 1,18; IC del 95%, 0,82 a 1,71; $p = 0,369$, y OR multivariable, 1,10; IC del 95%, 0,75 a 1,61; $p = 0,622$).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

Características	Premenopáusicas (n = 7840)	Posmenopáusicas (n = 9620)	pag valor
Edad, años	42,16 ± 6,78	58,27 ± 5,49	< 0,001
Antecedentes de enfermedad renal crónica, n (%)	16 (0,2)	150 (1,6)	< 0,001
Historia de arritmia, n (%)	235 (3.0)	592 (6.2)	< 0,001
Antecedentes de hiperlipidemia, n (%)	167 (2.1)	978 (10.1)	< 0,001
Antecedentes de hipertensión, n (%)	288 (3.7)	1553 (16.1)	< 0,001
Historial de diabetes, n (%)	107 (1.4)	647 (6,7)	< 0,001
Historial de depresión, n (%)	270 (3,4)	405 (4.2)	0,009
Historia de depresión maniaca, n (%)	40 (0,5)	59 (0,6)	0,417
Historial de dependencia, n (%)	474 (6.0)	851 (8,8)	< 0,001
Historial de experiencia con humo, n (%)	776 (9,9)	438 (4,6)	< 0,001
Historial de embarazo, n (%)	6561 (83,7)	9081 (94,4)	< 0,001
Historial de nacimiento, n (%)	6324 (80,7)	8972 (93,3)	< 0,001
Historial de aborto, n (%)	3978 (50,7)	5966 (62,0)	< 0,001
Historial de matrimonios, n (%)	6561 (83,7)	9225 (95,9)	< 0,001
Educación, n (%)			< 0,001
≤ Elemental	115 (1,5)	1465 (15.2)	
De secundaria a preparatoria	3271 (41,7)	5288 (55,0)	
≥ Collage	4454 (56,8)	2867 (29,8)	
Hábito deportivo, sí, n (%)	2239 (28,6)	5632 (58,6)	< 0,001
IMC, kg/ m2	23,24 ± 3,74	23,79 ± 3,45	< 0,001
Presión arterial sistólica, mm Hg	108,75 ± 15,51	121,21 ± 18,49	< 0,001
Presión arterial diastólica, mm Hg	68,15 ± 10,37	72,06 ± 10,40	< 0,001
Glóbulo blanco, 10 ³ /uL	6,04 ± 1,64	5,67 ± 1,46	< 0,001
Plaquetas, 10 ³ /uL	266,80 ± 61,56	236,77 ± 54,20	< 0,001

Hemoglobina, g/dl	12,68 ± 1,42	13,31 ± 1,0	< 0,001
Glucemia en ayunas, mg/dl	90,47 ± 15,54	97,31 ± 20,14	< 0,001
Colesterol total, mg/dl	186,02 ± 32,75	207,07 ± 35,29	< 0,001
Triglicéridos, mg/dl	89,54 ± 61,05	114,47 ± 73,95	< 0,001
Colesterol HDL, mg/dl	57,70 ± 12,80	57,73 ± 13,25	0,909
Colesterol LDL, mg/dl	113,68 ± 29,57	127,75 ± 32,09	< 0,001
SGOT, UI/L	21,16 ± 10,23	25,86 ± 11,61	< 0,001
SGPT, UI/L	18,56 ± 17,50	23,08 ± 16,61	< 0,001
Creatinina, mg/dl	0,60 ± 0,18	0,63 ± 0,20	< 0,001
Historia de Parkinson, n (%)	1 (0.0)	12 (0,1)	0,009

IMC = índice de masa corporal; HDL = lipoproteína de alta densidad; LDL = lipoproteína de baja densidad; BUN = glucosa en sangre. Nitrógeno ureico; SGOT = transaminasa glutámico-oxalacética sérica; SGPT = transaminasa glutámico-pirúvica sérica

TABLA 2. ODDS RATIOS DE ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA AUTOINFORMADA SEGÚN ESTADO MENOPÁUSICO

	Premenopáusicas (n = 7840)	Posmenopáusicas (n = 9620)	Valor p
Presencia de enfermedad ulcerosa péptica, n (%)	905 (11,5)	1616 (16,8)	
OR no ajustado (IC del 95%)	1.0 (referencia)	1,55 (1,42-1,69)	< 0,001
OR ajustado por edad (IC del 95%)	1.0 (referencia)	1,23 (1,07-1,42)	0,004
OR multivariable (IC del 95%)	1.0 (referencia)	1,19 (1,03-1,38)	0,022

OR = razón de probabilidades; IC = intervalo de confianza.

El análisis multivariable ajusta arritmia, hiperlipidemia, hipertensión, depresión, depresión maníaca depresiva, Parkinson, edad, dependencia, experiencia de tabaquismo, hábito deportivo, embarazo, parto, aborto, presión sistólica y diastólica, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina, SGOT, BUN, alguna vez casado, estado educativo, IMC, enfermedad renal crónica y menstruación.

TABLA 3. ODDS RATIOS DE ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA AUTOREPORTADA SEGÚN EL TIPO DE MENOPAUSIA

Tipo de menopausia	Presencia de enfermedad ulcerosa péptica, n (%)	OR ajustado por edad (IC del 95%)	pag valor	OR multivariable (IC del 95%)	pag valor
Premenopausia	905 (11,5)	1.0 (referencia)	-	1.0 (referencia)	-
Menopausia natural	1269 (16,3)	1,16 (1,00-1,35)	0,049	1,12 (0,96-1,30)	0,153
Menopausia quirúrgica	347 (18,7)	1,42 (1,20-1,68)	<0,001	1,38 (1,16-1,63)	<0,001

OR = razón de probabilidades; IC = intervalo de confianza.

El análisis multivariable ajusta arritmia, hiperlipidemia, hipertensión, depresión, depresión maniaca depresiva, Parkinson, edad, dependencia, experiencia de tabaquismo, hábito deportivo, embarazo, parto, aborto, presión sistólica y diastólica, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina, SGOT, BUN, alguna vez casado, estado educativo, IMC, enfermedad renal crónica y menstruación.

TABLA 4. EDAD Y RAZONES DE PROBABILIDADES AJUSTADAS POR VARIABLES MÚLTIPLES PARA LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA AUTOINFORMADA SEGÚN EL USO DE HORMONAS POSMENOPÁUSICAS EN MUJERES CON MENOPAUSIA

Uso de hormonas posmenopáusicas	OR ajustado por edad (IC del 95%)	pag valor	OR multivariable (IC del 95%)	pag valor
Mujeres con menopausia natural	905 (11,5)			
Nunca-usuarios	1.00 (referencia)		1.00 (referencia)	
Usuarios de Ever	1,49 (1,21-1,83)	<0,001	1,37 (1,11-1,70)	0,004
Mujeres con menopausia quirúrgica				
Nunca-usuarios	1.00 (referencia)		1.00 (referencia)	
Usuarios de Ever	1,18 (0,82-1,71)	0,369	1,10 (0,75-1,61)	0,622

OR = razón de probabilidades; IC = intervalo de confianza.

El análisis multivariable ajusta arritmia, hiperlipidemia, hipertensión, depresión, depresión maniaca depresiva, Parkinson, edad, dependencia, experiencia de tabaquismo, hábito deportivo, embarazo, parto, aborto, presión sistólica y diastólica, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina, SGOT, BUN, alguna vez casado, estado educativo, IMC, enfermedad renal crónica y menstruación.

RESULTADOS

Características clínicas de los participantes del estudio
De las 17.460 mujeres incluidas, 7.840 (44,9%) eran premenopáusicas y 9.620 (55,1%) posmenopáusicas. La Tabla 1 presenta las características clínicas de las participantes del estudio. Las mujeres posmenopáusicas tendían a ser mayores y tenían tasas más altas de

enfermedad renal crónica, arritmia, hiperlipidemia, hipertensión, diabetes, depresión, enfermedad de Parkinson, dependencia, tabaquismo, embarazo, partos, aborto, matrimonio y actividad física, y un nivel educativo más bajo que las mujeres premenopáusicas. Además, en comparación con las mujeres premenopáusicas, las mujeres posmenopáusicas tenían un IMC más alto,

presiones arteriales sistólica y diastólica más altas, un recuento más bajo de glóbulos blancos, un recuento más bajo de plaquetas y niveles más altos de hemoglobina, glucosa en ayunas, triglicéridos, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT), transaminasa glutámico-pirúvica sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina.

Asociación entre el estado de menopausia y la úlcera péptica Las mujeres posmenopáusicas presentaron una prevalencia más alta de UPP (16,8%) que las mujeres premenopáusicas (11,5%), con un OR no ajustado de 1,55 (IC del 95%, 1,42 a 1,69, $p < 0,001$) (Tabla 2). Después de ajustar por edad, el estado posmenopáusico todavía se asoció con UPP (OR, 1,23; IC del 95%, 1,07 a 1,42; $p = 0,004$). Además, después de los ajustes multivariantes para arritmia, hiperlipidemia, hipertensión, depresión, depresión maníaca depresiva, enfermedad de Parkinson, edad, dependencia, tabaquismo, actividad física, embarazo, partos, aborto, presiones sistólica y diastólica, recuento de glóbulos blancos, recuento de plaquetas, nivel de hemoglobina, SGO T, BUN, haber estado casado alguna vez, nivel educativo, IMC, ERC y estado menstrual, el estado posmenopáusico todavía estaba significativamente asociado con la UPP (OR, 1,19; IC del 95%, 1,03 a 1,38; $p = 0,022$).

Asociación entre los tipos de menopausia y la UPP

Tanto la menopausia natural (OR, 1,16; IC del 95%: 1,00 a 1,35; $p = 0,049$) como la menopausia quirúrgica (OR, 1,42; IC del 95%: 1,20 a 1,68; $p < 0,001$) se asociaron significativamente con una mayor prevalencia de UPP en el modelo ajustado por edad (Tabla 3). Después de ajustes adicionales para el análisis multivariable, encontramos que la menopausia quirúrgica se asoció significativamente con UPP (OR, 1,38; IC del 95%: 1,16 a 1,63; $p < 0,001$), pero la menopausia natural no (OR, 1,128; IC del 95%: 0,96 a 1,30; $p = 0,153$).

Asociación entre la terapia hormonal posmenopáusica y la úlcera péptica en mujeres posmenopáusicas

Exploramos más a fondo la asociación entre la terapia hormonal posmenopáusica y la prevalencia de la UPP en las mujeres con menopausia (Tabla 4). Los resultados mostraron que las mujeres con menopausia natural que recibieron terapia hormonal posmenopáusica tuvieron una prevalencia significativamente mayor de UPP que las que no recibieron terapia hormonal posmenopáusica (OR ajustado por edad, 1,49; IC del 95%, 1,21 a 1,83; $p < 0,001$, y OR multivariable, 1,37; IC del 95%, 1,11 a 1,70; p

$= 0,004$). Sin embargo, no se encontró una asociación significativa entre la terapia hormonal posmenopáusica y la úlcera péptica entre las mujeres con menopausia quirúrgica (OR ajustado por edad, 1,18; IC del 95%, 0,82 a 1,71; $p = 0,369$, y OR multivariable, 1,10; IC del 95%, 0,75 a 1,61; $p = 0,622$).

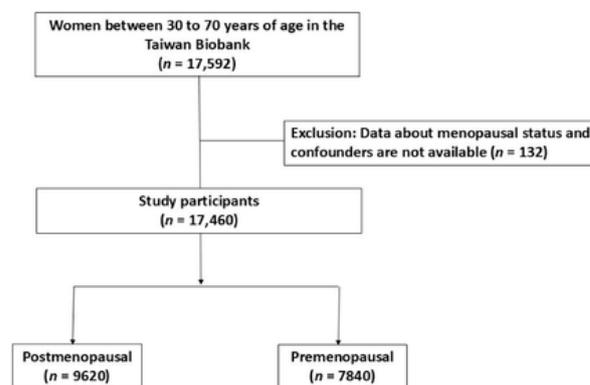


Figure 1

Flowchart of study population

DISCUSIÓN

En este estudio, demostramos que las mujeres posmenopáusicas estaban significativamente asociadas con la UPP en comparación con las mujeres premenopáusicas, en particular aquellas que se sometieron a una menopausia quirúrgica. Además, descubrimos que en las mujeres con menopausia natural, la terapia hormonal posmenopáusica estaba asociada con una mayor tasa de UPP.

Nuestro hallazgo de que la menopausia se asoció con la úlcera péptica sugiere que la relación entre la menopausia y la úlcera péptica es multifacética, e involucra fluctuaciones hormonales, cambios en la respuesta inmune y potencialmente incluso alteraciones en la función gastrointestinal (29). En general, se piensa que las mujeres posmenopáusicas son más propensas a desarrollar úlceras pépticas, posiblemente debido a los cambios dramáticos en los niveles hormonales durante esta etapa de la vida (26). Por ejemplo, Kim planteó la hipótesis de que la hormona sexual femenina estrógeno aumenta la expresión de proteínas de unión estrecha, sellando el espacio entre las células, reduciendo la permeabilidad de la mucosa y estimulando la excreción de iones de bicarbonato en la mucosa duodenal (30). Se cree que estos mecanismos mejoran la defensa de la mucosa contra entornos ácidos en el estómago y el

duodeno, previniendo así la formación de úlceras. En ausencia de estrógeno, particularmente después de la menopausia, este mecanismo protector puede debilitarse, lo que lleva a una mayor susceptibilidad a las úlceras. Además, se ha demostrado que las mujeres mayores tienen un mayor riesgo de sufrir lesiones en las mucosas, posiblemente como consecuencia de alteraciones hormonales inducidas por la menopausia, incluidos niveles reducidos de estrógeno y progesterona. (31,32). Esto es particularmente relevante porque el envejecimiento es un factor de riesgo conocido para las enfermedades gastrointestinales, y la menopausia puede exacerbar este riesgo debido a los cambios hormonales significativos que ocurren.

La inmunosenescencia, definida como el debilitamiento gradual del sistema inmunológico con la edad, también se ha visto implicada en esta mayor susceptibilidad (33,34). Varios estudios han demostrado que los principales efectos del estradiol están mediados por dos receptores, a saber, los receptores de estrógeno alfa y beta, ambos expresados en una variedad de tipos de células, incluidas las células inmunes, las células epiteliales y las células musculares (33,35,36). Estos receptores ayudan a regular las respuestas inmunes, y la disminución de estrógeno durante la menopausia puede perjudicar su función, lo que lleva a una defensa inmune reducida contra patógenos gastrointestinales y una mayor vulnerabilidad de las mucosas (37,38). Además, se ha demostrado que el estrógeno regula muchas facetas de la respuesta inmune, como la diferenciación de células inmunes, la producción de citocinas, la regulación de la movilización de iones de calcio y la liberación de la óxido nítrico sintasa inducible en los leucocitos (39,40). Se cree que estos efectos inmunomoduladores del estrógeno ayudan a proteger contra el daño de la mucosa en el tracto gastrointestinal, y su pérdida puede contribuir a las tasas más altas de úlcera péptica observadas en mujeres posmenopáusicas. Además, estudios previos también han demostrado que los pacientes con síntomas persistentes de úlceras a menudo tienen una alta tasa de anomalías gastrointestinales, como hiperémesis y recurrencia de úlceras después del parto, particularmente dentro de los primeros 6 meses (10). Este hallazgo es intrigante porque sugiere una conexión entre los niveles de hormonas reproductivas y la salud gastrointestinal, lo que respalda la hipótesis de que las fluctuaciones hormonales, particularmente las que involucran estrógeno y progesterona, pueden

desempeñar un papel importante en la patogénesis y la curación de las úlceras. Además, Grossman informó que el 88,2% de los casos se asociaron con la remisión de los síntomas de la úlcera durante el embarazo, lo que sugiere que los cambios hormonales pueden influir en la salud gastrointestinal.

Riesgo de úlcera péptica y recurrencia (8,32). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que las hormonas, en particular el estrógeno y la progesterona, desempeñan un papel en la patogénesis y la curación de las úlceras.

Otro hallazgo interesante de este estudio es que las mujeres que se sometieron a una menopausia quirúrgica tenían 1,38 veces más probabilidades de desarrollar UPP en comparación con las mujeres premenopáusicas. Pillay y Manyonda informaron que la menopausia quirúrgica (menopausia iatrogénica) ocurre cuando se extirpan ambos ovarios antes de que la función ovárica se "apague" naturalmente, y que esto podría causar una insuficiencia ovárica prematura que conduce a la menopausia en mujeres antes de los 40 años (41). Esto puede conducir a una reducción repentina y dramática en la producción de esteroides sexuales ováricos, particularmente estrógeno y progesterona (42). La menopausia natural comienza de 4 a 6 años antes del cese de la menstruación, y las mujeres de mediana edad experimentan un cambio progresivo en la actividad ovárica y un deterioro fisiológico de la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovárico asociado con niveles hormonales fluctuantes (43). Esto indica que la pérdida abrupta de hormonas ováricas debido a la menopausia quirúrgica puede tener efectos de amplio alcance en varios sistemas fisiológicos, incluido el sistema gastrointestinal. Por ejemplo, la menopausia quirúrgica se ha asociado con síntomas menopáusicos más severos y prolongados, que incluyen cenizas calientes, cambios de humor y alteraciones del sueño, que pueden contribuir al estrés fisiológico general y potencialmente influir en la función gastrointestinal (44). Esto puede influir aún más en otros sistemas como el cardiovascular, neurológico, óseo y del tejido conectivo, y afectar la calidad de vida debido a los síntomas vasomotores, el estado de ánimo, el sueño y la función sexual (45,46). Se sabe que el sistema gastrointestinal es muy sensible al estrés, y el estrés crónico se ha relacionado con un aumento de la secreción de ácido gástrico, una reducción del flujo sanguíneo de la mucosa y una alteración de la cicatrización de la mucosa, todo lo cual puede contribuir al desarrollo de úlceras pépticas. Algunos estudios han

demostrado cambios fisiológicos y conductuales inducidos por la menopausia quirúrgica en relación con los cambios compositivos vinculados al estradiol en la microbiota intestinal (29,47-49). Sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales la deficiencia de estrógeno y la terapia hormonal afectan la comunidad microbiana intestinal aún no se comprenden bien (47). Hasta la fecha, ninguna evidencia directa sólida ha vinculado la menopausia quirúrgica específicamente con la UPP.

En este estudio, también descubrimos que la terapia hormonal posmenopáusica en mujeres con menopausia natural se asoció con una mayor tasa de UPP. Estudios anteriores han informado asociaciones entre la terapia hormonal posmenopáusica y mayores tasas de enfermedad por reflujo gastroesofágico y PUD (31,50). Además, la terapia hormonal posmenopáusica también se ha asociado con otras enfermedades gastrointestinales como cáncer de esófago, cáncer gástrico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable y cáncer de colon (51-53). Close et al. informaron que la relación entre la terapia hormonal y las afecciones gastrointestinales parece ser multifactorial (50), involucrando tanto los efectos directos de las hormonas en el tracto gastrointestinal como sus efectos sistémicos en el metabolismo, la función inmune y las respuestas inflamatorias. Coquoz et al. realizaron una revisión exhaustiva de la literatura y encontraron que la progesterona tenía efectos dependientes de la dosis y del sexo en el vaciamiento gástrico, y que ralentizaba la motilidad gastrointestinal (54). Esta motilidad reducida puede conducir a un vaciamiento gástrico retardado, que se sabe que contribuye a los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y también puede aumentar el riesgo de formación de úlcera péptica al prolongar la exposición de la mucosa gástrica a contenidos ácidos. Además de sus efectos sobre la motilidad gastrointestinal, los efectos de la terapia de reemplazo hormonal pueden variar según el régimen utilizado, y las complicaciones asociadas con la terapia de reemplazo hormonal pueden depender de las hormonas específicas administradas, su dosis y la duración de la terapia (10,19). Por ejemplo, estudios en diferentes especies animales y humanos han sugerido que las hormonas sexuales influyen en la secreción de ácido gástrico y contribuyen a la integridad de la mucosa oral y gastroduodenal (32,54). Varios estudios investigaron ratas hembras con ovarios intactos o extirpados (ovariectomía) (22,36), y se

determinó la secreción de ácido gástrico en ratas con úlceras gástricas equipadas con estría gástrica crónica. Los resultados mostraron que el tratamiento con progesterona aceleró significativamente la curación de las úlceras y aumentó el ujo sanguíneo gástrico en los márgenes de estas úlceras, enfatizando que las hormonas sexuales tuvieron efectos opuestos en la curación de úlceras preexistentes en el estómago (1,22). Nuestro estudio demostró que la terapia hormonal posmenopáusica se asoció con una mayor tasa de úlceras pépticas, lo que es contrario a los efectos protectores esperados de la terapia de reemplazo hormonal (55,56), ya que muchos estudios previos han sugerido que dicha terapia debería mitigar los problemas gastrointestinales. Los hallazgos contradictorios sugieren que puede haber interacciones más complejas entre la terapia de reemplazo hormonal y la salud gastrointestinal de lo que se pensaba anteriormente (22,25). Por lo tanto, todavía no hay una explicación clara de cómo la menopausia aumenta el riesgo de desarrollar úlceras pépticas o retrasa el proceso de curación en mujeres con úlceras preexistentes.

Este estudio es la investigación poblacional más grande para investigar las asociaciones entre el estado menopáusico, el tipo de menopausia (quirúrgica o natural) y la terapia hormonal posmenopáusica con el riesgo de UPP en mujeres taiwanesas. Este amplio conjunto de datos ofrece información valiosa sobre el vínculo potencial entre la menopausia y la salud gastrointestinal en las mujeres, lo que proporciona evidencia para estudios adicionales sobre el tema. Sin embargo, también existen varias limitaciones. En primer lugar, este fue un estudio transversal y no evaluamos la duración de la UPP. Por lo tanto, no pudimos evaluar las relaciones causales entre estos factores con la UPP. Se justifican estudios longitudinales adicionales para investigar el riesgo de UPP incidente. En segundo lugar, la presencia de UPP se obtuvo a través de cuestionarios sin verificación endoscópica, y no se pudo determinar el tipo y la gravedad de la UPP. Sin embargo, un estudio previo en Taiwán que utilizó registros de reclamaciones informó una concordancia moderada entre dichos datos y la enfermedad renal autoinformada (57). Finalmente, los participantes en el TWB son de etnia china, lo que puede limitar la aplicación más amplia de nuestros hallazgos a otros grupos.

En conclusión, el estudio encontró que la menopausia estaba significativamente asociada con la úlcera péptica.

Además, la menopausia quirúrgica (en comparación con la premenopausia) se asoció con un riesgo 1,38 veces mayor de úlcera péptica, y que la terapia hormonal posmenopáusica en mujeres con menopausia natural se asoció con un riesgo 1,37 veces mayor de úlcera péptica. Este estudio es la investigación basada en la población más grande para explorar las asociaciones entre el estado menopáusico y la terapia hormonal con la úlcera péptica en mujeres taiwanesas. Las investigaciones futuras deberían tratar de identificar los mecanismos y las posibles intervenciones para reducir la susceptibilidad a las úlceras pépticas en mujeres menopáusicas.

DECLARACIONES

Aprobación ética

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación de la Junta de Revisión Institucional del Hospital Universitario Médico de Kaohsiung (KMUHIRBE(I)-20210058), y el TWB recibió la aprobación del IRB en Investigación en Ciencias Biomédicas, Academia Sinica, Taiwán y el Consejo de Ética y Gobernanza del TWB.

Consentimiento para participar

No aplicable

Consentimiento para publicar

No aplicable

Contribuciones de los autores

Conceptualización, metodología, validación, análisis formal, redacción, revisión y edición, y supervisión: K-CC, J-HG, C-HK y S-CC. Software e investigación: J-HG, C-HK y S-CC.

Recursos, administración del proyecto y obtención de fondos: S-CC. Curación de datos: K-CC, C-YK, W-LT, Y-JW, J-HG, C-HK y S-CC. Redacción y preparación del borrador original: K-CC y S-CC. Visualización: J-HG, C-HK y SCC. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

Financiación

sin financiación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún interés financiero en competencia conocido.

Disponibilidad de datos y materiales

Los datos que sustentan este estudio proceden del Biobanco de Taiwán. Debido a las restricciones impuestas a los datos por la Ley de Protección de la Información Personal de Taiwán, el conjunto mínimo de datos no se puede poner a disposición del público. Los datos pueden estar disponibles a pedido de los investigadores interesados. Envíe las solicitudes de datos a: Szu-Chia Chen, PhD, MD. División de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Medicina de Kaohsiung, Universidad Médica de Kaohsiung.

“gigante transnacional” (79) y calificando de “vergonzosa” la conducta de los partidarios de permanecer en la UE (80).

Sea como fuere, en la era del Covid, los “expertos en desinformación”, con pocas credenciales en cualquier campo sustantivo, están dirigiendo talleres para capacitar a los profesionales y al público sobre cómo identificar y combatir la “desinformación”, mientras que los gobiernos les remuneran generosamente por sus servicios (81,82). Así, un destacado académico canadiense, Timothy Caulfield, licenciado en Derecho y titular de la Cátedra de Investigación de Canadá en Derecho y Políticas de Salud, fue investido recientemente con la prestigiosa Orden de Canadá por su trabajo en la “lucha contra la desinformación” (83). Al responder a las críticas sobre su ataque a la afirmación del cardiólogo británico Aseem Malhotra de que el público debería hacer preguntas sobre la vacunación contra el Covid dados sus efectos adversos documentados, Caulfield tuiteó a sus miles de seguidores que “¡Hacer preguntas [es] clave para una buena ciencia! Pero "simplemente hacer preguntas" (también conocido como JAQing off) es una estrategia de #desinformación [cuyo objetivo real es] "crear dudas y ruido" (84). Al parecer, según este “experto en desinformación”, no se necesita ningún conocimiento del sistema cardiovascular para dictar qué preguntas sobre el tema son legítimas, ya que el único criterio es que las personas e instituciones “de pensamiento correcto” las aprueben. La ciencia se tambalea cuando quienes desafían las narrativas oficiales son atacados, censurados, cancelados y, si resulta que son médicos en ejercicio, amenazados con la pérdida o privación de su licencia de ejercicio si desafían la línea del partido (85).

El carácter orwelliano de la noción de “desinformación” quedó plasmado de forma convincente en la experiencia de la directora médica de salud de la región de Vancouver Coastal Health, la región sanitaria más grande de Columbia Británica, la Dra. Patricia Daly. El 15 de mayo de 2023, una nueva organización de Columbia Británica, *Protect our Province*, escribió una carta y, junto con otros firmantes de la UBC y otras universidades, pidió la dimisión de Daly, acusándola de difundir “desinformación” (86). Supuestamente, la Dra. Daly había afirmado que los jóvenes sanos tenían un riesgo muy bajo de sufrir malos resultados en el caso de la COVID-19, que en esta fase la vacunación masiva ofrecía beneficios limitados y que la mayoría de los casos

actuales de COVID-19 no eran peores que un resfriado, todas ellas afirmaciones fácilmente verificables. Además, para apoyar algunas de sus opiniones, la Dra. Daly había cometido el pecado capital de citar una revisión de las Colaboraciones Cochrane (considerada el “patrón oro” en la literatura médica especializada) sobre el enmascaramiento de lo que sus acusadores presumiblemente consideraban “desinformación” (87). Para estos cruzados, las afirmaciones que contradecían sus creencias sobre la necesidad de seguir tomando precauciones (incluso si estaban respaldadas por Cochrane) equivalían a una herejía.

4. DISCUSIÓN

Nuestras investigaciones y análisis indican que, en la era de la COVID-19, la academia se ha unido a otras instituciones sociales importantes para desestimar, suprimir, estigmatizar y demonizar activamente cualquier oposición a la política oficial de la COVID-19, alineándose con medidas de salud pública innecesarias, ineficaces, coercitivas y potencialmente ilegales (e incluso superándolas). Ha enmarcado la política oficial como la única opción científicamente informada y moralmente aceptable (pese a su falta de base científica y su dudosa moralidad), limitando las oportunidades de intercambio abierto y debate civil, fabricando el pseudoproblema de la “reticencia a las vacunas” y apoyándose en pruebas unilaterales, supuestamente científicas, la mayoría de las veces falsas o engañosas, y en el pseudocampo de los “estudios de desinformación”, cuyo único propósito parece ser suprimir la disidencia del establishment. Esta patologización de la disidencia, que continúa hasta el día de hoy, nos parece muy preocupante. De hecho, es la marca de los regímenes totalitarios más que de una institución que pretende representar lo mejor de las sociedades democráticas.

Pero si este es el caso, entonces tal vez no sea sorprendente que, en el curso de la imposición de políticas de salud pública a sus miembros, la academia también haya restado importancia o ignorado principios bioéticos críticos, como los derechos fundamentales de autonomía corporal y consentimiento informado consagrados en documentos históricos (88-90). Estos cursos de acción solo pueden socavar la transparencia y la confiabilidad del propio proceso de formulación de políticas de la academia, e incluso más allá. Como ha revelado nuestra investigación, los estudiantes que no

BIBLIOGRAFÍA

1. Woolf, A. y Rose, R. en StatPearls (StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC., 2024).
2. Kavitt, RT, Lipowska, AM, Anyane-Yeboa, A. y Gralnek, IM Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica. *Am J Med* 132 , 447-456, doi:10.1016/j.amjmed.2018.12.009 (2019).
3. Kuo, CF et al. Cómo la enfermedad de úlcera péptica podría potencialmente conducir a los efectos debilitantes y de por vida del síndrome de fatiga crónica: una perspectiva. *Sci Rep* 11 , 7520, doi:10.1038/s41598-021-87018-z (2021).
4. Jian, C. et al. Aumento de la tasa de hospitalización por úlcera péptica grave en urgencias por enfermedades digestivas después de la pandemia. *Medicine (Baltimore)* 101 , e31716, doi:10.1097/md.00000000000031716 (2022).
5. Bailey, JM Afecciones gastrointestinales: enfermedad ulcerosa péptica. *FP Essent* 540 , 16-23 (2024). Ramakrishnan, K. y Salinas, RC Enfermedad de úlcera péptica. *Médico de familia*. 76 , 1005-1012 (2007).
6. Lanas, A. y Chan, FKL Enfermedad ulcerosa péptica. *Lancet* 390 , 613-624, doi:10.1016/s01406736(16)32404-7 (2017).
7. Wu, CY et al. Un estudio de cohorte poblacional a nivel nacional muestra una reducción de la hospitalización por enfermedad de úlcera péptica asociada con la erradicación de *H. pylori* y el uso de inhibidores de la bomba de protones. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7 , 427-431, doi:10.1016/j.cgh.2008.12.029 (2009).
9. Wang, FW et al. Prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad ulcerosa péptica asintomática en Taiwán. *World J Gastroenterol* 17 , 1199-1203, doi:10.3748/wjg.v17.i9.1199 (2011).
10. Greendale, GA, Lee, NP y Arriola, ER La menopausia. *Lancet* 353 , 571-580, doi:10.1016/s01406736(98)05352-5 (1999).
11. Behrman, S. y Crockett, C. Enfermedad mental grave y perimenopausia. *BJPsych Bull* , 1-7, doi:10.1192/bjb.2023.89 (2023).
12. Brinton, RD, Yao, J., Yin, F., Mack, WJ y Cadenas, E. La perimenopausia como estado de transición neurológica. *Nat Rev Endocrinol* 11 , 393-405, doi:10.1038/nrendo.2015.82 (2015).
13. Delamater, L. y Santoro, N. Manejo de la perimenopausia. *Clin Obstet Gynecol* 61 , 419-432, doi:10.1097/grf.0000000000000389 (2018).
14. Lee, E. et al. Síntomas vasomotores de la menopausia, disfunción autonómica y enfermedad cardiovascular. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 323 , H1270-h1280, doi:10.1152/ajpheart.00477.2022 (2022).
15. Marlatt, KL et al. Composición corporal y salud cardiometabólica durante la transición a la menopausia. *Obesidad (Silver Spring)* 30 , 14-27, doi:10.1002/oby.23289 (2022).
16. Mosconi, L. et al. La menopausia afecta la estructura, la conectividad, el metabolismo energético y la deposición de beta amiloide del cerebro humano. *Sci Rep* 11 , 10867, doi:10.1038/s41598-021-90084-y (2021).
17. Opoku, AA, Abushama, M. y Konje, JC Obesidad y menopausia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 88 , 102348, doi:10.1016/j.bpobgyn.2023.102348 (2023).
18. Verdonk, P., Bendien, E. y Appelman, Y. Menopausia y trabajo: una revisión narrativa de la literatura sobre la menopausia, el trabajo y la salud. *Trabajo* 72 , 483-496, doi:10.3233/wor-205214 (2022).
19. Takahashi, TA y Johnson, KM Menopausia. *Clínica Médica del Norte de América* 99 , 521-534, doi:10.1016/j.mcna.2015.01.006 (2015).
20. Narayanan, M., Reddy, KM y Marsicano, E. Enfermedad de úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. *Mi médico* 115 , 219-224 (2018).
21. Clark, DH Úlcera péptica en mujeres. *Br Med J* 1 , 1254-1257, doi:10.1136/bmj.1.4822.1254 (1953).
22. Machowska, A. et al. El papel de las hormonas sexuales femeninas y masculinas en el proceso de curación de úlceras linguales y gástricas preexistentes. *J Physiol Pharmacol* 55 Supl 2 , 91-104 (2004).
23. Kim, YS et al. Un estudio de cohorte a nivel nacional muestra un cambio dependiente del sexo en la tendencia de la incidencia de sangrado por úlcera péptica en Corea entre 2006 y 2015. *Intestino Hígado* 15 , 537-545, doi:10.5009/gnl20079 (2021).
24. Duo, B. et al. Regulación estrogénica de la secreción de bicarbonato duodenal y protección específica del sexo del duodeno humano. *Gastroenterología* 141 , 854-863, doi:10.1053/j.gastro.2011.05.044 (2011).

25. Wu, HC et al. Prevalencia de úlcera péptica en pacientes dispépticos e influencia de la edad, el sexo y la infección por *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 53 , 2650-2656, doi:10.1007/s10620-007-0177-7 (2008).
26. Fu, Y. et al. Edad menopáusica y enfermedades crónicas en mujeres mayores: un estudio transversal en el noreste de China. *Int J Environ Res Public Health* 13 , doi:10.3390/ijerph13100936 (2016).
27. Fan, CT, Hung, TH y Yeh, CK Regulación de los biobancos en Taiwán. *J Law Med Ethics* 43 , 816-826, doi:10.1111/jlme.12322 (2015).
28. Levey, AS et al. Un método más preciso para estimar la tasa de filtración glomerular a partir de la creatinina sérica: una nueva ecuación de predicción. Grupo de estudio de modificación de la dieta en la enfermedad renal. *Ann Intern Med* 130 , 461-470, doi:10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002 (1999).
29. Amalia, R. et al. Prevalencia, etiología y tratamiento de las úlceras y perforaciones gastroduodenales: Una revisión sistemática. *J Clin Med* 13 , doi:10.3390/jcm13041063 (2024).
30. Kim, N. en *Medicina sexual/específica de género en las enfermedades gastrointestinales* (ed. Nayoung Kim) 131-151 (Springer Nature Singapore, 2022).
31. Grishina, I., Fenton, A. y Sankaran-Walters, S. Diferencias de género, envejecimiento y estado hormonal en la lesión y reparación de la mucosa . 5 , 160-169, doi:10.14336/ad.2014.0500160 (2014).
32. Grossman, C. Posibles mecanismos subyacentes del dimorfismo sexual en la respuesta inmunitaria: hechos e hipótesis. *J Steroid Biochem* 34 , 241-251, doi:10.1016/0022-4731(89)90088-5 (1989).
33. Bird, MD, Karavitis, J. y Kovacs, EJ Diferencias sexuales y modulación de la respuesta inmunitaria celular por estrógenos después de una lesión. *Cell Immunol* 252 , 57-67, doi:10.1016/j.cellimm.2007.09.007 (2008).
34. Gomez, CR, Plackett, TP y Kovacs, EJ Envejecimiento y estrógeno: modulación de las respuestas inflamatorias después de una lesión. *Exp Gerontol* 42 , 451-456, doi:10.1016/j.exger.2006.11.013 (2007).
35. Buchanan, DL et al. Función de los receptores de estrógeno estromales y epiteliales en la proliferación, estratificación y cornificación del epitelio vaginal. *Endocrinología* 139 , 4345-4352, doi:10.1210/endo.139.10.6241 (1998).
36. Velders, M., Schleipen, B., Fritzeimer, KH, Zierau, O. & Diel, P. La activación selectiva del receptor β de estrógeno estimula el crecimiento y la regeneración del músculo esquelético. *faseb j* 26 , 1909-1920, doi:10.1096/fj.11-194779 (2012).
37. Angele, MK, Schwacha, MG, Ayala, A. y Chaudry, IH Efecto del género y las hormonas sexuales en las respuestas inmunitarias después del shock . 14 , 81-90, doi:10.1097/00024382-200014020-00001 (2000).
38. Kovacs, EJ, Plackett, TP y Witte, PL Reemplazo de estrógeno, envejecimiento e inmunidad celular después de una lesión. *J Leukoc Biol* 76 , 36-41, doi:10.1189/jlb.1103538 (2004).
39. Hildebrand, F. et al. ¿Los efectos protectores del 17 beta-estradiol sobre los macrófagos y esplenocitos esplénicos después de un traumatismo hemorrágico están mediados por el receptor de estrógeno (ER) alfa o beta? *J Leukoc Biol* 79 , 1173-1180, doi:10.1189/jlb.0106029 (2006).
40. Kovacs, S. y Carreras, E. Regulación de la diferenciación y función de las células dendríticas por ligandos del receptor de estrógeno. *Cell Immunol* 252 , 81-90, doi:10.1016/j.cellimm.2007.10.008 (2008).
41. O, CP y Manyonda, I. La menopausia quirúrgica. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 81 , 111-118, doi:10.1016/j.bpobgyn.2022.03.001 (2022).
42. Kurt, D. et al. Efecto de la ovariectomía y la administración de hormonas sexuales femeninas sobre la ulceración gástrica inducida por el frío y la inmovilización. *Saudi Med J* 28 , 1021-1027 (2007).
43. Gava, G. et al. Cognición, estado de ánimo y sueño en la transición menopáusica: el papel de la terapia hormonal para la menopausia. *Medicina (Kaunas)* 55 , doi:10.3390/medicina55100668 (2019).
44. Rodríguez, M. y Shoupe, D. Menopausia quirúrgica. *Endocrinol Metab Clin North Am* 44 , 531-542, doi:10.1016/j.ed.2015.05.003 (2015).
45. Kingsberg, SA, Larkin, LC y Liu, JH Efectos clínicos de la menopausia temprana o quirúrgica. *Obstet Gynecol* 135 , 853-868, doi:10.1097/aog.0000000000003729 (2020).
46. Stuursma, A., van Driel, CMG, Wessels, Nueva Jersey, de Bock, GH y Mourits, MJE Gravedad y duración de los síntomas menopáusicos después de una salpingooforectomía para reducir el riesgo. *Maturitas* 111 , 6976, doi:10.1016/j.maturitas.2018.01.012 (2018).

47. Zeibich, L. et al. La menopausia quirúrgica y la terapia con estrógenos modulan la microbiota intestinal, los marcadores de obesidad y la memoria espacial en ratas. *Front Cell Infect Microbiol* 11 , 702628, doi:10.3389/fcimb.2021.702628 (2021).
48. Kaliannan, K. et al. Las alteraciones del microbioma intestinal mediadas por estrógenos influyen en el dimorfismo sexual en el síndrome metabólico en ratones. *Microbioma* 6 , 205, doi:10.1186/s40168-018-0587-0 (2018).
49. O'Toole, PW y Jeffery, IB Microbiota intestinal y envejecimiento. *Ciencia* 350 , 1214-1215, doi:10.1126/science.aac8469 (2015).
50. Close, H., Mason, JM, Wilson, D. y Hungin, AP La terapia de reemplazo hormonal está asociada con la enfermedad por reflujo gastroesofágico: un estudio de cohorte retrospectivo. *BMC Gastroenterol* 12 , 56, doi:10.1186/1471-230x-12-56 (2012).
51. Chen, C. et al. El papel del estrógeno y de los receptores de estrógeno en las enfermedades gastrointestinales. *Oncol Lett* 18 , 5673-5680, doi:10.3892/ol.2019.10983 (2019).
52. Jacobson, BC, Moy, B., Colditz, GA y Fuchs, CS Uso de hormonas posmenopáusicas y síntomas de reflujo gastroesofágico. *Arch Intern Med* 168 , 1798-1804, doi:10.1001/archinte.168.16.1798 (2008).
53. Nilsson, M., Johnsen, R., Ye, W., Hveem, K. y Lagergren, J. La obesidad y el estrógeno como factores de riesgo de los síntomas del re ux gastroesofágico. *jama* 290 , 66-72, doi:10.1001/jama.290.1.66 (2003).
54. Coquoz, A., Regli, D. y Stute, P. Impacto de la progesterona en el tracto gastrointestinal: una revisión exhaustiva de la literatura. *Climaterio* 25 , 337-361, doi:10.1080/13697137.2022.2033203 (2022).
55. Vigneswaran, K. y Hamoda, H. Terapia de reemplazo hormonal: recomendaciones actuales. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 81 , 8-21, doi:10.1016/j.bpobgyn.2021.12.001 (2022).
56. Hodis, HN y Mack, WJ Terapia de reemplazo hormonal para la menopausia y reducción de la mortalidad por todas las causas y las enfermedades cardiovasculares: es cuestión de tiempo y de oportunidad. *Cancer J* 28 , 208-223, doi:10.1097/ppo.0000000000000591 (2022).
57. Wu, CS, Lai, MS, Gau, SS, Wang, SC y Tsai, HJ Concordancia entre los autoinformes de los pacientes y los datos de reclamaciones sobre diagnósticos clínicos, uso de medicamentos y utilización del sistema de salud en Taiwán. *PLoS One* 9 , e112257, doi:10.1371/journal.pone.0112257 (2014).