



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

**EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL EN MICRODOSIS SOBRE
LA SINTOMATOLOGÍA AGUDA Y ESTRÉS OXIDATIVO EN
MUJERES POSMENOPÁUSICAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

ROXANA DANIELA GARCIA CAMACHO

DIRECTOR:

DRA. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

ASESOR:

MC. MARIANO ZACARIAS FLORES



MÉXICO D.F., 26 AGOSTO 2013

Éste trabajo fue desarrollado en la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM con el apoyo de la Dirección General del Personal Académico a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con No. de registro IN-306111.

DEDICATORIAS

El presente trabajo se lo dedico a mi madre, por su franco regaño y sabio consejo, por el enorme impulso que en todo momento me dio la fuerza y la voluntad en mi misión por ser alguien en la vida, por la fe sin límites que tuvo en mí. A Juan Camacho por el apoyo incondicional en todo lo que me proponía y ayudar a levantarme a lo largo de mi vida, gracias por tus consejos y por creer siempre en mí. A mi familia Camacho por tantos buenos momentos compartidos y por el apoyo en los momentos más difíciles. A mis compañeros de la facultad por caminar conmigo este largo camino y hacer que la universidad fuera una etapa memorable en mi vida, en especial a Diana y a Delia por ser no sólo compañeras sino grandes amigas.

Los verdaderos amigos son la familia que nos permitimos elegir, por eso les agradezco a Ahtziri, Lili, Beto, Sergio, Federico, Ximena y Hugo por ser mi segunda familia y por estar siempre conmigo cuando más lo necesito. A Fer por crecer, aprender juntas y ser como mi hermana.

A Jesús, por todo su apoyo e impulso para seguir adelante y enseñarme que el amor se basa en el respeto y la confianza.

Después de algún tiempo aprendes que no importa lo que tienes, sino a quien tienes en la vida, por eso me siento afortunada al tenerlos a todos ustedes en mi vida y me siento orgullosa de haber sido parte de la Universidad Nacional Autónoma de México.

En memoria de Rosa Chávez⁺

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez por permitirme ser parte de este proyecto y a la QFB. Ixel Venecia y MC Mariano Zacarias Flores por su apoyo, enseñanzas y colaboración en este proyecto.

Se agradece su apoyo en este proyecto a:

Maestra Elsa Correa Muñoz para poder llevar a cabo las antropometrías.

A la M en C. Alicia Arronte en la evaluación de los cuestionarios.

Dra. Renata Patricia Saucedo Garcia del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI en la Cd de México por abrirnos las puertas de su laboratorio de Endocrinología para la realización del perfil hormonal.

A la Dra Angélica Arzola de industrias farmacéuticas SENOSIAN por la aportación del tratamiento para la realización de esta investigación.

A Dra Teresa Corona, Dra Raquel Retana por el tiempo brindado y sus valiosos comentarios que ayudaron a pulir esta tesis.

*“Cuando vayan mal las cosas
como a veces suelen ir,
cuando ofrezca tu camino
sólo cuevas que subir,
cuando tengas poco haber,
pero mucho que pagar,
y precisas sonreír
aun teniendo que llorar,
cuando ya el dolor te agobie
y no puedas ya sufrir,
descansar acaso debes
pero nunca desistir.*

*Tras las sombras de la dudas
ya plateadas ya sombrías,
puede bien surgir el triunfo
no el fracaso que temías,
y no es dable a tu ignorancia
figurarse cuan cercano
puede estar el bien que anhelas
y que juzgas tan lejano,
lucha pues, por más que en la brega
tengas que sufrir.
¡Cuando todo está peor
más debemos insistir!*

*Si en la lucha el destino te derriba,
si todo en tu camino es cuesta arriba,
si tu sonrisa es ansia satisfecha
si hay faena excesiva y vil cosecha,
si a tu caudal se contraponen diques,
date una tregua pero no claudiques.”*

Rudyard Kipling

ÍNDICE

i.	Resumen	1
1.	Introducción	2
2.	Marco teórico	
	2.1 Definición y características del climaterio	3
	2.1.1 Clasificación	3
	2.1.2 Síntomas asociados al climaterio	5
	2.2. Estrés oxidativo en la mujer climatérica	8
	2.2.1 Estrés oxidativo	8
	2.2.2 Antioxidantes	11
	2.3 Terapia hormonal	15
	2.3.1 Beneficios sobre la sintomatología	16
	2.3.2 Beneficios sobre el estrés oxidativo	17
3.	Planteamiento del problema	19
4.	Hipótesis	20
5.	Objetivo	21
6.	Material y métodos	22
7.	Resultados	36
8.	Discusión de resultados	45
9.	Conclusiones	51
10.	Propuestas	52
11.	Referencias	53
12.	Anexos	58

ABREVIATURAS

ABTS	2,2'-azido-di-etilbenzotiazolin sulfanato
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIS	Athens Insomnia Scale
BH	Biometría hemática
BHT	Butiril-hidroxitolueno
CAT	Catalasa
Cu/Zn-SOD	Superóxido dismutasa asociado a un cobre y un zinc
EC	Estrógeno conjugado
ECSOD	Superóxido dismutasa extracelular
EDTA	Etilendiaminotetraacético
EOx	Estrés oxidativo
EROs	Especies reactivas de oxígeno
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
GPx	Glutación peroxidasa
GSH	Glutación reducido
GSSG	Glutación oxidado
INT	p-iodonitrotetrazolio
LH	Hormona Luteinizante
LIPO	Lipoperóxidos
MDA	Malondialdehído

MnSOD	Superóxido dismutasa que une Manganese a su centro catalítico
MPA	Medroxiprogesterona
MRS	Menopause Rating Scale
NADPH	Nicotinamida adenin dinucleotido fosfato en su forma reducida
NADP ⁺	Nicotinamida adenin dinucleotido fosfato en su forma oxidada
NETA	Acetato de noretisterona
QS	Química sanguínea
RL	Radicales libres
SOD	Superóxido dismutasa
TAS	Capacidad antioxidante total
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico
TE	Terapia hormonal sólo con estrógeno
TEP	Terapia hormonal estrógeno con progesterona
TH	Terapia hormonal
TMP	1,1,3,3-tetrametoxipropeno
XOD	Xantina oxidasa

i. RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto de la terapia hormonal en microdosis vía oral sobre el estrés oxidativo y sintomatología aguda en la posmenopausia.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio experimental, prolectivo, longitudinal y comparativo en 118 mujeres de 40 a 59 años sanas en etapa de climaterio sanas de la Ciudad de México. Se conformaron 3 grupos de estudio: a) 39 premenopáusicas; b) 41 posmenopáusicas con tratamiento hormonal en microdosis vía oral de 0.3 mg de estrógenos conjugados (EC) todos los días y 5 mg medroxiprogesterona (MPA) durante los 10 últimos días del 6to mes; c) 38 posmenopáusicas que recibieron placebo en el mismo esquema anterior. Se hicieron las siguientes mediciones al inicio, a los 3 y 6 meses de tratamiento: lipoperóxidos plasmáticos, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y antioxidantes totales y contestaron los cuestionarios Escala de Calificación de Menopausia (MRS) y Escala Atenas de Insomnio (AIS).

Resultados: Se encontró que los dos grupos de posmenopáusicas tenían niveles más altos de lipoperóxidos comparados con las premenopáusicas (0.355 ± 0.01 , 0.349 ± 0.01 vs 0.303 ± 0.01 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.005$), así como mayor sintomatología severa (puntuación 18.24 ± 9.87 , 19.16 ± 8.6 vs. 13.81 ± 8.64 , $p < 0.05$). Después de 6 meses se observó que en las posmenopáusicas que recibieron microdosis hubo una disminución significativa en los lipoperóxidos y un aumento en la actividad de superóxido dismutasa ($p < 0.05$); mientras que en los otros grupos no hay cambios. Estratificando por grupo y sintomatología, se observa que el efecto de la disminución de lipoperóxidos permanece en las mujeres con terapia de microdosis, independientemente de si tienen o no sintomatología severa.

Conclusiones: La terapia hormonal en microdosis disminuye los niveles de lipoperóxidos y estimula la actividad de superóxido dismutasa, reduciendo el estrés oxidativo. También aminora la sintomatología severa y los trastornos del sueño a partir de los 3 meses de tratamiento, con la ventaja de no presentar efectos adversos.

1. INTRODUCCIÓN

El climaterio es la etapa de la mujer donde pasa del estado de reproducción a la de no reproducción, ocurriendo la menopausia alrededor de los 51 años.

El estrés oxidativo (EOx) consiste en un desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo y la capacidad del sistema biológico de destoxificar rápidamente los radicales libres (RL) o reparar el daño resultante. Este proceso se ha relacionado con el envejecimiento biológico y diversos eventos patológicos crónicos degenerativos. En este sentido, el climaterio es una etapa inmersa en el proceso de envejecimiento, con marcados cambios después de la menopausia que están relacionados también con el EOx, como la sintomatología aguda, aparentemente como una consecuencia de la disminución de estrógenos.

Una alternativa para la disminución de los síntomas agudos y crónicos de la posmenopausia ha sido la terapia hormonal, pero se ha señalado que tiene varios efectos secundarios, por lo que se propone el uso de la mitad de la dosis denominado microdosis o dosis baja, la cual puede tener una razón de riesgo-beneficio más favorable que las dosis estándar. Los ensayos clínicos recientes han encontrado que a medida que las dosis de estrógeno oral y progesterona se reducen, los beneficios se mantienen disminuyendo al mismo tiempo los efectos secundarios, sin embargo no hay muchas descripciones sobre su efecto en el EOx.

Es por lo anterior que en el presente trabajo se pretende encontrar el efecto de la terapia hormonal en microdosis sobre el estrés oxidativo y la sintomatología aguda.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Definición y características del climaterio

El climaterio está considerado como el periodo de la vida en la mujer en el cual por muchos años se enfrenta a cambios somáticos como resultado de la deficiencia en la producción de estrógenos por el ovario. El mecanismo no está totalmente comprendido pero está relacionado con los ovarios que se van quedando sin folículos, de donde son producidos los óvulos; esto quiere decir que los ovarios tienen una cantidad máxima de folículos en la vida intrauterina, después de la cual comienza una reducción logarítmica hasta aproximadamente los 50 años cuando esta cantidad se termina. El climaterio se caracteriza inicialmente por la deficiente producción de progesterona y más adelante por el descenso en la producción de estrógenos y como respuesta compensatoria a la falta de retroalimentación positiva en la vía ovario-hipófisis hay una elevación simultánea de las gonadotropinas hipofisarias LH (hormona luteinizante) y FSH (folículo estimulante), pero a pesar del aumento del estímulo hacia el ovario, este ya no puede responder con la acción de producción hormonal.^{1,2}

La menopausia es considerada prematura cuando ocurre antes de la edad de 40 años y se presenta en el 1% de las mujeres. Una menopausia quirúrgica se produce cuando los ovarios funcionales se retiran, generalmente junto con una histerectomía (extirpación del útero).¹

2.1.1. Clasificación

El climaterio se clasifica en tres etapas diferentes en función a los cambios menstruales: premenopausia, menopausia y posmenopausia, cada etapa se caracteriza por un estado hormonal diferente, pero es complicada la separación entre cada uno de estos periodos ya que se presentan cambios hormonales dinámicos en un tiempo muy corto. A pesar de que existe un punto en el tiempo donde ocurre la última menstruación y que se designa como posmenopausia, la transición a este estado posmenopáusico no es abrupta.

a. Premenopausia o perimenopausia

La perimenopausia es un periodo de cambios en la función ovárica que precede la menstruación final, esta puede durar de 2 a 8 años. La perimenopausia comienza cuando el sistema neurohormonal que gobierna la ovulación comienza a perder la regularidad, sin mostrar evidencia o modificaciones en la duración del ciclo menstrual. La perimenopausia media a tardía es caracterizada por ciclos menstruales irregulares particularmente por ciclos cortos intermitentes con largos periodos entre cada menstruación.

Durante la perimenopausia, las concentraciones de la FSH pueden alcanzar los valores característicos de la posmenopausia pero regresan a las concentraciones premenopáusicas en los ciclos siguientes. Los gonadotropinas y los estrógenos también pueden estar altos durante la transición a la menopausia. Por lo cual las concentraciones de FSH no deben ser diagnósticas de menopausia en mujeres que presentan todavía menstruación.³

b. Menopausia

Se define como la fecha de última menstruación, la cual se confirma clínicamente por ausencia de sangrado uterino durante un periodo de 12 meses, todo este periodo se caracteriza por cambios hormonales donde FSH y LH se encuentran mayores a 50 mUI/L y el estradiol tiene concentraciones menores de 25 pg/mL, las cuales no son suficientes para estimular el endometrio uterino. Los síntomas clínicos se manifiestan con intensidad variable.

c. Posmenopausia

Es la etapa considerada después de los 12 meses de ausencia de la menstruación. Los cambios hormonales están representados por la FSH y LH elevados y concentraciones de estradiol muy bajas y en ocasiones indetectables, aquí se establece toda la sintomatología del climaterio de forma intensa.^{1,4}

2.1.2. Síntomas asociados al climaterio

Aunque el origen de los estrógenos es fundamentalmente ovárico y son determinantes en la función reproductiva de la mujer, ejercen múltiples efectos en la mayoría de los órganos y tejidos, por lo cual la disminución de estrógenos en la etapa de climaterio se vincula con diversa sintomatología, por su naturaleza puede clasificarse en síntomas físicos o psicológicos. Los síntomas físicos pueden ser bochornos, palpitaciones, dolores de cabeza, problemas genitourinarios, dolores musculares y en las articulaciones.^{5,6}

Los bochornos y la sudoración nocturna son los síntomas más comunes. Los mecanismos involucrados en la presencia de bochornos no han sido aclarados, pero se considera que se deben a una alteración en la función reguladora de la temperatura en el centro termorregulador en el hipotálamo⁵ debido a una baja dramática de estrógenos circulantes que también involucra a las catecolaminas encargadas de regular la temperatura y producción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).¹

Cuando se inicia el bochorno se observa sudoración en la piel de la frente, en forma de gotas, lo que indica una resistencia de la piel a los cambios vasculares. Cuando el bochorno termina, la paciente experimenta una sensación de frío por la pérdida de calor acelerada.¹ Se presentan en el 80% de las mujeres. Involucran episodios temporales pero recurrentes de rubor con una sensación de calor en la parte superior del cuerpo y la cara. Algunos se pueden tolerar fácilmente pero otros son molestos o embarazosos, y otros pueden ser hasta debilitantes.⁵

Los bochornos relacionados con la menopausia suelen seguir un patrón único en cada mujer. La mayoría de las mujeres los experimentan de 6 meses a 2 años, aunque algunos estudios sugieren que el período puede durar de 3 a 5 años, incluso en algunas mujeres, persisten durante 10 años o más, además se sabe que las mujeres de edad avanzada tienen bochornos ocasionales.⁵

Las palpitaciones pueden estar relacionadas con el aumento de la actividad simpática causada por la menopausia. Las razones de este síntoma son poco claras, pero se ha visto que el estradiol tiene un efecto significativo en parámetros electrofisiológicos, por lo cual se sugiere que juega un papel importante⁶

Durante la perimenopausia, cantidades bajas de estrógenos pueden causar que el tejido de la vulva y la vagina se vuelva más delgado, seco, y menos elástico o flexible, una condición conocida como atrofia vulvovaginal. La secreción vaginal disminuye, lo que provoca una mala lubricación. Niveles disminuidos de estrógenos provocan que aumente el pH vaginal, lo cual ocasiona que la vagina esté menos ácida. Los tejidos vulvovaginales secos, frágiles son susceptibles a daño, rompimiento y sangrado durante el coito.⁵

La reducción de niveles de estrógeno pueden causar adelgazamiento de la mucosa de la uretra (el tubo corto por donde pasa la orina desde la vejiga al exterior del cuerpo). Los músculos que rodean la pelvis también se pueden debilitar, un proceso conocido como "relajación pélvica." Como resultado se encuentran en mayor riesgo de incontinencia urinaria (pérdida involuntaria de orina).⁵

Después de la menopausia hay una reducción del grosor debida a la disminución de colágeno, el constituyente principal de la dermis, hay pérdida de elasticidad y la piel se vuelve seca. El 30% del colágeno de la piel se pierde en los primeros años de la menopausia.⁵

La disminución del metabolismo está asociada con el envejecimiento. La masa corporal magra disminuye con la edad, mientras que la grasa corporal se acumula durante la edad adulta.

El envejecimiento y estilo de vida parecen ser los principales culpables detrás de la ganancia de peso en las mujeres en la época de la menopausia. Las mujeres generalmente se vuelven menos activas físicamente cuando alcanzan los 40 años.

Aunque la menopausia puede no estar directamente asociada con el aumento de peso, varios estudios han demostrado que la perimenopausia, independiente de la edad, se asocia con aumento de la grasa en el abdomen, así como disminución de la masa corporal magra.⁵

Esto sugiere que la menopausia provoca en muchas mujeres de mediana edad el cambio de un cuerpo en forma de pera (caderas y muslos anchos, con más peso por debajo de la cintura) a un cuerpo con forma de manzana (cintura y vientre ancho, con más peso en la cintura). Sin embargo, se necesitan más estudios sobre el papel exacto de la menopausia en la composición corporal.⁵

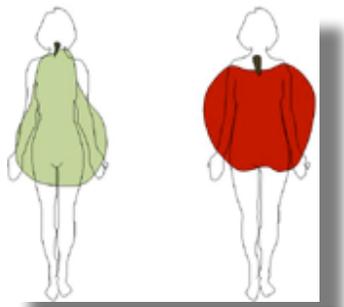


Figura 1. Cambio de cuerpo en la menopausia: forma de pera a forma de manzana Tomado de The North American Menopause Society, 2002.⁵

Los trastornos del sueño involucran cualquier trastorno que afecta, perturba o compromete el dormir, se han determinado muchos trastornos diferentes, entre los cuales se incluye el insomnio, el cual se define como la incapacidad de poder conciliar el sueño a la hora o momento que normalmente se esperaría, la mala calidad al dormir o la incapacidad de poder quedarse dormido.⁷

Hay evidencia en estudios transversales de que la menopausia se asocia con la presencia de problemas en el inicio y final del sueño, del despertar y de la reducción del número de horas del mismo. Esta sintomatología coincide con los sofocos o bochornos que ocurren más frecuentemente por las noches y se ha sido sugerido como el causante de ello^{5,8} sin embargo las causas aún son poco claras.⁷

2.2 Estrés oxidativo en la mujer climatérica

El climaterio es una etapa inmersa en el proceso de envejecimiento⁹. El envejecimiento es un proceso biológico complejo que ocurre a nivel tisular y orgánico. Denhan Harman en 1956 sugirió que la producción excesiva de radicales libres era la causa del proceso de envejecimiento¹⁰. El dogma central de esta teoría radica en que durante el metabolismo aerobio se producen especies reactivas de oxígeno que promueven reacciones que dañan macromoléculas. Este daño irreversible se acumula con el tiempo, lo que da como resultado una pérdida gradual de la capacidad funcional de la célula.¹¹

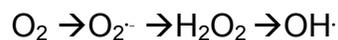
Se ha relacionado a la menopausia con el estrés oxidativo por el incremento de radicales libres lo cual se vincula a los síntomas neurovegetativos, al síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y cáncer, debido a la disminución de estrógenos.⁸

2.2.1 Estrés oxidativo

Se denomina estrés oxidativo al desequilibrio bioquímico que se genera cuando los sistemas antioxidantes no pueden contrarrestar la producción excesiva de radicales libres (RL) o especies oxidantes, las cuales provocan daño sobre biomoléculas como lípidos, ADN, carbohidratos y proteínas.¹²

Los RL son átomos o grupos de átomos que en su estructura atómica tienen un electrón desapareado en el orbital externo, lo que les da una gran inestabilidad, se representa colocando un punto sobre el mismo símbolo del átomo que contiene el electrón desapareado. Son altamente reactivos y tienen una vida media corta, por lo que actúan cerca del sitio en que se forman.^{12,13,14}

La mitocondria constituye la fuente principal de RL. La utilización del oxígeno molecular como último aceptor de electrones, se reduce de forma univalente, generando productos intermediarios más reactivos conocidos como especies reactivas de oxígeno (EROs).⁹



Los más importantes son: el radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo (HO^{\cdot}) y su precursor inmediato el peróxido de hidrógeno (H_2O_2).¹⁵

El radical hidroxilo (OH^{\cdot}) es el más reactivo y destructivo, puede ser producido por reducción directa del H_2O_2 por el $O_2^{\cdot-}$, por transferencia directa de un electrón del $O_2^{\cdot-}$ al H_2O_2 catalizada por metales (reacción de Fenton)¹¹. Entre los radicales secundarios u orgánicos están el radical peroxilo (ROO^{\cdot}), el hidroperóxido orgánico ($ROOH$) y los lípidos peroxidados. El $O_2^{\cdot-}$ puede además reaccionar con el óxido nítrico (NO^{\cdot}) y generar peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$).¹¹

Estas moléculas están involucradas en muchos procesos bioquímicos como mensajes intracelulares (en la diferenciación celular o desarrollo), apoptosis, inmunidad y defensa contra organismos.¹⁶ Sin embargo, un exceso puede dar lugar a reacciones secundarias útiles o nocivas con muchas sustancias presentes en el organismo. Son los productos finales de estas reacciones secundarias los que producirán los mayores efectos de citotoxicidad. La acumulación de RL produce alteraciones de la función celular y existen muchas enfermedades crónicas degenerativas que se han relacionado con el estrés oxidativo.^{16,17}

El daño celular producido por las EROs ocurre sobre diferentes macromoléculas como lípidos, proteínas y ADN. En la oxidación de los lípidos membranales es donde se produce el mayor daño en un proceso conocido como peroxidación lipídica.¹⁴

Los ácidos grasos poliinsaturados, que predominantemente se ubican en las membranas celulares, son particularmente susceptibles al ataque de los radicales libres. La oxidación de los lípidos membranales provoca alteraciones en la permeabilidad, o la pérdida de la integridad de la membrana plasmática y la de los organelos celulares.

Cuando los radicales hidroxilo se forman cerca de la membrana son capaces de extraer átomos de hidrógeno de los fosfolípidos que la componen, después de esta reacción aunque el hidroxilo original se ha inactivado, se forma un radical lipídico, el que después de un rearrreglo molecular (dieno conjugado), puede reaccionar con el oxígeno para originar el radical peroxilo (R-OO.), este puede reaccionar con otros ácidos grasos de la membrana, formando más radicales lipídicos, mientras él mismo se transforma en hidroperóxido (R-OOH).

En ausencia de iones metálicos los hidroperóxidos pueden acumularse en la membrana y con esto alterar su función, pueden transformarse en aldehídos, dentro de los que el más estudiado es el malondialdehído y que puede provocar daño a otras moléculas como el ADN.¹⁴ (Figura 2)

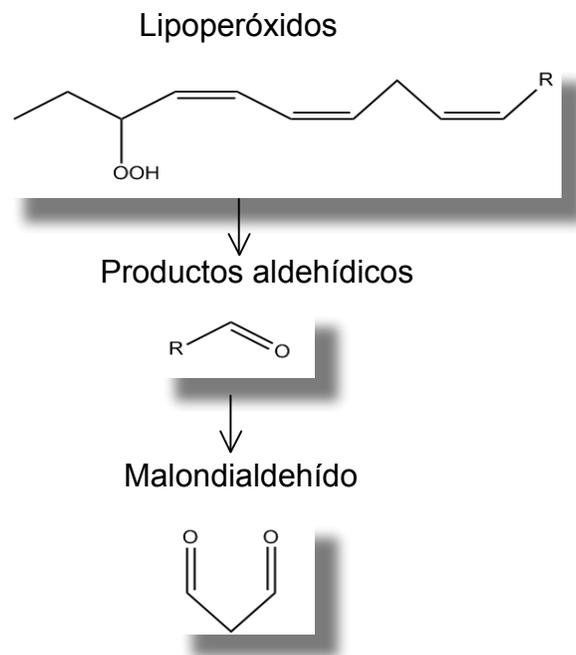


Figura 2. Productos de peroxidación lipídica. Modificado de Zwart, 1999 ⁴⁴

Para contrarrestar el efecto del estrés oxidativo los organismos aerobios poseen un sistema de defensa antioxidante que actúan sobre las EROs producidas como consecuencia de la respiración aerobia y la oxidación de sustratos.¹⁶

2.2.2 Antioxidantes

Un antioxidante es cualquier sustancia que retrase, prevenga o elimine el daño oxidativo de una molécula blanco. Por lo que los antioxidantes pueden actuar eliminando EROs, removiendo iones metálicos que puedan catalizar reacciones de oxidación y rompiendo cadenas en secuencias de iniciación oxidativa. Un organismo tiene 3 sistemas de defensa que pueden prevenir la toxicidad de las EROs:¹²

a. Proteínas atrapadoras de metales

Actúan transportando y almacenando iones metálicos, evitando la participación de estos metales en la formación de EROs. Los más importantes son: ferritina, transferrina, lactoferrina, ceruloplasmina y albúmina.

La albúmina está presente en concentraciones relativamente altas en varios fluidos, es la responsable de atrapar entre el 10 y el 50 % de radicales peroxilo que se generan en el plasma humano. Esta enzima se destruye al ejercer su acción antioxidante.¹²

b. Antioxidantes no enzimáticos:

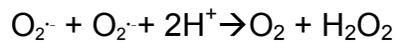
La gran mayoría de los antioxidantes no enzimáticos no son sintetizados por los humanos, por lo que es necesario consumirlos en la dieta, existe una gran variedad de este tipo de antioxidantes por lo que para su estudio se puede clasificar como vitaminas antioxidantes, antioxidantes endógenos, minerales, fitoquímicos y suplementos exógenos.¹²

c. Antioxidantes enzimáticos:

Varias enzimas son utilizadas para mantener el estado redox tras el estrés oxidativo, por lo tanto los cambios en la cantidad o actividad de estas enzimas es útil como marcador de estrés oxidativo.¹²

Sistemas encargados de remover el radical superóxido:

- *Superóxido dismutasa (SOD)* fue descubierta por McCord y Fridovich en 1968. Se conocen 3 isoformas las cuales tienen diferente cofactor y distribución, en citoplasma, matriz mitocondrial y en líquidos extracelulares.^{12,18} Es enzima eritrocitaria capaz de remover catalíticamente al radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) por medio de una reacción que genera peróxido de hidrógeno, mediante una reacción redox en la que actúa el ión metálico presente en la enzima¹⁸.



Sistemas encargados de remover el peróxido de hidrógeno:

- *Catalasa (CAT)*: es una enzima con cuatro subunidades proteicas, cada una con un grupo hemo unido a su sitio activo. Su actividad está localizada en los eritrocitos y en los peroxisomas, remueve el peróxido produciendo agua y oxígeno molecular.¹²



- *Glutación peroxidasa (GPx)*: es la enzima mitocondrial más estudiada, utiliza GSH (glutación reducido) para la reducción de H_2O_2 en H_2O . La regeneración del GSH a partir de GSSG (glutación oxidado) es catalizada por la glutación reductasa (GR). A diferencia de la catalasa la GPx no es específica, ya que además de destruir H_2O_2 , es capaz de reaccionar efectivamente con lípidos e hidroperóxidos orgánicos como hidroperóxido de cumeno, peróxidos de colesterol y ter-butil hidroperóxido¹³

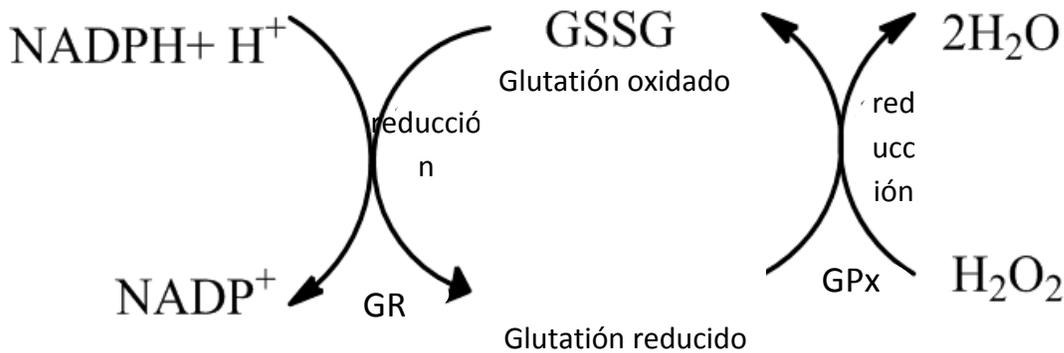


Figura 3. Reducción de hidroperóxidos en alcohol y agua por la glutatión peroxidasa. Tomado de Singh K, 2006.¹³

Capacidad antioxidante total: En el plasma se encuentran varias sustancias cuya función es prevenir o inhibir el daño oxidativo provocado por los RL, como el ácido úrico, la bilirrubina, los estrógenos y diversas vitaminas que pueden actuar como atraparoras de RL al ceder a éstos el electrón que les hace falta convirtiéndose a sí mismos en un radical menos dañino, se han denominado de manera global antioxidantes pero dado que son un grupo de moléculas y trabajan de forma sinérgica su determinación total en el plasma brinda mayor información que si se determinaran de forma separada cada una de las especies. Este conjunto de antioxidantes plasmáticos se han agrupado y se les ha asignado con varios nombres como poder antioxidante total, respuesta antioxidante total, actividad antioxidante total o capacidad antioxidante total.¹²

Los factores pro-oxidantes más estudiados relacionados con la aparición y complicación de enfermedades agudas y crónicas, son tabaquismo, alcoholismo, contaminación ambiental, radiación ultravioleta, horas de sueño, ejercicio físico extenuante, alimentación inadecuada, estrés psicológico y la edad (envejecimiento).¹¹

La *actividad antioxidante de los estrógenos* es atribuida al anillo fenólico de su estructura que cede el hidrogenión, por lo que actúan como antioxidantes secundarios porque donan electrones a las especies reactivas de oxígeno y éste se vuelve un radical libre menos dañino. Esta propiedad le posibilita al estrógeno intervenir en diferentes etapas de la oxidación lipídica.^{19,20}

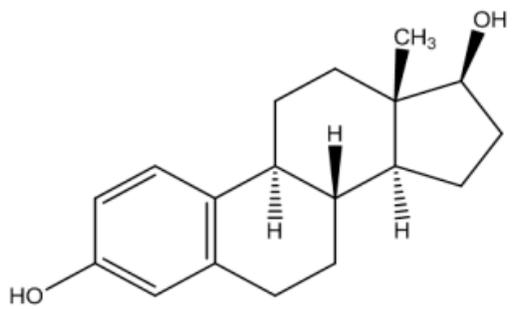


Figura 4. Estructura de 17-β estradiol. Tomado de Allinger, 1991.⁴⁵

En estudios con ratas ooforectomizadas, Strehlow y cols.²¹ evidenciaron que hubo una disminución de la SOD extracelular (ECSOD o SOD 3) y la SOD que une Manganese a su centro catalítico (MnSOD o SOD 2) debido al descenso de estrógenos y concluyó que el estradiol aumenta la actividad de MnSOD y de ECSOD sin afectar los niveles de la SOD asociada a un cobre y un zinc (Cu/Zn-SOD o SOD1)²² ni GPx. Signorelli y cols²³ demostraron que los niveles plasmáticos de especies reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS), un marcador de lipoperoxidación, estaban aumentados significativamente en la mujer posmenopáusica comparada con la no menopáusica y evidenció menor actividad del antioxidante GPx.

Unfer²⁴ evidenció que los niveles totales de SOD eran significativamente menores en posmenopáusicas que en premenopáusicas; sin embargo, no encontró diferencias significativas en los niveles de GPx.

Otros autores observaron que el grupo posmenopáusico tenía niveles de antioxidantes totales significativamente menores que el grupo premenopáusico, y lograron correlacionar la disminución de estrógenos con esta capacidad.¹⁹; por otro lado otros estudios no lograron mostrar diferencia significativa entre los niveles de estrés oxidativo de mujeres pre y posmenopáusicas.¹⁸

2.3 Terapia Hormonal

La terapia hormonal (TH) es un tratamiento que repone la carencia de hormonas (principalmente, estrógenos), tratando de contrarrestar los efectos de su deficiencia, y ha sido el tratamiento más utilizado para mejorar los síntomas agudos.²⁵ Pueden ser de 2 tipos:

TE: Terapia sólo de estrógenos (prescrita para mujeres histerectomizadas)

TEP: combinación de estrógeno más progesterona

La progesterona se encarga de los cambios glandulares en el endometrio en los ciclos menstruales, los cuales permitirán el desprendimiento endometrial con la aparente presencia de sangrado catameneal (menstruación) efecto ejercido por la contraposición del efecto estrogénico¹, de tal manera que la indicación primaria en la menopausia para el uso de progesterona es evitar el aumento del riesgo de cáncer de endometrio cuando se utiliza TE sistémica. Todas las mujeres con útero intacto que usan TE sistémica se les debe también prescribir la progesterona adecuada. A las mujeres posmenopáusicas sin útero no se les debe prescribir una progesterona en la TE sistémica. La progesterona no está indicada cuando la TE se administra localmente a dosis bajas para tratar la atrofia vaginal ^{4, 27,28}

Antes de la indicación de TH, se debe realizar una evaluación del estado general de salud, descartar las contraindicaciones (cáncer de mama, hiperplasia endometrial o hepatopatías), y discutir los posibles beneficios y riesgos con cada mujer.²⁸

La FDA ha indicado la necesidad de determinar la dosis más baja de un medicamento que es terapéuticamente eficaz con puntos finales estadísticamente diferentes del placebo. Al comparar a las mujeres que usan dosis estándar, las mujeres que usan dosis bajas de estrógenos y progesterona tienen menor posibilidad de presentar efectos no deseados, como sangrado vaginal, hiperplasia endometrial o dolor en las mamas²⁶. Existe mucha suspensión de la TH con la dosis estándar debido a los efectos no deseados, por lo que se puede mejorar la continuación de la TH si se dan dosis menores (cuadro 1).^{26, 28} Cuando se usa media dosis de estrógeno, se puede disminuir la dosis de progesterona diaria o se puede usar la dosis estándar pero con menos frecuencia.²⁶

Cuadro1. Diferentes formulaciones y dosis para tratamiento de sintomatología menopáusica vía oral.

	Dosis Estándar	Microdosis
Estrógenos conjugados (EC)	0.625mg +2.5 ó 5mg MPA	0.3mg + 1.5mg MPA
Estrógenos esterificados	0.625mg +1mg NETA	5.0µg+1.0mg NETA
Estradiol-17β	2.0mg + 1mg NETA	1.0mg+0.5mg NETA

Tomado de: Archer, 2005. MPA: medroxiprogesterona, NETA: acetato de noretisterona.

2.3.1 Beneficios sobre sintomatología

Los tejidos en todo el cuerpo son sensibles a los esteroides sexuales, por lo tanto pueden presentar cambios acelerado cuando se presenta disminución de estrógenos, lo cual es afortunadamente prevenible en cierto grado cuando se utiliza una adecuada terapia estrogénica.¹

Las dosis más bajas de estrógenos, especialmente 0,45 y 0,3mg de EC mg combinado con 2,5 o 1,5 mg de MPA, ha sido demostrado que tienen efectos comparables en los síntomas de la menopausia.^{25,26,27}

2.3.2 Beneficios sobre estrés oxidativo

Dado el hecho de que en la menopausia hay un cambio en el balance oxidantes/antioxidantes, y que se ha demostrado que los estrógenos pueden actuar como antioxidantes *in vitro*, algunos autores han estudiado el impacto que la TH podría tener en el balance oxidantes/ antioxidantes en la posmenopausia.

Un factor que se tiene que tomar en cuenta es que la TH incluye la administración de progesterona cuando la mujer aún tiene útero. Esto propicia la confusión, dado que hay estudios que sugieren que la progesterona tiene efecto antioxidante, mientras otros afirman que no lo tiene.¹⁹

Unfer y cols.²⁴ no encontraron diferencias significativas entre niveles plasmáticos de GPx, ni TBARS; sin embargo, sí encontraron mayores de SOD en el grupo que recibía TEP frente a las que recibían TE.

Özden²⁹ y Bednarek-Tupikowska³⁰ demostraron que el grupo de mujeres con TEP y TE presentaban niveles de TBARS más bajos, además encontró niveles de GPX más altos en el grupo con TEP y TE y Bednarek-Tupikowska encontró niveles mayores de antioxidantes totales.

Bureau y cols en otro estudio, compararon los niveles de MDA y la capacidad de antioxidante total en postmenopáusicas con TEP y TE, donde el grupo con TEP y TE mostró niveles de TBARS significativamente mayores que el grupo de mujeres sin TEP o TE.¹⁹

Otros investigadores McManus y cols. y Wen y cols. estudiaron el efecto de diferentes tipos de TH sobre la capacidad antioxidante total; Bureau y cols. analizaron el efecto sobre SOD e Inal y cols observaron el efecto sobre SOD, GPX y TBARS en mujeres postmenopáusicas y ninguno de estos investigadores encontró diferencia en la capacidad oxidativa de las mujeres, antes y después de TH durante 6 meses:¹⁹

Lo difícil de analizar del efecto general de los estrógenos con o sin progesterona es que existen diferentes técnicas para medir estos efectos y que la gran mayoría de los autores estudian solo uno o dos componentes del sistema antioxidante. Esto da como resultado estudios que a veces se contradicen entre ellos y que más bien dejan preguntas sobre los componentes no estudiados. Pareciera que los estrógenos sí modifican el equilibrio oxidativo / antioxidativo *in vivo*, al disminuir el estrés oxidativo y a la vez, mejoran la actividad de algunos antioxidantes¹⁹

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La menopausia es el cambio del estado reproductivo al no reproductivo y se diagnostica una vez que han transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea o cuando hay hipoestrogenismo y se encuentran niveles de estrógenos menores de 25 pg/mL y niveles de FSH menores de 50 mUI/mL, para lo cual no existe ninguna otra causa patológica o fisiológica. Ésta se presenta entre los 45 y los 55 años.

La sintomatología asociada al climaterio es consecuencia de la disminución de estrógenos y consta de bochornos, problemas urogenitales, musculares, de concentración, memoria y alteraciones del sueño.

Se ha relacionado la menopausia con el estrés oxidativo debido al incremento de radicales libres y especies reactivas de oxígeno ya que la disminución de los estrógenos con capacidad antioxidante colabora para que el organismo no pueda detoxificar rápidamente los radicales libres o reparar el daño resultante.

La terapia hormonal vía oral aprobada por la FDA es recomendada en mujeres en la etapa de climaterio ya que entre sus beneficios se encuentran la reducción de la sintomatología aguda y la probable disminución del estrés oxidativo debidas al incremento de la actividad antioxidante del plasma, mientras que los efectos adversos incluyen mayor riesgo de trombosis venosa, sensibilidad mamaria e hiperplasia endometrial. Los ensayos clínicos recientes han encontrado que a medida que la dosis de estrógeno oral y el tiempo de administración de progesterona se reducen, los beneficios se mantienen reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios, sin embargo aún hay controversia en su efecto sobre el estrés oxidativo, por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Habrá una reducción del estrés oxidativo y la sintomatología aguda en mujeres posmenopáusicas que reciban tratamiento en microdosis de estrógenos y acetato de medroxiprogesterona comparadas con las que reciban placebo y las premenopáusicas?

IV. HIPÓTESIS

Considerando que en estudios clínicos se ha encontrado que la administración de dosis más bajas de estrógenos conjugados (EC) y medroxiprogesterona (MPA) vía oral tiene efectos comparables con las dosis tradicionales sobre los síntomas agudos asociados al climaterio: bochornos, problemas para dormir, urogenitales, de concentración y memoria, siendo éstos considerados como factores pro-oxidantes, con una consecuente disminución de efectos colaterales, además de que los estrógenos debido a su estructura se comportan como antioxidantes naturales, entonces suponemos que al administrar a las mujeres posmenopáusicas la terapia estrogénica en microdosis disminuirá la sintomatología y el estrés oxidativo sin presentar efectos secundarios.

V. OBJETIVOS

General:

- Determinar el efecto de la terapia hormonal en microdosis vía oral sobre el estrés oxidativo y sintomatología aguda en la posmenopausia.

Específicos:

- Determinar el efecto de la terapia hormonal en microdosis vía oral sobre los problemas somato-vegetativos, urogenitales e insomnio en mujeres posmenopáusicas.
- Determinar el efecto de la terapia hormonal en microdosis vía oral sobre el estrés oxidativo medido a través de los marcadores: peroxidación lipídica y la actividad de las enzimas SOD y GPx, además de la capacidad antioxidante total.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN

Se llevó a cabo un estudio experimental, prolectivo, longitudinal y comparativo en 118 mujeres de 40 a 59 años en climaterio sanas, 39 premenopáusicas, 41 posmenopáusicas con tratamiento hormonal y 38 posmenopáusicas con placebo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Clínicamente sanas cursando la etapa de climaterio.
- Pacientes con estudio citológico vaginal normal (hasta Negativo II).
- Paciente con mastografía normal.
- PREMENOPÁUSICAS: Mujeres con sangrado menstrual.
- POSMENOPÁUSICAS: Mujeres sin sangrado menstrual o niveles de estrógenos menores a 25 pg/mL y FSH mayores a 50 mU/mL.
- Que firmaran el consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Que ya estén tomando terapia hormonal.
- Con antecedentes de cáncer de mama o endometrio.
- Con hepatopatía o tromboflebitis.
- Con enfermedades crónico degenerativas no controladas.
- Con antecedentes de cáncer de cualquier tipo.
- Con enfermedades mentales.
- Que no firmen el consentimiento informado.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Que durante el tratamiento presenten cáncer de mama o alguna contraindicación para el uso de estrógenos.
- Que no asistan al menos a una toma de muestra.
- Que suspendan el tratamiento.
- Las que dejen el estudio por cualquier causa.

VARIABLES INTERVINIENTES

- Sedentarismo
- Sobrepeso
- Tabaquismo
- Ingesta de alcohol
- Horas de sueño
- Ingesta de cafeína

VARIABLES INDEPENDIENTES

Tratamiento: Terapia Hormonal, con tres categorías: tratamiento, placebo o control

VARIABLES DEPENDIENTES

- Estrés oxidativo, medido a través de: concentración de lipoperóxidos, la capacidad antioxidante total (TAS), la actividad de las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx).
- Sintomatología asociada a la menopausia: medida a través del Menopause Rating Scale (MRS) y en sus tres dimensiones: somatovegetativa, psicológica y urogenital, además de la Escala de Atenas de Insomnio (AIS).

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Escala de medición	Categorías
Estrés oxidativo	Desequilibrio bioquímico entre radicales libres y antioxidantes. Medido a través de la lipoperoxidación y los sistemas antioxidantes (SOD, GPX y TAS)	Cuantitativa continua para cada determinación	LPO $\mu\text{mol/L}$ TAS $\mu\text{mol/L}$ SOD U/g de Hb GPx U/g de Hb
		Cualitativa nominal	Positivo: LPO $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$ TAS $\leq 900 \mu\text{mol/L}$ SOD $\geq 1.20 \text{ U/g de Hb}$ GPx $\leq 50.1 \text{ U/g de Hb}$
Tratamiento	Si la paciente recibe tratamiento hormonal en microdosis, recibe placebo o no recibe nada.	Cualitativa nominal	1-Control 2-Placebo 3-Microdosis
Sintomatología aguda	Las molestias que la paciente tiene	Cuantitativa continua	Puntaje total
		Cualitativa ordinal	Sin sintomatología: 0 puntos Leve: 5 a 8 puntos Moderado: 9 a 16 puntos Severo ≥ 17 puntos
		Cualitativa nominal	Leve < 17 puntos Severo ≥ 17 puntos
Insomnio	Incapacidad de poder conciliar el sueño en momento que se espera, la mala calidad al dormir o la incapacidad de poder quedarse dormido	Cuantitativa continua	Puntaje total
		Cualitativa nominal	Normal < 8 puntos Insomnio ≥ 8 puntos

Tabaquismo	Consumo de más de 2 cigarros al día	Cualitativa nominal	0-negativo 1-positivo
Sedentarismo	Cuando no se realización una actividad física 30 minutos al día	Cualitativa nominal	0-negativo 1-positivo
Ingesta de alcohol	Consumo de 7 copas por semana equivalente a 84 g de alcohol	Cualitativa nominal	0-negativo 1-positivo
Horas de sueño	Total de horas que duerme al día	Cuantitativa discreta	Número de horas
Cafeína	Consumo de más de 2 tazas de bebidas con cafeína	Cualitativa nominal	0-Si 1-No

TÉCNICAS

Se realizó un reclutamiento por medio de carteles y volantes invitando a asistir a una plática informativa impartida por un ginecólogo experto en el área, para posteriormente participar en el proyecto.

A todas se les realizó una biometría hemática y química sanguínea (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol y albúmina) para conocer su estado de salud y contestaron un cuestionario para ver el estado ginecológico (Anexo 1). Posteriormente se conformaron aleatoriamente dos grupos de posmenopáusicas, a las cuáles se seleccionaron para cualquiera de los dos siguientes tratamientos:

- Grupo con tratamiento: se les dio tratamiento vía oral de 0.3mg de estrógenos conjugados y 5mg MPA (durante los 10 últimos días del 6to mes).
- Grupo placebo: se les administró un placebo vía oral siguiendo el mismo esquema anterior.
- Grupo control: conformado por premenopáusicas sin tratamiento.

Mediciones generales

A las participantes se les realizaron medidas antropométricas, peso, talla, índice de masa corporal (kg/m^2), circunferencia de la cintura y cadera y presión arterial. Se les aplicó una mastografía y papanicolau al inicio para poder detectar algún padecimiento que le impidiera participar. Contestaron cuestionarios para conocer su estilo de vida y con esto los factores pro-oxidantes; además, al inicio y cada 3 meses contestaron la escala de calificación de menopausia (*The Menopause Rating Scale* [MRS]) y la escala Atenas de Insomnio (Anexos 2 a 4)

La MRS sirve para medir la salud relacionada con la calidad de vida, con el propósito de evaluar el impacto de los síntomas relacionados con la menopausia, para comparar la severidad de los síntomas entre diferentes grupos y para medir los cambios antes y después de un tratamiento. Consta de 11 preguntas con 5 opciones de respuesta escala tipo Likert. La escala considerada para evaluar la intensidad de la sintomatología aguda es negativo 0 a 4, bajo de 5 a 8, moderado de 9 a 16 y severo mayor o igual a 17. El puntaje total varía de 0 (asintomático) hasta 44 (valor máximo de molestias) y depende de las molestias de cada dominio evaluado. Existen 3 dimensiones a ser evaluadas y se considera un puntaje de 0 sin sintomatología y mayor a 4 síntomas severos³¹

-Psicológico: depresión, irritabilidad, ansiedad y cansancio.

-Somato-vegetativo: bochornos, molestias cardíacas, trastornos del sueño, dolores y molestias musculares

-Urogenital: problemas sexuales, molestias urinarias y sequedad vaginal

La escala de Atenas de Insomnio consta de 8 preguntas con 4 opciones cada una, considerándose que hay insomnio si se tiene una puntuación ≥ 8 .

Medición del estrés oxidativo

Se obtuvieron muestras de sangre basal, a los 3 y a los 6 meses a las 8 am con ayuno de 8 horas y previo consentimiento informado (Anexo 5) en 3 tubos BD Vacutainer siliconizados, uno sin anticoagulante y otros 2 con anticoagulante K₂-EDTA y con heparina.

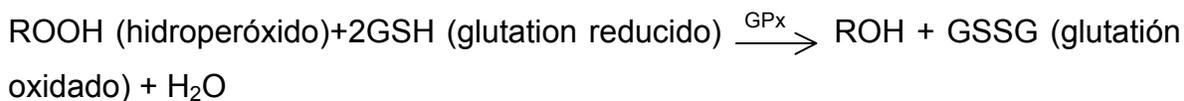
Se midieron las concentraciones de hormonas estrógenos y FSH. Con las muestras obtenidas en el tubo con heparina se separó sangre total para determinar la actividad de las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) y posteriormente se centrifugaron para obtener plasma con el cual se midieron los marcadores biológicos: peroxidación lipídica y capacidad antioxidante total (TAS)

La biometría hemática y la química sanguínea se realizaron en la Clínica Multidisciplinaria del Estado de México de la FES Zaragoza, el perfil hormonal en el laboratorio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del IMSS Siglo XXI y la química sanguínea y todos los marcadores biológicos de estrés oxidativo fueron determinados en el Laboratorio de Investigación Clínica Gerontológica de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Campus Zaragoza, en la Ciudad de México.

MARCADORES BIOLÓGICOS DE ESTRÉS OXIDATIVO:

- Glutatión peroxidasa

Para la cuantificación de la actividad de glutatión peroxidasa se emplea el estuche comercial Randox, Ransel glutatión peroxidasa. Este método está basado en el trabajo de Plagia y Valentine. La GPx cataliza la oxidación de glutatión (GSH) por el hidroperóxido de cumeno con base en la siguiente reacción:



La concentración de GPx se evalúa por la disminución en absorción a 340 nm, debida a la oxidación de NADPH a NADP⁺.

Procedimiento:

- 1- Se diluyen 0.05 mL de sangre entera heparinizada en 1 mL de solución diluyente (proporcionada por Randox), se incuba 5 minutos.
- 2- Se adiciona 1 mL de reactivo de Drabkin a doble concentración. Las muestras se analizan en los siguientes 20 min.
- 3- Para el ensayo se enciende la unidad de temperatura anexa al espectro y se ajusta a 37°C.
- 4- Se colocan 0.02 mL de muestra diluida en un baño de agua a 37°C y se agrega 1 mL de reactivo de trabajo (glutatión 4 mmol/L, glutatión reductasa 0.5 U/L y NADPH 0.34 mmol/L, preparado de acuerdo a las instrucciones del proveedor) y 0.04 mL de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18 mmol/L) previamente agitado ya que el cumeno es insoluble en agua.
- 5- Se mezcla y lee la absorbancia inicial al cabo de 1 minuto y se empieza a cronometrar simultáneamente para leer de nuevo al cabo de 1 y 2 minutos. La cinética de esta reacción se lee a 340 nm contra blanco de agua.
- 6- Se miden 0.02 mL de agua como blancos y se tratan como a la muestras. Se calculan los deltas de absorbancia de muestras y blancos $\Delta = A1 - A3$.

Actividad de la enzima U/L = $(\Delta_{\text{muestra}} - \Delta_{\text{blanco}}) * 8412 * 41$

- Peroxidación lipídica por el método del ácido tiobarbitúrico (TBA).

La prueba del ácido tiobarbitúrico (TBA) es el ensayo más usado para la medición de la lipoperoxidación. Durante la prueba, la muestra es tratada con TBA a un pH bajo; en la reacción el MDA reacciona con TBA con la producción de un pigmento rosa cuya absorción máxima es a los 532 nm. Durante la reacción por un proceso de auto-oxidación se incrementan los TBARS, al agregar el butirilhidroxitolueno (BHT) se reduce la formación de lipoperoxidos *in vitro*.³²

Procedimiento:

- 1- Se recolecta sangre total en tubos con anticoagulante heparina, se centrifuga la sangre a 3000 rpm por 10 minutos para obtener el plasma al cual se le adicionan 10 μ L de butirilhidroxitolueno (BHT) 2 mM por cada mililitro de sangre, para evitar la autooxidación de las muestras.
- 2- Se miden 400 μ L de plasma heparinizado en el respectivo tubo y se agregan 50 μ L de BHT (12.6mmol/L) y 400 μ L de ácido ortofosfórico 0.2 mol/L consecutivamente, se mezclan y se agitan en vórtex por 10 segundos.
- 3- Se adicionan 50 μ L de TBA 0.11 mol/L, se mezcla y agitan en vórtex por 10 segundos. Se tapan los tubos y se colocan en un baño de agua de 90°C por 45 minutos.
- 4- Cuidadosamente se sacan los tubos del baño y se colocan en hielo, una vez fríos, se agrega a cada tubo 1200 μ L de butanol y 100 μ L de solución saturada de cloruro de sodio. Se mezclan y agitan en vórtex por 30 segundos.
- 5- Se centrifugan a 5000 rpm por 2 minutos. Se extrae el sobrenadante.
- 6- Se lee contra blanco en butanol a 535 nm y a 572 nm para hacer corrección de lectura por presencia de aductos coloridos que se forman durante la reacción y se calcula la diferencia.
- 7- Se calcula el delta de absorción sustrayendo la lectura obtenida a 572nm de la lectura de 535 nm.
- 8- La concentración de ácido tiobarbitúrico que reacciona se calcula por medio de una curva estándar de MDA, generada con un estándar de TMP.
- 9- La concentración de lipoperóxidos se calcula al interpolar en la curva estándar construida cantidades crecientes de la sustancia patrón que es el 1,1,3,3-tetrametoxipropeno (TMP).

CURVA DE CALIBRACIÓN:

Para la recta se preparan las siguientes soluciones a partir de la sustancia patrón que es el 1,1,3,3 -tetrametoxipropeno (TMP).

a) TMP 1 mM: se diluyen 17 μ L de TMP en 100 mL de agua destilada (solución madre preparada en función del peso molecular del TMP)

b) TMP 0.2 mM: se toma 1 mL de TMP 1mM y se añaden a 4 mL de agua bidestilada (se prepara cada vez que se usa).

Se preparan ocho tubos de concentraciones crecientes como se muestra a continuación:

Tubo	TMP (μL)	H₂O (mL)	MDA (μmol/L)
Blanco	0	400	0
1	10	390	0.2
2	20	380	0.4
3	40	360	0.8
4	60	340	1.2
5	100	300	2.0
6	140	260	2.8
7	200	200	4.0

Se marcan otros ocho tubos y se miden 400 μ L de cada estándar en el respectivo tubo, y se da el mismo tratamiento que a cada muestra.

Se grafica el delta de la absorbancia de cada tubo en función de la concentración de MDA y se determina por regresión lineal la ecuación de la recta en la cual se interpolan los deltas de las absorbancias obtenidas de las muestras para obtener las concentraciones de lipoperóxidos en μ mol/L

- Superóxido dismutasa (SOD)

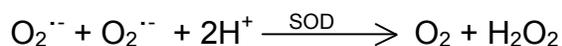
En la cuantificación de la actividad SOD se emplea el equipo comercial Ransod superóxido dismutasa (Randox Laboratories Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantina oxidasa (XOD) para formar radicales superóxido ($O_2^{\cdot -}$)



Los radicales superóxido formados reacciona con sales de cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolio (I.N.T) ó p-iodonitrotetrazolio para formar un colorante formazán rojo.



La SOD superóxido dismutasa presente en las muestras compite con el I.N.T. por los radicales superóxido y por tanto inhibe la producción del colorante formazán.



La SOD se mide por el grado de inhibición de la formación del colorante formazán, a 505nm.

Procedimiento:

- 1- Se toman 500 μL de la muestra de sangre total y se lavan los eritrocitos 3 veces con 3 mL de solución de NaCl al 0.9%, centrifugando durante 10 minutos a 3000 rpm después de cada lavado.
- 2- El botón de eritrocitos lavados, se adiciona 2 ml de agua bidestilada fría, se mezclan y dejan reposar durante 15 minutos a 4°C
- 3- 3. Del lisado se toman 100 μL y se diluyen con 1.9 mL de tampón fosfato 0.01 mmol/L pH 7.0.
- 4- El espectro se pone a cero utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos y se enciende la unidad de temperatura anexa al espectro y se ajusta a 37°C dado que es una reacción enzimática. Las lecturas se realizan a 505 nm.

- 5- Se pipetea 0.03 mL de la muestra diluida se coloca en un baño a 37°C, se le adiciona 1mL de sustrato mixto previamente colocado en el baño a 37°C (xantina 0.05 mol/L, I.N.T. 0.025 mmol/L, solución preparada siguiendo las instrucciones del estuche), se mezcla.
- 6- Se agregan 0.15 ml de xantin oxidasa a 37°C (xantin oxidasa 0.94 mmol/L, preparada siguiendo las instrucciones del estuche) y simultáneamente se dispara el cronometro. Se mezcla y se registra la absorbancia A1 al cabo de 30 segundos y se lee la absorbancia final A2 trascurridos 3 minutos más. (en total se sigue la reacción 3 minutos con 30 segundos).
- 7- Se calcula el delta restando la absorbancia A1 de la A2 y se divide entre tres para obtener la actividad pro minuto.
- 8- Se siguen los pasos 5 al 7 utilizando como muestra 0.030mL de agua para obtener el blanco, se hace por duplicado y se calcula el promedio.
- 9- Para calcular el porcentaje de inhibición se realiza el siguiente cálculo:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left[\frac{\text{Delta de muestra/min} \times 100}{\text{Delta S1/min}} \right]$$
- 10-Para obtener los porcentajes de SOD en U/mL se extrapolan los porcentajes de inhibición en la siguiente ecuación de la recta de calibración:

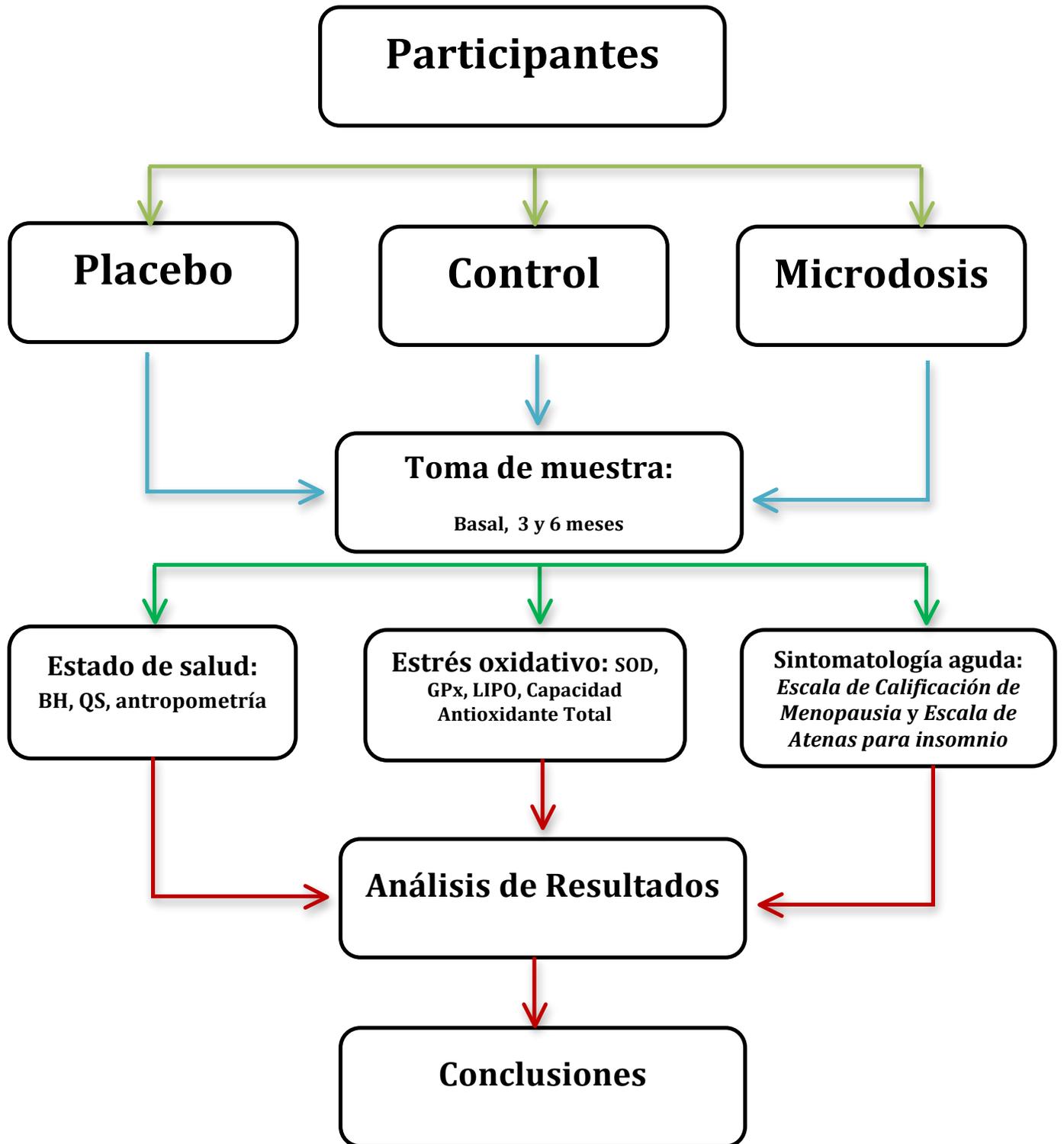
$$\text{Actividad de la enzima [U/mL]} = [1.21 + (\% \text{inhibición} \times 0.01)] \times 100$$

- Capacidad Antioxidante Total

Análisis del estado de los antioxidantes totales se emplea el equipo comercial Total antioxidant status (Randox Laboratorios Ltd, UK).

Fundamento: Se trata de una prueba en donde se combinan la peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'- azido-di-etilbenzotiazolin sulfanato) para dar como resultado la formación del radical catión ABTS+. Este radical presenta una coloración verde-azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de esta coloración siendo ésta proporcional a la concentración de antioxidantes. La cinética de la reacción se mide a 600 nm.

Diagrama de flujo



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de los datos cualitativos se utilizaron frecuencias y proporciones y para los datos cuantitativos se utilizaron medias y desviaciones estándar. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo con un intervalo de confianza del 95%.

Como prueba descriptiva paramétrica para las variables cuantitativas continuas se utilizó ANOVA de una vía con prueba de Dunnet como posthoc y la prueba no paramétrica χ^2 para las variables cualitativas nominales.

Para el análisis comparativo, se utilizó la prueba estadística paramétrica de t-pareada y la ANOVA de medidas repetidas para comparar el antes y el después de cada grupo y ANOVA de una vía para comparar los datos entre grupos, representado los datos cuantitativos por medias.

Así mismo la prueba estadística no paramétrica de McNemar para el análisis del antes y después con χ^2 para ver la diferencia entre grupos de las variables cualitativas representado por frecuencias y proporciones.

VII. RESULTADOS

Estado de salud y sintomatología

Se realizaron pruebas de laboratorio al inicio del tratamiento para evaluar el estado de salud de las mujeres de los 3 grupos donde observamos que no existe diferencia entre ellos. Por otro lado al evaluar los instrumentos *Escala de Calificación de Menopausia (MRS)* y *Atenas de Insomnio*, se observa que las pacientes premenopáusicas tienen menor sintomatología e insomnio que las posmenopáusicas, específicamente, la sintomatología urogenital es estadísticamente significativa contra los dos grupos posmenopáusicos, pero la sintomatología somática, es estadísticamente significativa sólo contra el grupo placebo, además las mujeres posmenopáusicas en el grupo de microdosis tienen significativamente mayor insomnio que las premenopáusicas (Cuadro 2).

Cuadro 2. Biometría hemática, química sanguínea y antropometría por grupo al inicio del tratamiento e instrumentos por población de estudio.

	Premenopáusicas (n=39)	Placebo (n=38)	Microdosis (n=41)
Biometría Hemática			
Hemoglobina (g/dL)	13.68±1.57	14.64±1.22	14.70±0.17
Hematocrito (%)	42.35±4.18	44.75±3.34	44.69±2.16
Leucocitos (cel/mm ³)	6280±1672	5578±1201	5721±1444
Eritrocitos(x 10 ⁶ cel/mm ³)	4.56±0.48	4.85±0.50	4.86±0.31
CMHC (%)	32.24±1.24	32.71±1.16	32.86±0.88
Química Sanguínea			
Glucosa (mg/dL)	94.15±30.03	110.29±49.59	100.56±33.54
Colesterol (mg/dL)	204.60±33.17	214.24±49.77	228.54±48.41
Triglicéridos (mg/dL)	165±85.86	153.26±59.02	215.56±205.21
Ácido úrico(mg/dL)	4.32±1.34	4.61±1.31	4.62±1.30
HDL(mg/dL)	60.78±14.81	57.24±12.77	49.94±10.79
Albúmina(g/dL)	4.45±0.54	4.72±0.43	4.52±0.32
Antropometría			
Talla (m)	1.52±0.05	1.51±0.05	1.52±0.05
Peso (kg)	63.45±9.53	63.97±11.71	68.04±15.32
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.26±3.53	27.66±4.31	29.42±6.43
Circunferencia de cintura (cm)	89.90±9.34	92.46±12.26	92.66±92.66
Circunferencia de cadera (cm)	100.65±7.63	100.17±9.00	102.94±12.27
Índice cintura/cadera	0.89±0.06	0.92±0.07	0.90±0.05
Tensión arterial sistólica (mmHg)	117.46±12.77	127.76±16.63	114.19±16.05
Tensión arterial diastólica (mmHg)	78.22±9.28	84.26±10.79	74.05±8.86
Instrumentos			
MRS total	13.77±8.50	19.58±8.9*	18.22±9.09
MRS psicológico	5.90±4.12	6.84±3.56	7.0±4.03
MRS somático	4.59±3.33	7.34±3.61*	6.49±3.54
MRS urogenital	3.28±2.79	5.66±3.65*	4.71±3.46 ⁺
Insomnio	6.49±4.48	8.82±5.19	9.18±5.50 ⁺

MRS: *Menopause Rating Scale*. ANOVA de un factor con prueba de Dunnett como posthoc, *premenopáusicas vs placebo p<0.005, ⁺premenopáusicas vs microdosis p<0.05

Factores pro-oxidantes

Al evaluar los factores pro-oxidantes por medio del cuestionario de estilo de vida, se ve que existe mayor consumo de cafeína en el grupo de microdosis. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Factores pro-oxidantes en los grupos de estudio.

	Premenopáusicas (n = 39)	Placebo (n = 38)	Microdosis (n = 41)
Fuma (≥2 cigarros)	1(2.7%)	3 (8.3%)	2 (5.1%)
Cafeína (≥2 tazas)	10 (27%)	5(13.9%)	14(35.9%)*
Alcohol (≥2 copas)	0	2 (5.6%)	4 (10.3%)
Ejercicio (≥30min; 3 veces por semana)	19(51.4%)	22(61.1%)	20(51.3%)
Horas de sueño (horas)	6.81±1.17	6.70±1.20	6.15±1.30

*Prueba χ^2 p>0.05

Estrés oxidativo inicial

Se puede observar que al inicio del tratamiento los lipoperóxidos son más altos en las mujeres posmenopáusicas (grupo microdosis y placebo) que en las mujeres premenopáusicas, y la concentración de la enzima superóxido dismutasa es más alta en las premenopáusicas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 4).

Cuadro 4. Marcadores de estrés oxidativo al inicio del tratamiento en los 3 grupos de estudio.

	Premenopáusicas (n = 39)	Placebo (n = 38)	Microdosis (n = 41)
Lipoperóxidos (μ mol/L)	0.303 ±0.08*	0.355±0.05	0.350±0.08
Superóxido dismutasa (U/gHb)	1.23±0.17*	1.15±0.10	1.16±0.09
GpxHb (U/gHb)	56.84±14.48	50.45±13.61	57.02±18.30
SOD/GPx	0.023±0.005	0.021±0.004	0.024±0.007
Antioxidantes (mmol/L)	1.19±0.13	1.18±0.25	1.41±0.22

*ANOVA de un factor con prueba de Dunnet como posthoc, *premenopáusicas vs microdosis y placebo, p<0.005

Efecto de la terapia hormonal en microdosis sobre el estrés oxidativo

Al evaluar los marcadores de estrés oxidativo antes y después de 6 meses de tratamiento en los 3 grupos, se observa una disminución estadísticamente significativa en la concentración de lipoperóxidos en el grupo microdosis después de 6 meses de tratamiento (Figura 5), además hay una inducción de la enzima superóxido dismutasa (Figura 6), sin embargo los demás marcadores de estrés oxidativo permanecieron sin cambio (Cuadro 5). Por otro lado, se observa una disminución estadísticamente significativa de la puntuación MRS total y escala de Atenas de insomnio en los dos grupos de posmenopáusicas, las que recibieron microdosis y las que recibieron placebo (Cuadro 5).

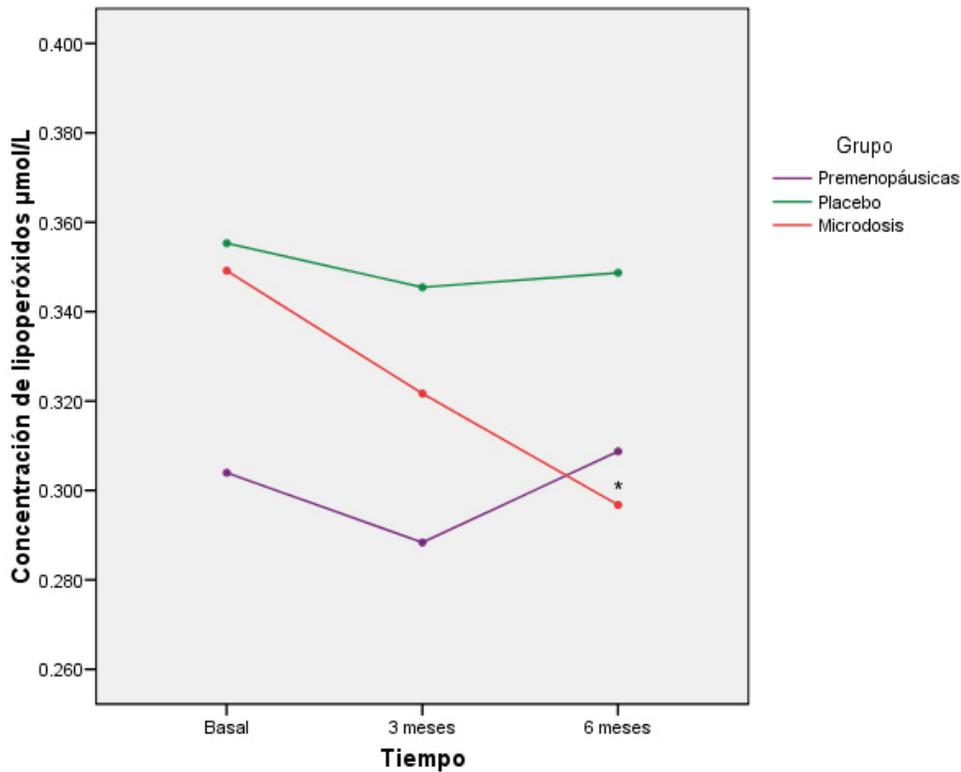


Figura 5. Valores de lipoperóxidos µmol/L a través del tiempo en cada grupo de estudio.
*Prueba t pareada $p < 0.005$

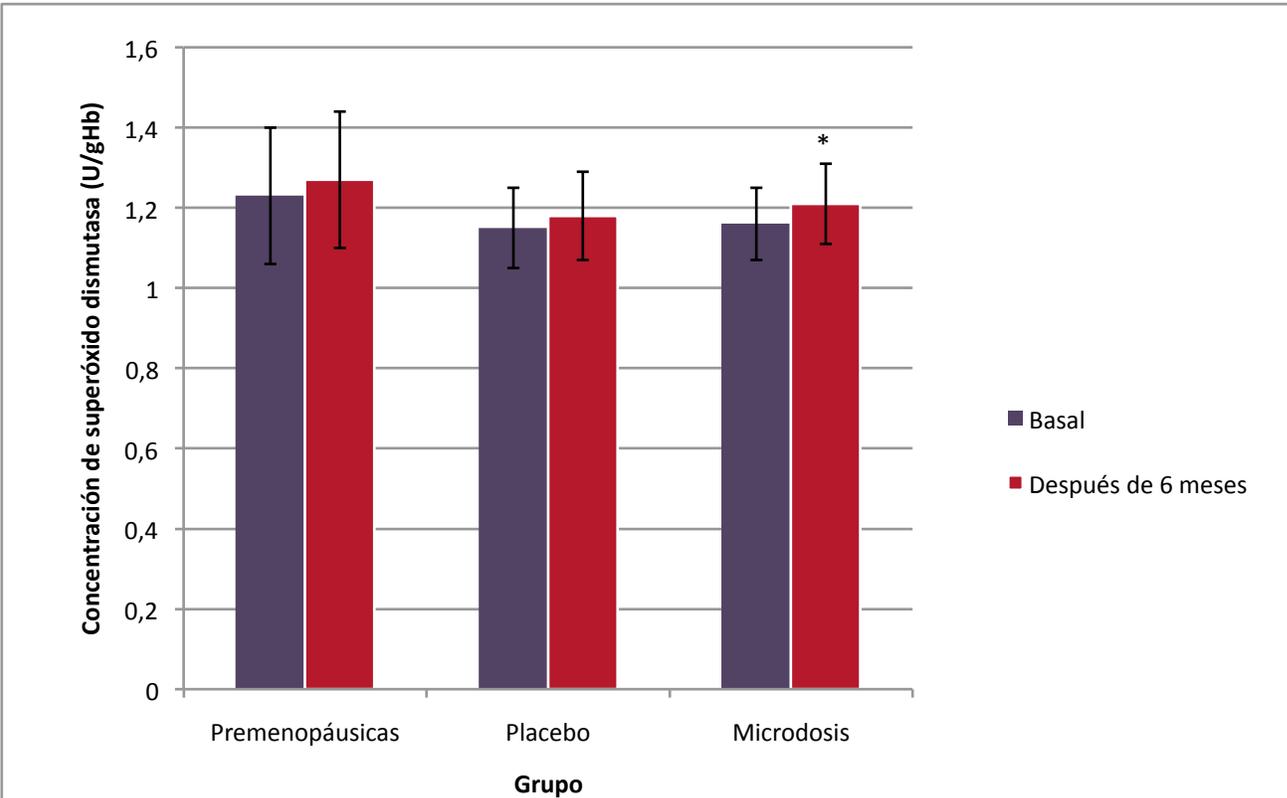


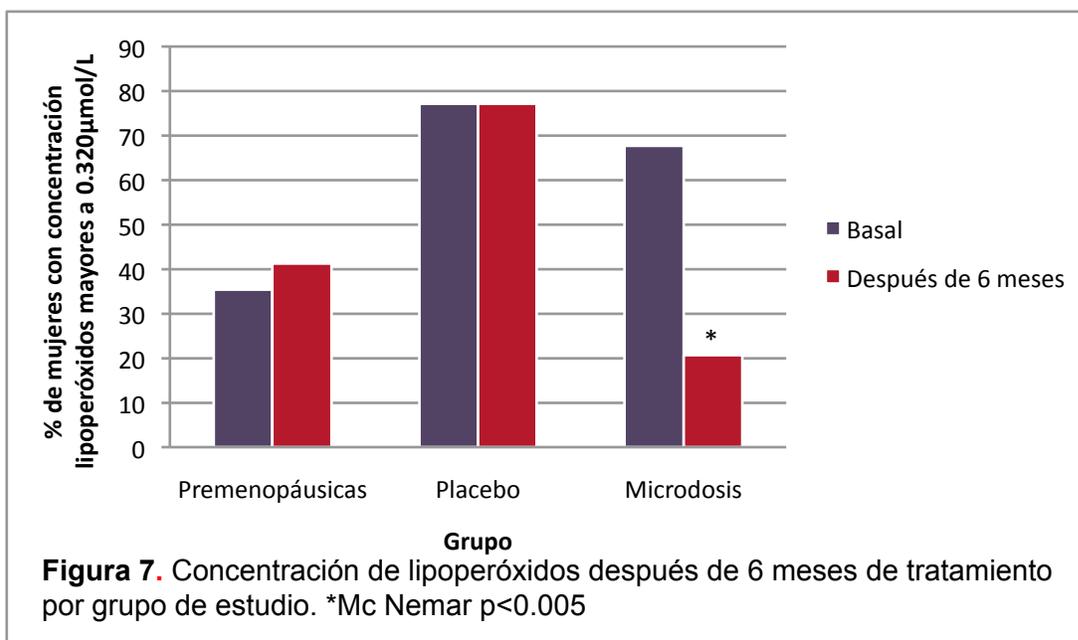
Figura 6. Concentración de SOD al inicio y después de 6 meses de tratamiento en los 3 grupos de estudio. * Prueba t pareada $p < 0.05$

Cuadro 5. Marcadores de estrés oxidativo antes y después de 6 meses en cada grupo de estudio

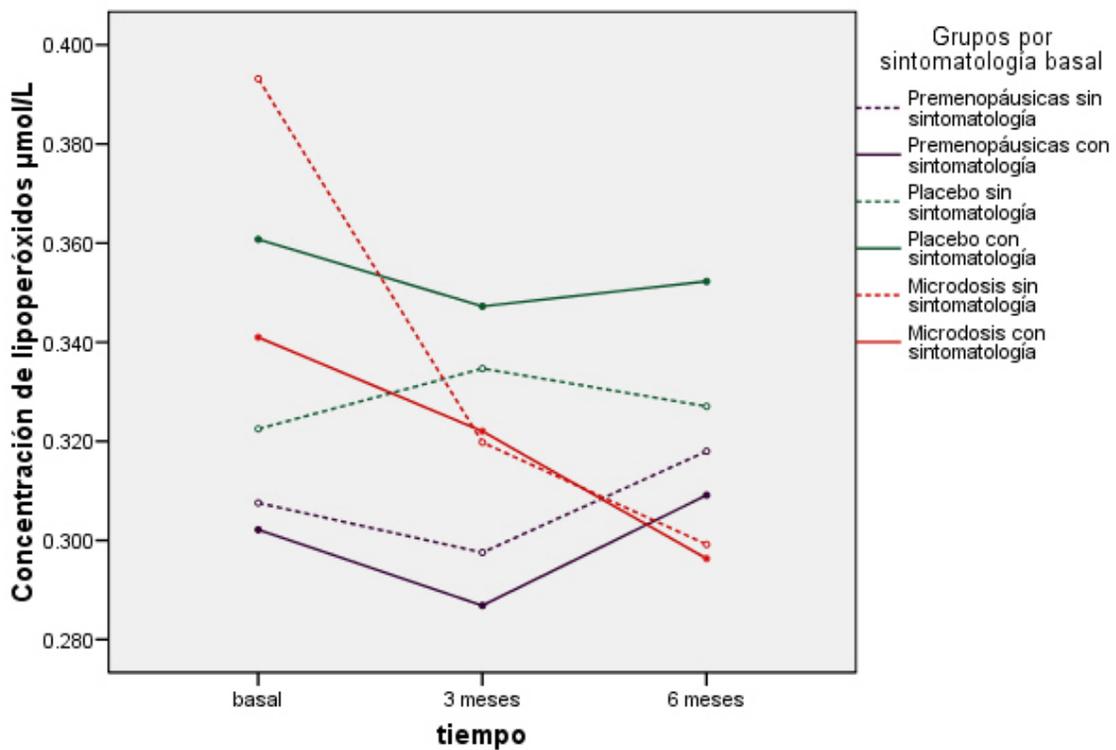
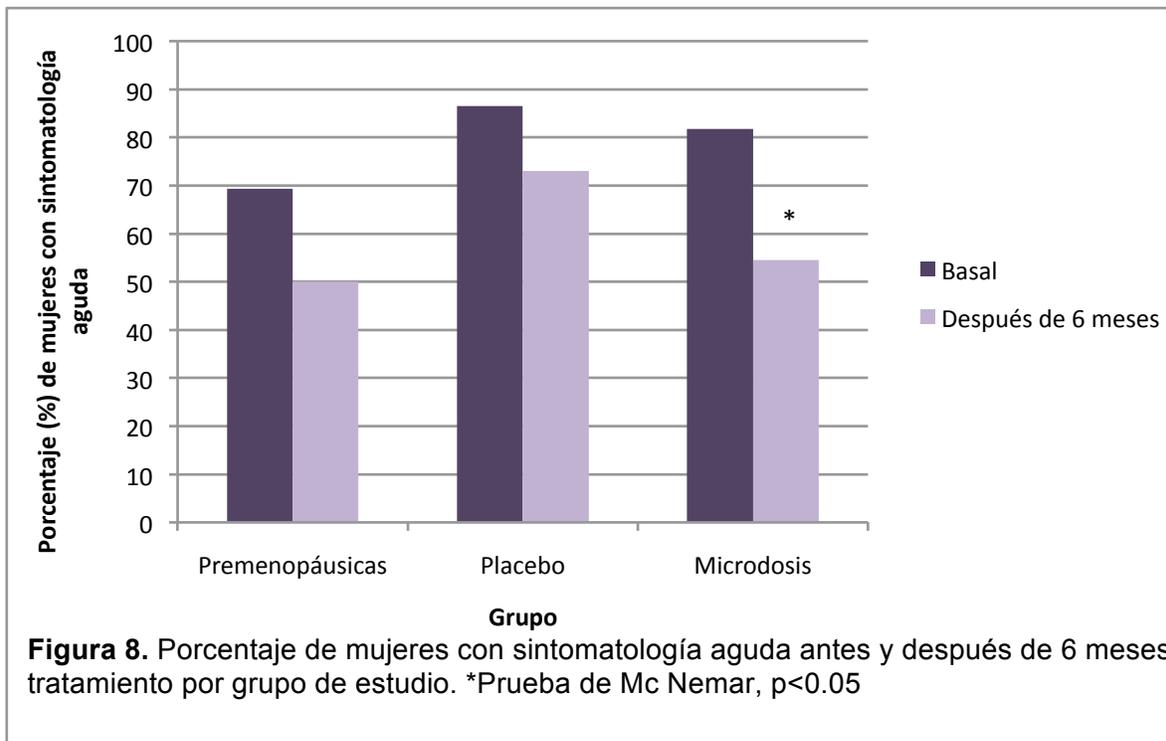
Variable	Premenopáusicas (n=39)		Placebo (n=38)		Microdosis (n=41)	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
Glutación peroxidasa (U/gHb)	56.84±14.48	57.32±12	50.45±13.61	55.61±9.50	57.46±18.16	56.49±21.17
Antioxidantes totales (mmol/L)	0.99±0.20	1.19±0.13	1.09±0.25	1.18±0.25	1.27±0.026	1.41±0.22
SOD/GPx	0.023±.007	0.023±.005	0.024±.007	0.021±.004	0.023±0.008	0.024±.007
Escala de Calificación de Menopausia						
Total	13.81±8.64	11.14±8.59	19.16±8.6	14.46±9.66*	18.24±9.87	10.30±7.16*
Psicológico	5.81±4.19	4.06±3.74	6.73±3.54	4.84±3.86*	7.15±4.16	4.06±3.55*
Somático	4.72±3.41	3.97±2.85	7.19±3.54	5.46±4.15*	6.33±3.87	3.88±2.83*
Urogenital	3.28±2.81	3.11±2.75	5.51±3.59	4.16±3.2 ⁺	4.73±3.63	2.36±1.88*
Escala Atenas de Insomnio	6.80±4.54	6.34±4.78	8.59±5.08	7.22±5.07 ⁺	9.29±5.50	7.61±4.71

*Prueba t pareada, * p<0.05, + p<0.05

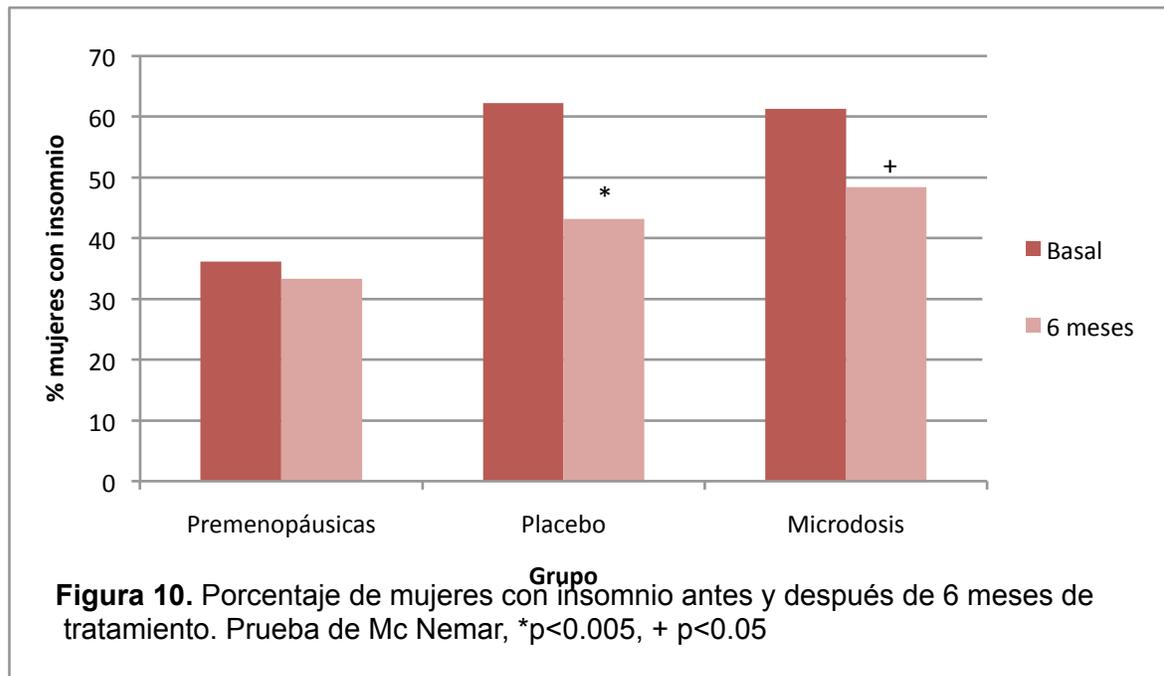
Al dicotomizar los valores de estrés oxidativo, se observa que la proporción de mujeres con lipoperóxidos mayores a $0.320 \mu\text{mol/L}$ disminuye después de 6 meses de tratamiento en el grupo que recibió tratamiento de microdosis (Figura 7).



Al dicotomizar los valores y considerando a las que tenían sintomatología moderada o severa como presencia de sintomatología, se observa que a los 6 meses de tratamiento hubo una disminución estadísticamente significativa en la proporción de mujeres que presentaba sintomatología aguda en el grupo de microdosis (Figura 8). Mientras que la disminución de la concentración de lipoperóxidos disminuyó en las mujeres con sintomatología aguda y sin sintomatología (Figura 9).



Al dicotomizar el puntaje de insomnio y tomando en cuenta que si tenían 8 puntos o más se consideraron con insomnio, se observa que hubo una disminución de la proporción de mujeres con insomnio después de 6 meses de tratamiento (Figura 10).



Con relación a los eventos adversos, ninguna de las mujeres en tratamiento se quejó de alguno, sólo la mayoría de las que estuvieron en placebo comentaron después de 3 meses que no observaban mejoría con el tratamiento.

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El envejecimiento en la mujer comienza en la etapa del climaterio, la cual ocurre cuando pasa del estado de reproducción al de no reproducción y aparecen los primeros síntomas de déficit de estrógenos y progesterona que se prolongan hasta después del cese de la menstruación.^{6,33}

La menopausia ocurre alrededor de los 51 años y la ausencia o disminución de las concentraciones normales de estrógenos constituyen una situación de riesgo, ya que estas hormonas a concentraciones fisiológicas ejercen un efecto antiradical, por lo que los cambios presentes en la posmenopausia están relacionados con el estrés oxidativo debido a la alteración en el balance oxidante/antioxidante¹ y en este estudio se pretendía ver si se mantiene la disminución del estrés oxidativo y sintomatología con la mitad de la dosis de TEP.

Los tres grupos de mujeres que participaron en el estudio son sanas y no existe ninguna diferencia en el estado de salud entre ellas, así mismo no existe diferencia significativa en los factores pro-oxidantes entre las premenopáusicas y posmenopáusicas.

La Escala de Calificación de Menopausia fue creado como una herramienta para brindar información sobre los síntomas menopáusicos y sus cambios durante un tratamiento. Este cuestionario fue contestado por autoaplicación, ya que de esta manera el instrumento es más sensible, debido a que contestan con mayor sinceridad y así se evita que las respuestas sean modificadas por el aplicador al sobrestimar el resultado del tratamiento.³⁰ En este estudio las pacientes premenopáusicas ya comienzan a presentar una sintomatología moderada, esto debido a que durante la premenopausia se presentan oscilaciones de la FSH y estrógenos con periodos anovulatorios y ovulatorios que pueden ocasionar trastornos somáticos³, mientras que los dos grupos de posmenopáusicas ya presentaban una sintomatología aguda severa incluyendo sus tres dimensiones psicológica (como depresión, irritabilidad y ansiedad), somática (como bochornos, molestias cardíacas, dolores de cabeza, óseos y musculares) y urogenital (como

más problemas sexuales, urinarios y sequedad vaginal), todo esto debido a causas biológicas relacionadas con la disminución de estrógenos⁵ y debido a que hay receptores de estrógenos y progesterona en las paredes vaginales y son sensibles a la disminución que ocurre durante la menopausia, provocando adelgazamiento epitelial, pérdida de elasticidad y reducción de la vascularidad, lo cual genera la sintomatología urogenital⁶.

Estudios previos encontraron que la terapia hormonal en microdosis disminuye la sintomatología aguda^{26,27,28}. En este estudio se encontró que no sólo hubo una disminución del puntaje del MRS en el grupo que recibió tratamiento, si no también hubo una disminución en el grupo que recibió placebo, pero aun así sólo hubo una reducción significativa de la proporción de mujeres con sintomatología que recibió tratamiento, de un 81.8% a un 54.5%.

Se ha establecido un incremento en los trastornos del sueño en la menopausia, relacionado con las hormonas³⁴; el cual incluye dificultades para conciliar el sueño o dificultad para mantenerse dormido, esto se confirma con nuestro estudio donde el grupo de posmenopáusicas presentaba una proporción mayor de mujeres con trastornos del sueño (62%) en comparación del grupo de premenopáusicas (44%)⁸, lo cual coincide con la presencia de bochornos durante la noche y se ha sugerido como causante de ello,^{5,6} pero esta relación todavía no está clara⁷ ya que otras investigaciones no encontraron esta relación con los bochornos y señalan que se deben tomar en cuenta otros factores psicológicos^{35,36}.

Existen muchos estudios que afirman que el uso de una terapia hormonal tiene un efecto positivo sobre los trastornos del sueño³⁴. En este estudio hubo una disminución de estos trastornos en grupo que recibió microdosis, lo cual se corrobora con el estudio realizado por Gambaccini (2003)³⁷ donde encontró que el uso de terapia hormonal en microdosis mejoran la calidad de sueño, en contraste un estudio realizado por Heinrich (2005)³⁸ que no encontró efecto benéfico.

Esta discrepancia es posible ya que los resultados son difíciles de comparar por la variedad de las metodologías e instrumentos utilizados para evaluar la calidad del sueño y cuales fueron las edades de corte utilizadas.

Cabe mencionar que también hubo una disminución de trastornos del sueño y de sintomatología aguda en el grupo que recibió placebo, por lo cual se debe tomar en cuenta que además de depender de mecanismos biológicos, también afectan factores psicológicos y sociales. El efecto placebo es un evento psicobiológico genuino atribuible a todo el contexto terapéutico y que entre sus mecanismos destacan 2, el psicológico y neurobiológico. Dentro de nuestro grupo placebo pudo deberse a un mecanismo psicológico (expectativas, aprendizaje condicionado y recompensa) ya que sabían los efectos que dicha terapia les traería.³⁹

Se ha demostrado que los estrógenos pueden actuar como antioxidantes *in vitro*³⁹ por la presencia de un anillo fenol, el cual puede actuar como un barredor de radicales libres y, a la vez, le permite donar un átomo H⁺ y le permite intervenir en diferentes etapas de la oxidación lipídica¹⁹, por lo cual se hizo la determinación de especies reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS), éste es un método de valoración para cuantificar indirectamente la cantidad de RL generados, un incremento de malondialdehído (MDA) o TBARS es indicativo de estrés oxidativo¹⁴.

En este estudio se encontró que al inicio de la intervención, los valores de lipoperóxidos (medidos a través de TBARS) en el grupo de las mujeres premenopáusicas son significativamente más bajos que los de las posmenopáusicas, esto también fue observado en un estudio realizado por Escalante y cols. (2009)¹⁹ en donde utilizaron los niveles de lipoperóxidos como indicador de producción de radicales libres y de daño oxidativo de los lípidos de la membrana y demostraron que hay un mayor nivel de lesión oxidativa en la posmenopausia comparada con la premenopausia. Así mismo, investigaciones realizadas previamente por Signorelli y cols. (2006)²³ y Bednarek-Tupikowska y cols. (2004)³⁰ obtuvieron los mismos resultados.

Por otro lado, Bureau y cols. (2001)¹⁹, Ozden (2001)²⁹ y Bednarek (2004)³⁰ demostraron que el grupo de mujeres con TEP en dosis completa presentaban TBARS más bajos que los de mujeres posmenopáusicas que no

recibieron TEP; en nuestro estudio se ve que aún en microdosis esta reducción se mantiene logrando una disminución que ya es significativa desde los 3 meses de tratamiento y a los 6 meses de tratamiento esta reducción es mayor, mientras que en el grupo placebo y premenopáusicas la concentración de lipoperóxidos se mantiene sin cambios.

Además se ve que este comportamiento es igual en las mujeres con sintomatología o sin ella, ya que en cualquiera de los dos casos hubo una disminución de la concentración de lipoperóxidos. Esta discrepancia es posible por el pequeño tamaño de la muestra ya que al estratificar los grupos, son muy pocas las mujeres posmenopáusicas sin sintomatología aguda al inicio del estudio, por lo que es posible que el efecto en microdosis, aunque mejora la sintomatología aguda no alcanza a impactar con una mayor disminución de este marcador de estrés oxidativo.

Los estrógenos no solo participan como antioxidantes *per se*, sino que algunos autores dicen que también pueden modificar los niveles y capacidades de los mecanismos oxidativos y antioxidativos del cuerpo.¹⁹

La SOD es una enzima eritrocitaria capaz de remover catalíticamente al radical superóxido mediante una reacción redox en la que actúa el ion metálico presente en la enzima²⁰, lo cual juega un papel importante en la protección contra el estrés oxidativo. Una explicación para la reducción de SOD en el grupo de posmenopáusicas puede ser la deficiencia de cobre y zinc que es común en la menopausia, ya que estos metales son una parte importante de la enzima a nivel citoplasmático.²⁷ En este estudio se pudo observar que las posmenopáusicas tenían niveles más bajos de SOD, la cual aumentó en el grupo que recibió microdosis, concordando con el estudio de Unfer y col (2006).²⁴

Así mismo, Strehlow y cols. (2003)²¹ observaron que el E2 aumenta la transcripción, expresión y actividad de MnSOD y SOD extracelular y que la progesterona aumenta la de Cu/Zn-SOD así como de MnSOD, por lo cual este mecanismo se ve reflejado en este estudio al haber un aumento en la actividad total de SOD en el grupo que recibió tratamiento en microdosis. Al respecto,

Surgino y cols. (2002)⁴¹ demostraron que la progesterona tiene un mejor efecto sobre la concentración de SOD que con los estrógenos en células de endometrio humano, por lo cual en estudios posteriores se debe aclarar el efecto de diferentes hormonas sobre la inducción de SOD.

Por otro lado no se encontró ninguna diferencia en los valores enzimáticos de GPx entre premenopáusicas y posmenopáusicas al inicio ni después del tratamiento, lo cual concuerda con el estudio de Unfer y col (2006)²⁴; pero difiere del estudio de Signorelli y cols. (2006)²³ donde encontraron que en el grupo de posmenopáusicas existe una actividad menor de GPx; se debe tomar en cuenta que la diferencia de edades en nuestro estudio (45 vs. 55 años) y del estudio de Unfer y col (2006)²⁴ (47 vs. 59 años) fue menor que en el estudio de Signorelli y cols.²³ (32 vs. 52 años), por lo cual esto puede ser la causa de la discrepancia en los resultados.

Además tampoco se encontró ninguna diferencia en los valores de antioxidantes totales, lo cual difiere del estudio de Bednarek y cols (2004)³⁰ donde encontró niveles menores de antioxidantes totales en el grupo de posmenopáusicas. En su estudio 54 mujeres recibieron el tratamiento, mientras que en este estudio se tuvo una menor cantidad de mujeres, por lo cual no se logra ver esta diferencia entre las premenopáusicas y posmenopáusicas.

El uso de terapia hormonal es una decisión individual, su objetivo principal es mejorar la calidad de vida de las mujeres al entrar en la menopausia por medio de la reducción de sintomatología que les impide realizar sus actividades cotidianas de manera satisfactoria y prevención de ciertas complicaciones, sin embargo su uso debe ser individualizado ya que cada mujer es distinta, por lo cual se deben valorar sus usos y beneficios en cada una bajo vigilancia médica. Durante su uso la mujer debe estar en constante evaluación, y sobre todo se debe evaluar la duración del tratamiento²⁷, se recomienda que se comience la terapia al poco tiempo de entrar en la menopausia.^{27,42}. A pesar de todos sus beneficios aún existe controversia en cuanto a su uso, la cual se ha encargado de aclarar en un consenso (2013) donde participaron distintas instituciones la Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva, la federación de menopausia Asia-

Pacífico, la Sociedad Europea y Norteamericana de Menopausia y Andropausia y la Sociedad Internacional de Menopausia, donde establecieron que la terapia hormonal es el tratamiento más indicado para la reducción de los síntomas vasomotores, prevención de fracturas y problemas urogenitales⁴³

IX. CONCLUSIONES

Hipótesis

Considerando que en estudios clínicos se ha encontrado que la administración de dosis más bajas de estrógenos conjugados (EEC) y medroxiprogesterona (MPA) vía oral tiene efectos comparables con las dosis tradicionales sobre los síntomas agudos asociados al climaterio: bochornos, problemas para dormir, urogenitales, de concentración y memoria, siendo éstos considerados como factores pro-oxidantes, con una consecuente disminución de efectos colaterales, además de que los estrógenos debido a su estructura se comportan como antioxidantes naturales, entonces suponemos que al administrar a las mujeres posmenopáusicas la terapia estrogénica en microdosis disminuirá la sintomatología y el estrés oxidativo sin presentar efectos secundarios.

Conclusión

La terapia hormonal en microdosis disminuye los niveles de lipoperóxidos y estimula la actividad de superóxido dismutasa, reduciendo así el estrés oxidativo, independientemente de si la mujer posmenopáusica tiene sintomatología severa o no.

También de manera independiente, la terapia hormonal en microdosis aminora la sintomatología severa y los trastornos del sueño a partir de los 3 meses de tratamiento, con la ventaja de no presentar efectos adversos.

X. PROPUESTAS

Se recomienda que haya desarrollo de programas de difusión que permitan a las mujeres y familiares conocer más de este tema, además de brindar consultas que permitan una evaluación integral sintomatológica y psicológica para evitar el menor número de inconvenientes posibles, ya que es bien sabido que en la mayor parte de la población se ve un decremento en la calidad de vida causada por la sintomatología asociada y los cambios de humor, lo cual se podría evitar con una atención adecuada.

Se recomienda seguir el estudio hasta los 12 meses para ver si estos beneficios se mantienen constantes sin la aparición de efectos secundarios.

XI. REFERENCIAS

1. Hernández-Valencia M, Basavilvazo-Rodríguez MA. Menopausia. Cambios fisiopatológicos y atención médica. México: Prado; 2009.p.3-59
2. Sturdee DW. Menopause. En: Van-Look P. Sexual and reproductive health: A public health perspective. Londres: Elsevier; 2008. p. 26-33
3. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. Lancet. 1999; 353 (9152): 571–580
4. Araya-Gutiérrez A. Climaterio y postmenopausia, aspectos a considerar según el periodo. Cienc Enf. 2006; 12 (1): 19-27
5. The North American Menopause Society. Body changes & menopause symptom. 2012 Available from: <http://www.menopause.org/expertadvice2.aspx#hotflashes> [Consultado 20/05/12].
6. Bruce D. Rymer J. Symptoms of the menopause. Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol. 2009; 23: 25–32
7. National Institutes of Health. Management of menopause-related symptoms 2005. Available from <http://consensus.nih.gov/2005/menopause.htm> [Consultado 10/05/13]
8. Velásquez N. Efectos poco publicados de los estrógenos: Rev Obstet Ginecol Venez. 2004; 64 (3): 139 – 153
9. Pacheco J. Estrés oxidativo en la mujer climatérica. Rev Per Ginecol Obstet. 2010; 56: 108-119.
10. Harman D. Free radical theory of aging. Mutat Res. 1992; 275: 257-66
11. Rodríguez-Capote K., Céspedes-Miranda E. Estrés oxidativo y envejecimiento. Rev Cubana Invest Bioméd. 1999; 18(2): 67-76.

12. Mendoza-Núñez VM, Retana-Ugalde R. Estrés oxidativo e inflamación, medición e interpretación diagnóstica. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. p. 3- 59
13. Singh K. Oxidative stress, disease and cancer. London: Imperial College Press; 2006.p. 20-22
14. Venereo-Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. Rev Cub Med Mil. 2002; 31(2): 126-133
15. Rodríguez-Perón JM, Menéndez-López JR, Trujillo-López Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cub Med Mil. 2001; 30(1): 15-20
16. Mates J, Pérez-Gómez C. Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem. 1999; 32(8): 595–603
17. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic and variation. Arch Biochem Biophys. 2001; 389(1):84-93
18. González-Torres M-C, Betancourt M., Ortiz-Muñoz R. Daño oxidativo y antioxidantes. Bioquímica. 2000; 25 (1): 3-9.
19. Escalante-Gómez C, Quesada-Mora S, Zeledón-Sánchez F. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: Papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. Acta Med. Costarric. 2009; 51(4): 206-212.
20. Pacheco J. Estrés oxidativo en el climaterio y menopausia y cáncer ginecológico. Rev Peruana Ginecol Obstet. 2010;56: 85-86
21. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S, Adam O, Grohe C, Laufs K. et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. Circ Res. 2003; 93: 170-177.
22. Konigsberg M. Radicales libres y estrés oxidativo. México: Manual Moderno; 2008. p.169-178

23. Signorelli S, Neri S, Sciacchitano S, DiPino L, Costa M, Marchese G. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas*. 2006; 53: 77-82.
24. Unfer T, Conterato M, da Silva J, Duarte M, Emanuelli T. Influence of hormonal replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *Clin Chem Acta*. 2006; 369: 73-77.
25. Archer DF. Lower doses of oral estrogen and progestogens as treatment for postmenopausal women. *Semin Reprod Med*. 2005; 23(2):188-195
26. Ettiger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2007; 57:81-84
27. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone therapy position statement of the North American menopause society. *Menopause*. 2012; 19 (3): 257-271
28. Ettiger B. Personal perspective on Low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause*. 1999; 6 (3): 273-276
29. Ozden S, Dildar K, Hakan Y, Guilzar K. The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. *Maturitas*. 2001; 38: 165-170
30. Bednarek G, Tupikowski K, Bidzinska B, Bohdanowicz-Pawlak A, Antonowicz-Juchniewicz J, Kosouska B, et al. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 19: 57-63.
31. The Berlin Center of epidemiology and health research 2008. Available from http://www.menopause-rating-scale.info/documents/Development_of_MRS_scale_review_as_PRO.pdf
[Consultado 10/05/13]

32. Jentsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK: Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Rad Biol Med.* 1996, 20:251-256.
33. Butler L, Santoro N. The reproductive endocrinology of the menopausal transition. *Steroids.* 2011; 76: 627-635
34. Sarti CD, Chiantera A, Graziottin A, Ognisanti F, Sidoli C, Mincigrucci M et al. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause. *Menopause* 2005; 12(5):545-51.
35. Ensrud. Frequency and severity of hot flashes and sleep disturbance in postmenopausal women with hot flashes. *Menopause* 2009; 16 (2); 286-292
36. Thurston PD, et al. Are hot flashes associated with sleep disturbance during midlife?. *Maturitas* 2012; 71(1): 34–38
37. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, et al Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas.* 2005; 50: 91–97
38. Heinrich AB, Wolf OT. Investigating the effects of estradiol or estradiol/progesterone treatment on mood, depressive symptoms, menopausal symptoms and subjective sleep quality in older healthy hysterectomized women. *Neuropsychobiology.* 2005; 52: 17–23
39. Finnis DG, Kaptuck TJ, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010; 375: 686-695
40. Thibodeau P, Kachadourain R, Lemay R, Bission M, Day B, Paquette B. In vitro pro- and antioxidant properties of estrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002; 81: 227-236
41. Sugino N, Karube A, Kashiba S, Takiguchi S, Kato H. Differential regulation of copper–zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase

by progesterone withdrawal in human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod.* 2002; 8: 68– 74

42. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA.* 2007;297:1465–1477
43. Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2013;74:391-392
44. Zwart L, Meerman JH, Conmandeur J, Vermeulen N. Biomarkers of free radical damage: Applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol med.* 1999; 26(1): 202-226
45. Allinger N, Cava M, Jongh D, Johnson C, Lebel N, Stevens C. *Química Orgánica.* España: Reverté; 1991. p.1328

XII. ANEXOS

ANEXO 1

2012



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A * UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

Clave:

Cuestionario de climaterio

Nombre: _____ Edad: _____

1. Fecha de última regla: _____
2. ¿Le hicieron cirugía para quitarle la matriz? SI _____ NO _____
3. ¿Le quitaron los ovarios? SI _____ NO _____
4. ¿En que fecha? _____ (aunque sea el año).
5. ¿Ya pasó por la menopausia? SI _____ NO _____
6. ¿A qué edad fue la última vez que tuvo menstruación? _____
7. ¿Toma algún medicamento para la menopausia? SI _____ NO _____
8. Si su respuesta es afirmativa, ¿qué medicamento utiliza? _____
9. Marque con una cruz la forma de su medicamento:
Pastillas _____ Pomadas _____ Parches _____ Inyecciones _____
¿Otras? _____ ¿cuál? _____
10. Si su respuesta fue negativa. ¿Tomó alguna vez medicamento para la menopausia? SI _____ NO _____
11. Si su respuesta es afirmativa, conteste las preguntas 5 y 6.
12. ¿Por cuánto tiempo los ha tomado o los tomó? _____

Si no tomó medicamento para la menopausia o dejó de tomarlos, ¿cuál fue la razón? Marque con una cruz:

No tuve síntomas de menopausia _____ Por indicación médica _____

Porque ya no tengo síntomas _____ Porque son muy caros _____

Porque no sabía que debía tomarlos _____

Por temor, ya que dicen que produce cáncer _____

Otra razón, ¿cuál? (explique) _____

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

Fecha de aplicación: _____ (día/mes/año).

ANEXO 2

2009



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A * UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA

Clave:

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____

Fecha de aplicación: _____

1. ¿Fuma de manera ininterrumpida **durante el último año**? SI NO

Si su respuesta es **Si** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

2. ¿Fumó en el pasado de los 45 años en adelante? SI NO

Si su respuesta es **Si** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

3. ¿Convive con alguna persona fumadora **durante el último año**? SI NO

Si su respuesta es **Si** especifique aproximadamente el número de cigarrillos que consume el fumador y tiempo (años) en el que usted ha estado expuesto(a).

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

4. ¿Consumo bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) **durante el último año**? SI NO

Si su respuesta es **Si** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

Número de tazas o vasos por día	
Tiempo de consumo (años)	

5.- ¿Consumió bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) de los 45 años en adelante? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

Número de tazas o vasos por día	
Tiempo de consumo (años)	

6. ¿Consume bebidas alcohólicas durante el último año? (más de una vez por semana)? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de copas o equivalentes (cervezas individuales, vasos con bebidas combinadas) por día o por semana y tiempo (años) de consumo.

Número de copas o equivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

7 ¿Consumió bebidas alcohólicas de los 45 años en adelante (más de una vez por semana)? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de copas o equivalentes (cervezas individuales, vasos de combinación de bebida y refresco o pulque) por día o por semana y tiempo (años) de consumo.

Número de copas o equivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

Si consume o consumía bebidas alcohólicas especifique la(s) más frecuente(s). **Marque con una cruz.**

TIPO DE BEBIDA	PRESENTE	PASADO
Brandy		
Ron		
Tequila		
Vodka		
Cerveza		
Pulque		
Vino tinto		
Vino blanco		
Otros:		

8 ¿Realiza ejercicio físico en el último año (cuatro veces o más por semana, por más de 30 minutos al día)? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de veces por semana, el tiempo promedio por día y los años o meses de práctica.

Número de veces por semana	
Tiempo promedio por día	
Tiempo de práctica (especifique años o meses)	

9. ¿Acostumbraba realizar ejercicio físico de los 45 años en adelante (cuatro veces por semana o más, por más de 30 minutos al día)? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de veces por semana, el tiempo promedio por día y los años o meses que practicaba.

Número de veces por semana	
Tiempo promedio por día	
Tiempo de práctica (especifique años o meses)	

Especifique el tipo de ejercicio que realiza o realizaba. **Marque con una cruz.**

Actividad	Presente	Pasado
Caminar		
Correr		
Gimnasia		
Yoga		
Tai Chi		
Natación		
Baile de salón		
Baile regional		
Otros. Especifique		

10. ¿Cuántas horas duerme al día (día y noche) en el último año? _____

De día: _____ De noche: _____

11. ¿Cuántas veces se lava los dientes al día o a la semana en el último año?

Número de veces por día	
Número de veces por semana	

OBSERVACIONES: _____

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

ANEXO 3



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

2012

ESCALA DE CALIFICACIÓN DE MENOPAUSIA
(*MENOPAUSE RATING SCALE*)

Clave:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha de evaluación: _____

INSTRUCCIONES: Esta escala está diseñada para registrar su percepción personal sobre los síntomas de menopausia. Por favor marque con una cruz (X) la opción dentro del cuadro que indique cuál de los siguientes síntomas y en qué medida diría ud. que padece actualmente, siempre que haya ocurrido durante **las últimas dos semanas**.

Síntomas	Ninguno 0	Poco severo 1	Moderado 2	Severo 3	Muy severo 4
1. Sofocos, sudoración, bochornos					
2. Molestias del corazón (cambios inusuales en el latido, saltos en el latido, que se dilate su latido, opresión)					
3. Problemas de sueño (dificultad en conciliar el sueño, dormir toda la noche y despertarse temprano)					
4. Estado de ánimo depresivo (sentirse decaída, triste, a punto de las lágrimas, decaída, cambios de humor)					
5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensa, agresiva)					

Síntomas	Ninguno	Poco severo	Moderado	Severo	Muy severo
	0	1	2	3	4
6. Ansiedad (impaciencia, pánico)					
7. Agotamiento físico y mental (descenso general de su desempeño, deterioro de la memoria, falta de concentración, falta de memoria)					
8. Problemas sexuales (cambios en el deseo sexual, en la actividad y la satisfacción)					
9. Problemas de vejiga (dificultad para orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar)					
10. Resequedad vaginal (sensación de resequedad, ardor y problemas durante la relación sexual)					
11. Problemas musculares y en las articulaciones (dolores reumatoides y en las articulaciones)					

Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). Health Qual Life Outcomes. 2003; 1:28. Disponible en: <http://www.hglo.com/content/1/1/28>.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

ESCALA DE CALIFICACIÓN DE MENOPAUSIA
(MENOPAUSE RATING SCALE [MRS])

Clave:

FORMATO DE CALIFICACIÓN

Nombre: _____

Pregunta	Puntuación por pregunta	Sub-escala psicológica	Sub-escala somática	Sub-escala urogenital
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
Suma de puntuaciones en las sub-escalas		Total:	Total:	Total:
Suma total de las sub-escalas	Puntuación total:			

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

ANEXO 4

2009



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A * UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

ESCALA ATENAS DE INSOMNIO

Clave:

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de evaluación: _____

INSTRUCCIONES: Esta escala está diseñada para registrar su propia percepción de cualquier dificultad en el dormir que usted pudiera haber experimentado. Por favor marque (encerrando en un círculo el número correspondiente) la opción debajo de cada enunciado para indicar su estimación de cualquier dificultad, siempre que haya ocurrido durante la última semana.

1. Inducción del dormir (tiempo que le toma quedarse dormido una vez acostado).

Ningún problema. 0	Ligeramente retrasado. 1	Marcadamente retrasado 2	Muy retrasado o no durmió en absoluto. 3
-----------------------	-----------------------------	-----------------------------	---

2. Despertares durante la noche.

Ningún problema. 0	Problema menor 1	Problema considerable 2	Muy retrasado o no durmió en absoluto. 3
-----------------------	---------------------	----------------------------	---

3. Despertar final más temprano de lo deseado.

No más temprano 0	Un poco más temprano 1	Marcadamente más temprano 2	Mucho más temprano o no durmió en lo absoluto 3
----------------------	---------------------------	--------------------------------	--

4. Duración total del dormir.

Suficiente 0	Ligeramente insuficiente 1	Marcadamente insuficiente 2	Muy insuficiente o no durmió en lo absoluto 3
-----------------	-------------------------------	--------------------------------	--

5. Calidad general del dormir (no importa cuánto tiempo durmió usted).

Satisfactoria 0	Ligeramente insatisfactoria 1	Marcadamente insatisfactoria 2	Muy insatisfactoria o no durmió en lo absoluto 3
--------------------	----------------------------------	-----------------------------------	---

6. Sensación de bienestar durante el día.

Normal 0	Ligeramente disminuida 1	Marcadamente disminuida 2	Muy disminuida 3
-------------	-----------------------------	------------------------------	---------------------

7. Funcionamiento (físico y mental) durante el día.

Normal 0	Ligeramente disminuida 1	Marcadamente disminuida 2	Muy disminuida 3
-------------	-----------------------------	------------------------------	---------------------

8. Somnolencia durante el día.

Ninguna 0	Leve 1	Considerable 2	Intensa 3
--------------	-----------	-------------------	--------------

Soldatos C, Dikeos D, Paparrigopoulos T. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. J Psychosom Res. 2000; 48: 555-60.

ANEXO 5



**ULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
* Z A R A G O Z A ***

DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

**DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN**

Efecto de dosis bajas de estrógenos sobre el estrés oxidativo, síntomatología posmenopáusica, autoestima, estado afectivo y calidad de vida

Antecedente y Objetivo

La menopausia es un proceso biológico por el que pasa toda mujer, comúnmente se refiere a la última menstruación (sagrado vaginal normal) que presenta la mujer en su vida después de la etapa reproductiva, la cual se acompaña con frecuencia de cambios biológicos denominados climaterio (cese gradual de la función ovárica) asociándose con algunas molestias tales como bochornos (sensación de un aumento repentino de la temperatura corporal), cambios del estado de ánimo, problemas de sueño, entre otros. Dichos cambios son consecuencia de la disminución significativa de los estrógenos. Entre las funciones relevantes que tienen los estrógenos, es la de ser un importante antioxidante para el organismo, proporcionando protección contra enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Esta protección se pierde durante la menopausia, incrementando riesgo para la presencia de enfermedades crónico-degenerativas como enfermedades cardiovasculares.

Se conoce que la terapia estrogénica mejora mucha de la sintomatología de la posmenopausia, y existen algunos trabajos que indican la posibilidad de que se incremente la actividad antioxidante del plasma, disminuyendo con esto el estrés oxidativo; sin embargo, produce algunos efectos no deseables, por lo que se sugiere el uso de la mitad de la dosis.

Por tal motivo, en el presente estudio se medirá la efectividad antioxidante de los estrógenos en media dosis y su efecto sobre el estado de ánimo, la autoestima, trastornos del sueño y la calidad de vida en general en mujeres de de 45 a 59 años. Para tal efecto, las mujeres participantes recibirán un tratamiento de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA) en dosis baja, por vía oral durante 1 año, bajo la supervisión estricta de un ginecólogo certificado. Se les practicará una mastografía y un papanicolau antes de iniciar y al finalizar el tratamiento. Asimismo, se medirán los marcadores biológicos de estrés oxidativo al inicio del tratamiento, 3, 6, 9 y 12 meses, así como su estado de salud.

Procedimiento

Se seleccionarán mujeres de 45 a 59 años clínicamente sanas voluntarias de la cd. de México. A todas las participantes se les hará una medición de composición corporal y la toma de cuatro tubos de sangre, además se les aplicarán un cuestionario de factores de riesgo pro-oxidantes, escala de depresión autoaplicada de Zung (SDS), inventario del estado de ansiedad de Zung (ASI), la escala Atenas de insomnio, el cuestionario WHOQoL-Bref, el *Menopause Rating Scale*, el Inventario de Autoestima de Coopersmith y uno de estado ginecológico. Se realizarán pruebas hematológicas, de química sanguínea con perfil de lípidos y niveles de estrógenos y FSH para establecer el estado de salud.

Condiciones para ingresar al estudio

- Mujeres de 45 a 59 años.
- Clínicamente sanas que estén cursando con perimenopausia.
- Pacientes con estudio citológico vaginal normal (hasta Negativo II)
- Pacientes con mastografía normal.
- Firmar o poner su huella digital en esta carta de compromiso.

Riesgos

No existe ningún riesgo agregado para su salud, las tomas de muestras sanguíneas serán llevadas a cabo por personal experimentado con agujas nuevas desechables en tubos al vacío. Si por alguna circunstancia se observa sangrado vaginal anormal o dolor y/o aparición de “bolitas” en mamas, notificar para suspensión del tratamiento.

Beneficios

Los resultados hematológicos y de química sanguínea pueden ser de utilidad para el conocimiento de su estado de salud. Los resultados de los niveles de estrógenos indicarán el nivel de función ovárica. El tratamiento repercutirá en beneficio para la sintomatología posmenopáusica y calidad de vida.

Confidencialidad

Toda la información obtenida es ESTRICTAMENTE CONFIDENCIAL, por lo que sólo se le proporcionará a la participante.

Preguntas

Toda duda que tenga durante el tiempo que dura la investigación la podrá consultar con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología.

Derecho a rehusar

La aceptación a participar en este estudio es enteramente VOLUNTARIA. Por lo que si decide no hacerlo no le afectará en su atención en la Unidad de Investigación.

Pago por participación en el estudio

Estoy informada y de acuerdo que NO recibiré ningún pago por mi participación en el estudio.

Compensación ó tratamiento disponible en caso de daño relacionado con el estudio.

Indemnizaciones

En el caso de que se presentaran efectos graves, que el investigador principal Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez reconozca como secundarios a la toma del medicamento en estudio y que puedan requerir ó prolongar una hospitalización, pongan en riesgo la vida del paciente ó se requiera del uso de otros medicamentos, el patrocinador del estudio, Laboratorios Senosiain, se encargará de los gastos que estos generen hasta la resolución de los mismos.

CONSENTIMIENTO

Consiento en participar en el estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo.

Contacto para preguntas

Si yo tengo cualquier pregunta relacionada con este estudio, podré contactar a:

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez teléfono: 5623-0766

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de un familiar (testigo)

Nombre y firma de un testigo

Nombre y firma del investigador principal

México, D.F. a ____ de _____ del _____.

En caso de no
saber leer y escribir,
poner huella digital.

