



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL EN
MICRODOSIS SOBRE EL ESTRÉS
OXIDATIVO Y TRASTORNOS DEL HUMOR EN
MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

VILLALVA HERNÁNDEZ ANA CECILIA



Directora: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez.
Asesora: Q.F.B. Ixel Venecia González Herrera

SEPTIEMBRE, 2013

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTO	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
OBJETIVOS.....	30
HIPÓTESIS DE TRABAJO	31
MATERIAL Y MÉTODOS	32
RESULTADOS	43
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	53
CONCLUSIONES.....	60
PROPUESTAS	61
ANEXOS	62
REFERENCIAS.....	82

AGRADECIMIENTO

3

Este 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 de Asuntos del Personal Académico a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con No. de registro IN-306111.

Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V. por otorgar el tratamiento requerido para realizar esta investigación

Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de la Cd. de México por el apoyo recibido para la realización del perfil hormonal.

Dr. Mariano Zacarías por brindar la información pertinente y dar seguimiento a las mujeres incluidas en esta investigación.

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez por permitirme la valiosa oportunidad de trabajar en este proyecto y todas las enseñanzas que resultaron de él, así como la dirección y asesoría para la tesis que derivó de él.

A mis sinodales: QFB Ixel Venecia González Herrera, Dra. Raquel Retana Ugalde, M.C. Rosa Elba Galván Duarte y M.C. Araceli García del Valle por su apoyo constante en la revisión y retroalimentación que hubo para lograr esta tesis.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico principalmente a mi mami, la Enfermera Sara Nohemí Hernández García quien con su arduo y constante trabajo logró sacarme adelante y me enseñó que las cosas que valen la pena cuestan, pero se disfrutan más. Por ser mi ejemplo de vida. Sin ti nada de esto hubiera sido posible!

A Inesita Villalva, mi Maus. Por ser todo en mi vida, por darme alas y volar a mi lado. Te agradezco tu entrañable amistad y tu capacidad de hacerme reír incluso cuando las cosas no van como lo esperaba, por esa chispeante sonrisa que ilumina mi mundo.

A Bertoldo Hernández García por ser mi modelo, mi maestro, por estar a mi lado en cada paso de mi vida educativa y mostrarme el camino a la ciencia y las artes, por criarme, por educarme. Aún no sé qué no agradecerte...

A mis abuelitos, el Sr. Roberto Hernández Ramírez y la Sra. Juana García Hernández por permitirme crecer a su lado, amarme y criarme, por haberme dado a mi mamita.

A ti Vichito (Alfonso Reséndiz) que has estado a mi lado en todo momento para darme tu apoyo y amor incondicional, por ser mi inspiración y mi motivo.

Tan sólo por ser tú!. *Du warst dabei als*

die Erde bebte und alles auseinander rannten. Du warst bei mir in jedem Augenblick, du nahmst die Augen nie von mir.

A mis gorditos, Azafrán quien noche tras noche me acompañó en las desveladas y siempre estuvo al pendiente de que despertara a tiempo por las mañanas, incluso si era fin de semana y a Milka por su atolondrado amor al recibirme de llegar de la escuela.

A todos mis amigos sin los cuales mi carrera no hubiera sido tan divertida, tan llena de buenos momentos e historias.

RESUMEN

Objetivo: Establecer el efecto que ejerce la terapia hormonal con estrógenos en micro dosis administrada por vía oral sobre el estrés oxidativo y la prevalencia de los trastornos del humor (depresión y ansiedad) de las mujeres en postmenopausia.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio experimental, prolectivo, longitudinal, comparativo aleatorio doble ciego en una población de 117 mujeres de 40 a 60 años en climaterio del área metropolitana de la Ciudad de México. Se dividió en 3 etapas: reclutamiento, tratamiento por 6 meses y análisis. Las participantes se asignaron de manera aleatoria a uno de los 3 grupos del estudio; a) 40 controles (premenopáusicas), b) 38 postmenopáusicas con placebo y c) 39 postmenopáusicas con tratamiento de estrógenos y progesterona (TEP; estrógenos conjugados (ECC) 0.325mg/día/30días durante 6 meses y medroxiprogesterona (MPA) 5mg/día/10días cada 6 meses por vía oral [micro dosis]). Al inicio del tratamiento y después de 6 meses se les realizaron pruebas rutinarias para establecer su estado de salud, y la medición de los marcadores de estrés oxidativo: lipoperóxidos plasmáticos (LPO), actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), así como la capacidad plasmática antioxidante total. También se les aplicó la escala de depresión de Zung (SDS) y la escala de ansiedad de Zung (ASI), con previo consentimiento firmado.

Resultados: Se encontró que en el grupo de microdosis los lipoperóxidos disminuyeron significativamente después de 6 meses de tratamiento (0.350 ± 0.09 vs. 0.295 ± 0.04 $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$) y la SOD mostró un aumento significativo (1.16 ± 0.09 vs $1.21 \pm 0.10 \text{U/gHb}$, $p < 0.05$). En los otros dos grupos no se encontró diferencia. Los demás marcadores de estrés oxidativo no mostraron cambios. Así mismo, se encontró un decremento del 17% de mujeres con depresión y 18% con ansiedad en el grupo micro dosis, y de 14% en las mujeres ansiosas con placebo, en las premenopáusicas no se observó diferencia. Estratificando por estado del humor y grupo, haciendo mediciones cada tres meses, se pudo observar con relación a la depresión y ansiedad que los niveles de LPO disminuyen paulatinamente en el grupo de micro dosis, y en los otros dos grupos se observa un decremento a los 3 meses, pero se recuperan los niveles a los 6 ($p < 0.05$).

Conclusiones: La terapia hormonal en micro dosis disminuye, paulatinamente después de 6 meses de tratamiento, los niveles de lipoperóxidos, como marcador de estrés oxidativo así como la proporción de mujeres en posmenopausia con depresión y ansiedad.

Los niveles de lipoperóxidos se reducen en las mujeres posmenopáusicas independientemente de si cursan con algún trastorno de humor o no.

INTRODUCCIÓN

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

Con frecuencia se ha relacionado el incremento del riesgo de aparición de patología psíquica general durante la menopausia con el descenso de estrógenos y aumento de FSH. En este sentido algunos autores han sugerido que los estrógenos podrían considerarse como hormonas “protectoras” del equilibrio psíquico de la mujer. Parece lógico pensar que los síntomas psíquicos asociados al climaterio tengan alguna relación fisiopatogénica con los cambios hormonales o neurobiológicos de esta etapa de la vida.

El estrés oxidativo (EOx) consiste en un desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo (oxígeno no pareado) y la capacidad del sistema biológico de detoxificar rápidamente los radicales libres (RL) o reparar el daño resultante. Este proceso se ha relacionado con el envejecimiento y, dentro de esta etapa, a la menopausia con el estrés oxidativo, -incremento de radicales libres y especies reactivas de oxígeno- al que se le vincula la sintomatología aguda (síntomas neurovegetativos) y crónica (síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, hipertensión, osteoporosis y cáncer) postulándose que es dependiente de la disminución de estrógenos producto de esta etapa.

Para contrarrestar el efecto de la disminución de estrógenos durante el climaterio, se ha proporcionado a las mujeres una terapia denominada hormonal (TH), que ha demostrado mejorar la sintomatología postmenopáusica, sobre todo los trastornos psíquicos, sin embargo, su uso ha sido controversial. Asimismo, se ha descrito que esta terapia produce efectos secundarios importantes que hace que las mujeres abandonen el tratamiento.

En este sentido, las dosis más bajas de TH se toleran mejor y pueden tener una razón de riesgo-beneficio más favorable que las dosis estándar. Sin embargo, no se han evaluado las dosis más bajas en estudios a largo plazo.

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 sobre el EOx, de ahí que sea importante llevar a cabo estudios al respecto.

MARCO TEÓRICO

El climaterio es una etapa en la vida de la mujer. El término proviene de la palabra escalón; es decir, es el tránsito entre la etapa fértil de la mujer y el resto de su vida activa.¹ Es un fenómeno de privación hormonal ovárica, y la menopausia (ausencia de sangrado menstrual), es la manifestación uterina de esa falta de secreción hormonal. El proceso de la menopausia involucra 3 etapas:

1. Premenopausia: (transición a la menopausia). Lapso de tiempo entre el comienzo de los síntomas y 1 año después del último periodo menstrual¹. Inician los trastornos menstruales acompañados de síntomas psico-afectivos de baja intensidad derivados de la disminución de la función ovárica. Existe descenso estrogénico, demostrado por la disminución de la concentración plasmática de estradiol por debajo de 40pg/mL, la elevación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona folículo estimulante (FSH>25UI/L), y modificaciones oscilantes en la pulsatilidad de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)². La premenopausia es normo o hipergonadotrófica; hipo, normo o hiperestrogénica.¹
2. Menopausia: Se confirma cuando se cumplen los doce meses consecutivos de amenorrea¹; Beyene³ la define como la ausencia de sangrado luego de 6 meses en mujeres con menstruación regular previa; también se puede saber si la mujer está en menopausia a través de la medición de los niveles de las hormonas sexuales (hipoestrogenismo) siendo concentraciones de FSH>50UI/L y estradiol<25pg/mL (insuficiente para estimular el endometrio uterino)². Los cambios hormonales de este período corresponden a una mayor afectación del eje córtico-límbico-hipotálamo-hipófiso-gonadal. Cesa completamente la síntesis ovárica de estrógenos, los cuales ahora se originarán casi exclusivamente en la periferia desde la aromatización de la delta androstanediona por acción de la p450 aromatasa monooxigenasa (complejo enzimático de la aromatasa citocromo P450 y una flavoproteína NADPH citocromo P450 reductasa).¹

3. Postmenopausia: Es la etapa que inicia posterior a los 12 meses de ausencia de la menstruación y en donde se establece toda la sintomatología del climaterio en forma intensa, con cambios hormonales consistentes en elevación de la FSH y LH; mientras que el estradiol está en concentración muy baja (indetectable)²

Durante la transición de la etapa reproductiva a la no reproductiva, la mujer experimenta una serie de eventos los cuales se inician varios años antes de que ocurra la menopausia; éstos se dividen en tres fases las cuales presentan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Eventos endocrinológicos durante el climaterio.

Evento	Fase I	Fase II	Fase III
FSH LH	Ligera elevación Niveles normales	Continúa elevándose Normal o ligeramente elevada	Elevada Elevada pero <FSH <20pg/mL
Estrógenos	Disminuyen, elevados en relación con la progesterona	En exceso en relación con la progesterona	
Progesterona	Comienza a disminuir	Continúa disminuyendo	Indetectable
Ciclos menstruales	Normales o irregulares	Irregulares, sangrados frecuentes	Amenorrea
Ovulación	Normal o prematura	Errática, anovulación frecuente	Ninguna

Fuente: Canto de Cetina TE, Polanco-Reyes L, 1996. 4_s

Después de la menopausia cambia el origen y la naturaleza del estrógeno circulante, ya que durante la vida reproductiva predomina el estradiol y en la postmenopausia la estrona. El primero es producido por el ovario y la segunda proviene en su mayoría de la conversión periférica de los precursores androgénicos en el tejido adiposo, músculo e hígado.⁵

El climaterio se asocia con signos y síntomas típicos relacionados con la deficiencia de estrógenos⁶, tales como amenorrea, aumento de la tensión arterial, bochornos, períodos de sudoración y sequedad vaginal. Pueden presentarse otras condiciones como alteraciones psicológicas, emocionales y psicosomáticas, no asociadas al hipoestrogenismo ⁷ representadas en el cuadro 2.

Estos síntomas tienden a presentarse antes de la interrupción de la menstruación, comienzan a aumentar en frecuencia generalmente después de los 30 años y alcanzan su máxima intensidad antes de la menopausia, disminuyendo 2 años después.⁸

Cuadro 2. Signos y síntomas asociados al climaterio.

Típicos	Generales
Amenorrea	Alteraciones:
Bochornos	Psicológicas
Crisis de sudoración	Emocionales
Alteraciones del tracto genitourinario:	Psicosomáticas
Vulva: atrofia y prurito	
Vagina: atrofia, dispareunia, vaginitis y sequedad	
Uretra y vejiga: disuria, infecciones frecuentes, uretritis	

Fuente: Canto de Cetina TE, Polanco-Reyes L, 1996.⁴

Una característica del periodo posmenopáusico son los trastornos del humor, que algunos llaman alteraciones psicológicas.

Los psiquiatras con orientación psicodinámica consideran que el final de la menstruación sirve de disparador para el resurgimiento de conflictos psicosexuales no resueltos en edades tempranas de la vida. La cuestión a resolver es si esa asociación se debe a causas biológicas en relación con la carencia de estrógenos o a circunstancias psicosociales en las que debe incluirse el conflicto mismo de la pérdida de la menstruación y de la capacidad reproductiva.⁹

ALTERACIONES PSICOLÓGICAS EN LA MENOPAUSIA

La cultura occidental fomenta el mito de que la mujer en menopausia sufre cambios en su personalidad, con tendencia a padecer depresión y disminución del interés sexual; lo cual, a su vez, refuerza la consideración negativa que la propia mujer tiene de su proceso de menopausia.

La sintomatología de la serie depresiva (ansiedad, tensión, irritabilidad, cambios de humor, disminución de la energía y de la voluntad) es también característica del proceso climatérico, ocurriendo en distintos grados en el 65% de la población menopáusica.¹

A pesar de que la depresión es uno de los síntomas reportados con mayor frecuencia en mujeres, encuestas realizadas en Suecia, Reino Unido y Canadá no reportaron aumento en la depresión asociada a la menopausia.⁹

Los factores de riesgo que pueden funcionar como predictores de un trastorno depresivo mayor están relacionados con la historia anímica de la mujer durante la etapa reproductiva, con la intensidad de la sintomatología vinculada a la menopausia y con factores ambientales. La historia previa de depresión aumenta entre 4 y 9 veces el riesgo de padecer depresión climatérica. La relación es mayor cuando la depresión estuvo asociada a cambios hormonales como depresión premenstrual o postparto y la depresión asociada al uso de anticonceptivos orales. La menopausia precoz es también considerada como un factor que incrementa el riesgo de patología depresiva.¹

Con frecuencia se ha relacionado el incremento del riesgo de aparición de patología psíquica general durante la menopausia con el descenso de estrógenos y aumento de FSH. En este sentido Kaufert y cols.¹⁰ han sugerido que los estrógenos podrían considerarse como hormonas protectoras del equilibrio psíquico de la mujer. Parece lógico pensar que los síntomas psíquicos asociados al climaterio tengan alguna relación fisiopatogénica con los cambios hormonales o neurobiológicos de esta etapa de la vida.

Es por ello que se habla de diferentes hipótesis sobre el trastorno del ánimo en la menopausia:

1. Neurobiológica: Se basa en los cambios neuroendocrinos provocados por la depleción estrogénica sostenida en el SNC. Consecuentemente hay una disminución de la inhibición de la MAO, disminuyen los niveles de triptofano libre, y de la transmisión serotoninérgica en general.⁹

2. Cascada sintomática: Inicia con la depleción estrogénica, pero vincula el riesgo de depresión a la intensidad, frecuencia y duración de los sofocos que comprometen el sueño. La sintomatología climatérica, especialmente vasomotora, se asocia a mayores despertares nocturnos y al agravamiento de los síntomas depresivos.⁹
3. Psicosocial: Plantea como relevantes a los factores psicoambientales como la nueva realidad corporal y psicológica, la rigidez de los roles sociales, la exigencia de mantener los parámetros de juventud, los cambios en la vivencia de la sexualidad y la supuesta pérdida de la identidad femenina y el "síndrome del nido vacío".⁹

Los estrógenos son esteroides sexuales con actividad neuromoduladora cuyos receptores se encuentran localizados en el sistema límbico, el hipotálamo, la hipófisis, la amígdala y la corteza cerebral, entre otros y pueden modificar la concentración de neurotransmisores por distintos mecanismos. Por un lado, producen un aumento de la liberación de catecolaminas endógenas, mientras que también afectan su metabolismo por acción sobre la monoamino oxidasa (MAO). A nivel general, incrementan la tasa de degradación de la MAO¹¹ y a nivel de la amígdala y el hipotálamo, disminuyen su actividad enzimática. En las mujeres en etapa reproductiva hay una relación inversa entre los niveles plasmáticos de la MAO y de estradiol circulante variando según los distintos momentos del ciclo menstrual^{11,12}. Hay también evidencia de que la administración exógena de estrógenos en mujeres deprimidas disminuye los niveles de MAO y mejora el ánimo¹¹. Estos mecanismos de control sobre la MAO, acción inhibidora de MAO (IMAO), incrementan los niveles de neurotransmisores y regulan el estado anímico.

Estos esteroides sexuales son capaces de regular la síntesis de acetilcolina a través del aumento de la acetilcolina transferasa, enzima relevante en la síntesis de acetilcolina en los núcleos del cerebro basal anterior y en áreas de proyección cortical.^{11,13} Se conoce también que modulan positivamente los receptores NMDA (N-metil D-aspartato) en el área CA1 hipocampal¹³, que sus receptores co-localizan con los del factor de crecimiento neuronal (NGF) en neuronas colinérgicas y que aumentan los factores transcripcionales para la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y del factor de crecimiento neuronal (NGF-1)¹¹. Se desprende de lo antedicho el rol de estos esteroides sobre la estructuración neuronal, la sinaptogénesis y la plasticidad sináptica.

La progesterona es un neuroesteroide, ya que junto con la pregnenolona y sus metabolitos reducidos son los únicos que pueden ser sintetizados de novo en el SNC o SNP. A la inversa de los estrógenos, tiene actividad estimulante de la MAO, aumentando el índice de degradación de las aminas biógenas¹⁴

Sus metabolitos muestran efectos gabaérgicos contradictorios. Mientras la tetrahydro-progesterona y su forma sulfatada facilitan la acción gabaérgica, el sulfato de pregnenolona y de dehidroepiandrosterona modulan inhibitoriamente al receptor¹⁴.

Por otra parte, principalmente el sulfato de pregnenolona, interviene en la activación de la sinapsis glutamatérgica mediada por NMDA.^{14,10} Además de las modificaciones que ocurren en el eje gonadal se observan: 1) a nivel del eje somatotrópico la disminución de la hormona de crecimiento (GH) y del factor de crecimiento insulinoide I (IGF-I) que explican la pérdida de la masa muscular y el aumento del tejido adiposo y, 2) a nivel del eje tiroideo una tendencia al aumento de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y tirotropina (TSH) sin cambios en la triyodotironina (T3) y tiroxina (T4)¹⁵.

DEPRESIÓN

Recoge la presencia de síntomas afectivos –esfera de los sentimientos o emociones: tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar o impotencia ante las exigencias de la vida-, aunque en mayor o menor grado, siempre están también presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo o incluso somático.¹⁶

Se ha descrito que en la mujer la falta de estrógenos proporciona una base bioquímica que puede explicar el posible desarrollo de este síntoma, ya que la ausencia de esta hormona facilita la disminución del triptofano libre en la sangre con la consiguiente disminución de la 5-hidroxitriptamina y debido a que los cambios en los niveles de serotonina en el cerebro representan uno de los mecanismos para el desarrollo de la depresión endógena, se ha sugerido esta hipótesis bioquímica para explicar la depresión de la mujer postmenopáusica.¹⁷

La hipótesis neurobiológica se basa en los cambios neuroendocrinos provocados por la depleción estrogénica sostenida en el SNC. De lo explicado anteriormente se desprenden las importantes alteraciones que ocurren secundariamente a los cambios hormonales postmenopáusicos.

Hay una disminución de la inhibición de la MAO, perdiéndose la importante acción antidepresiva del tipo IMAO que ejercen los estrógenos.¹¹

Secundariamente, los estrógenos desplazan al triptofano de su sitio de unión a la albúmina. Éste es un aminoácido esencial, precursor de la serotonina. Al incrementarse su porción libre favorece la síntesis de este neurotransmisor, que conocemos se encuentra íntimamente relacionado con la depresión.⁵ Disminuyen los niveles de triptofano libre, lo cual implica una disminución del triptofano disponible para que, a través de la triptofano hidroxilasa, se favorezca la síntesis de serotonina.

La vía serotoninérgica también se encuentra regulada por estos esteroides sexuales a nivel post sináptico a través de una acción sobre la unión del grupo 2 de los receptores de serotonina (5-HT₂). Esta regulación provoca un efecto antidepresivo del tipo del mecanismo de acción de los antidepresivos ISRS⁹.

Para las mujeres sin antecedentes de depresión, diversos estudios longitudinales con base en la comunidad han observado un mayor riesgo para el inicio de una depresión mayor o menor durante el climaterio o en la menopausia temprana, en comparación con la premenopausia.¹⁸

La depresión puede establecerse con algunas pruebas psicológicas, dentro de las cuáles se encuentra la Escala de Depresión de Zung (SDS).

Tanto en la construcción de la Escala de Autoevaluación de la Ansiedad como en la Escala de Autoevaluación de la Depresión, Zung tomó en cuenta ciertas precauciones necesarias para la confección de los exámenes psicológicos. Al examinador le es imposible falsificar tendencias en sus respuestas porque la mitad de los ítems están expresados en sentido positivo y otros en sentido negativo, lo cual evita que la persona descubra pautas a seguir y responda de manera automática.

Las respuestas son cuantificadas mediante una escala de cuatro puntos (1 a 4) en función de la intensidad, duración y frecuencia de los síntomas. Un ítem es anotado como positivo y presente cuando el comportamiento es observado, cuando es descrito por el paciente como que le ha ocurrido o cuando él mismo admite que el síntoma es todavía un problema. Por el contrario, es presentado como negativo o ausente cuando no ha ocurrido o no es un problema, el paciente no da información sobre el mismo o cuando la respuesta es ambigua tras una investigación adecuada.

La puntuación total es la suma de las de todos los ítems; a mayor puntuación, mayor grado de ansiedad o depresión según sea el caso

La Escala Autoaplicada de Depresión de Zung (Self-Rating Depression Scale, SDS)¹⁹ desarrollada por Zung, es una escala de cuantificación de síntomas de base empírica y derivada en cierto modo de la escala de depresión de Hamilton, ya que al igual que ella da mayor peso al componente somático-conductual del trastorno depresivo.¹⁹

ANSIEDAD

Se define como aquel sentimiento desagradable de temor, que se percibe como una señal de alerta que advierte de un peligro amenazante, frecuentemente la amenaza es desconocida, lo que la distingue del miedo donde la amenaza es concreta y definida.¹⁸

Cabe aclarar que la ansiedad por si misma no se considera una enfermedad, ya que partiendo de su función, ésta se encuentra contemplada en la amplia gama de respuestas emocionales que presenta cualquier persona. Cuando conserva cierta frecuencia, intensidad, recurrencia y duración tiene una utilidad y un fin.¹⁸

Durante el climaterio se produce una disminución en la actividad hormonal de los ovarios. La caída en la concentración de estradiol, el principal y más potente estrógeno secretado por el ovario, causa una retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con un aumento de la FSH²⁰. Estos cambios hormonales tienen directas repercusiones en la aparición de cuadros de ansiedad.

Los estrógenos y progestágenos pueden antagonizar la acción de los glucocorticoides, cuya liberación tiene un importante rol en la generación de cuadros de ansiedad. Los estrógenos mejoran la eficiencia de la neurotransmisión serotoninérgica, actuando también sobre otros sistemas de neurotransmisión, incluyendo catecolaminas, acetilcolina, GABA y glutamato.⁹

El descenso de los niveles de estrógenos observado en la menopausia, parece ser uno de estos cambios lo cual aumentaría la expresión de cuadros de ansiedad en mujeres vulnerables. Los estrógenos han demostrado poseer un efecto ansiolítico.⁹

La medición de la ansiedad también puede hacerse con pruebas psicológicas, siendo la Escala de Ansiedad de Zung de las más empleadas. Fue diseñada por Zung²¹ en 1971 con objeto de disponer de un instrumento que permitiera la comparación de casos y datos significativos de pacientes con ansiedad. Según su autor, debería permitir el seguimiento, cuantificar los síntomas, ser corta y simple y estar disponible en dos formatos.

En realidad se trata de dos escalas, una heteroadministrada (Anxiety Status Inventory) (ASI) y otra autoadministrada (Self-rating Anxiety Scale) (SAS). La ASI se encuentra validada en nuestro país y la SAS se encuentra en proceso de validación en el proyecto NORMACODEM.²²

Las 2 escalas constan de los mismos 20 ítems, pero adaptados a la forma de administración de cada una. 5 hacen referencia a síntomas afectivos y 15 a síntomas somáticos de ansiedad. Las preguntas deben hacer referencia a un periodo anterior de una semana, con objeto de estandarizar los datos.

Los trastornos de ansiedad que mide esta escala se agrupan en 2 sectores:

Afectivos: Desintegración mental, aprehensión, ansiedad, miedo.

Somáticos: Temblores, dolor y molestia corporal, tendencia a la fatiga y debilidad, intranquilidad, palpitaciones, mareos, desmayos, transpiración, parestesias, náuseas y vómitos, frecuencia urinaria, bochornos, pesadillas e insomnio.²²

Los resultados no parecen influenciarse por la edad, pero sí por el sexo, la clase social, la profesión, la religión y la nacionalidad.²¹

Zung¹⁹ en 1965 valida las escalas, tanto de la Autoevaluación de la Ansiedad como de la Autoevaluación de la Depresión, aplicándolas en primer lugar a un grupo de pacientes de consultorios externos en el *Duke Psychiatry Hospital* con diagnósticos de depresión, ansiedad y otros desórdenes de la personalidad. Los diagnósticos fueron establecidos separadamente por otros clínicos obteniendo puntuaciones con escalas psicométricas estándar antes de la aplicación de ambas escalas. En todos los pacientes se encontró una alta correlación entre las puntuaciones obtenidas y las recogidas con otras pruebas, se encontró asimismo diferencias significativas en relación con la edad, nivel educacional e ingresos económicos.

En 1968, Zung²¹ realizó la validación transcultural aplicando las escalas en Japón, Inglaterra, Checoslovaquia, Australia, Alemania y Suiza. Las autoevaluaciones en dichos países eran comparables, encontrando que existen diferencias entre un grupo de pacientes con diagnóstico de ansiedad aparente y pacientes ansiosos.

ESTRÉS OXIDATIVO.

La hipótesis original de los radicales libres en el envejecimiento fue propuesta por Gerschman y Harman a mediados de los 50's, en un momento en que se conocía relativamente poco sobre los sitios celulares de generación de los radicales libres y sus subsecuentes reacciones moleculares.²³

El dogma central de esta teoría radica en que durante el metabolismo aerobio se producen incidental e incontrolablemente especies radicálicas derivadas del oxígeno que, ya generadas, promueven reacciones que dañan macromoléculas. Este daño irreversible se acumula con el tiempo resultando una pérdida gradual de la capacidad funcional de la célula.²³

El estrés oxidativo es un desequilibrio bioquímico entre oxidantes y antioxidantes, producto de un exceso de producción de radicales libres o una reducida efectividad del sistema de defensa antioxidante.²³

El oxígeno es un compuesto esencial en el metabolismo de todos los organismos aerobios, ya que participa en diversas reacciones de oxidación, incluyendo la respiración. Durante estos procesos el oxígeno molecular se reduce, dando origen a las llamadas especies reactivas de oxígeno, las que en su mayoría son radicales libres.²³

Un radical libre es una especie química (molécula o átomo) que presenta al menos un electrón no apareado. La mayoría de los radicales libres son en extremo reactivos y tienden a asociarse "apareando" el electrón libre; por lo tanto son capaces de extraer un electrón de las moléculas vecinas para completar su orbital, convirtiéndose en componentes altamente reactivos y oxidantes.²⁴ La mitocondria constituye la fuente principal de radicales libres.

La utilización del oxígeno molecular como último aceptor de electrones, se reduce de forma univalente, generando productos intermediarios más reactivos, su reducción involucra cuatro electrones y genera tres especies reactivas de oxígeno: $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 y $OH^{\cdot -}$.²³

Las consecuencias de las reacciones de los radicales libres con diferentes materiales celulares pueden ser muy variadas. Los objetivos celulares frecuentemente atacados son: el ADN, los lípidos membranales, así como proteínas y carbohidratos. A nivel de organelos, se ha observado que las mitocondrias son sumamente sensibles a la presión oxidativa, lo que se refleja en cantidades elevadas de oxidación en lípidos y proteínas, y en mutaciones del ADN mitocondrial.²⁵

El daño celular producido por las especies reactivas de oxígeno ocurre sobre diferentes macromoléculas:

- *Lípidos.*

Es aquí donde se produce el daño mayor en un proceso que se conoce como peroxidación lipídica. La oxidación de los lípidos membranales provoca alteraciones en la permeabilidad o la pérdida de la integridad de la membrana plasmática y de los organelos celulares. Respecto a la permeabilidad se afecta tanto el transporte pasivo como el activo al alterarse las interrelaciones de fluidez de los lípidos que forman las membranas biológicas. En ausencia de iones metálicos los hidroperóxidos pueden acumularse en la membrana y con esto alterar su función, pueden transformarse en aldehídos (el malondialdehído es el más estudiado y puede provocar daño a otras moléculas como el ADN).²⁶

- *Proteínas.*

En ellas los radicales libres pueden inducir la fragmentación, lo cual conlleva a la pérdida de su función o a una mayor susceptibilidad a las enzimas proteolíticas. Hay oxidación de un grupo de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además se forman entrecruzamientos de cadenas peptídicas, y por último hay formación de grupos carbonilos.²⁷

- *Ácido desoxirribonucleico (ADN).*

El daño provocado por los radicales libres puede generar mutaciones somáticas que llevarían a la síntesis de proteínas defectuosas y posiblemente a la generación de transformaciones malignas.²⁸

- *Carbohidratos.*

Son dañados en menor proporción que otras moléculas. Existen algunos azúcares como la glucosa, el manitol y ciertos desoxiazúcares que pueden reaccionar con el radical hidroxilo para producir sustancias reactivas. También los polisacáridos pueden sufrir el ataque de los radicales libres lo que ocasiona que se fragmenten en unidades más sencillas, un claro ejemplo es la despolimerización del ácido hialurónico.²⁹

Cuadro 3. Especies reactivas de oxígeno y sus principales características.

Radical	Nombre	Características
O_2^-	Superóxido	Muy reactivo en medio hidrofóbico, no puede atravesar libremente las membranas biológicas.
$^{\cdot}OH$	Hidroxilo	Es el más reactivo; se relaciona con el daño sufrido directamente en ADN, proteínas y lípidos.
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno	No es un radical pero puede generarlos rápidamente al estar en contacto con iones metálicos como el Fe y Cu.
ONO_2^-	Peroxinitrito	Se forma por la reacción del O_2^- con el HNO_3
O_2	Oxígeno simple	Se forma como producto del glutatión reducido y el O_2^- y durante la lipoperoxidación. Juega un papel muy importante en procesos de mutagénesis, carcinogénesis, envejecimiento y desórdenes degenerativos.

Fuente: Elejalde JI, 2001.²⁴

FACTORES PRO-OXIDANTES

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).²⁹

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 ERO's, removiendo iones metálicos que puedan catalizar reacciones de oxidación y rompiendo cadenas en secuencias de iniciación oxidativa.²⁷

Un organismo tiene sistemas de defensa que pueden prevenir la toxicidad de las especies reactivas de oxígeno.

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

Albúmina: Es capaz de enlazar diferentes iones metálicos, absorber ácido hipocloroso (HClO), 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.³⁰

Antioxidantes no enzimáticos

La gran mayoría no son sintetizados por nuestro cuerpo, 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.

Antioxidantes enzimáticos

Varias enzimas son afectadas por el estado redox de la célula, algunas de ellas son utilizadas para mantener el estado redox tras el estrés oxidativo, por lo tanto los cambios en la cantidad o actividad de estas enzimas son útiles como marcador.³⁰

Sistemas en cargados de remover el Superóxido:

Superóxido Dismutasa (SOD). Descubierta por McCord y Fridovich en 1968 en Estados Unidos, es una enzima eritrocitaria capaz de remover catalíticamente al radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$) por medio de una reacción que genera H_2O_2 , mediante una reacción redox en la que actúa el ión metálico presente en la enzima.³⁰



Su principal función es la protección contra el anión superóxido. Está formada por un grupo de enzimas metaloides: CuSOD y Zn-SOD (contienen cobre y zinc en su sitio activo).

Se conocen 3 isoformas las cuales tienen diferente cofactor y distribución, en citoplasma, matriz mitocondrial y en líquidos extracelulares. Su actividad es coordinada con la catalasa y la glutatión peroxidasa, las cuales son enzimas que se encargan de convertir el H_2O_2 generado por la SOD en H_2O , para evitar que reaccione con metales pesados y genere el hidroxilo (radical libre más potente).³⁰

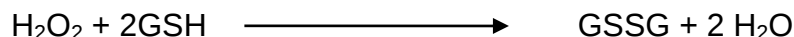
Existen diferentes formas de determinar la SOD, la más frecuente es la determinación indirecta por el método en el que se genera el radical superóxido con la xantina oxidasa a partir de la xantina y la SOD compete con un colorante indicador por el superóxido.^{30,31}

Sistemas encargados de remover el peróxido de hidrógeno:

Catalasa (CAT): Enzima con cuatro subunidades proteicas, cada una con un grupo hemo unido a su sitio activo. Se localiza a nivel celular en mitocondrias, citosol de los eritrocitos y en los peroxisomas, en donde cataliza la reacción de transformación del H_2O_2 producido por la SOD en H_2O y O_2 .³⁰ Presenta 2 funciones fundamentales: catalítica y peroxidativa. Forma parte del sistema antioxidante CAT/SOD que actúa en presencia de altas concentraciones de H_2O_2 .³²



Glutación Peroxidasa (GPx): Enzima selenio dependiente, se localiza en el citosol de los eritrocitos, lisosomas (neutrófilos, macrófagos) y mitocondria, utiliza GSH (glutación reducido) para la reducción de H_2O_2 a H_2O . La regeneración del disulfuro de glutación (GSSG) es catalizada por la glutación reductasa. Se encuentra en casi todos los tejidos, se puede detectar en varias partes de la célula y en la matriz mitocondrial y el espacio intermembranal, el mismo gen codifica para la GPX1 mitocondrial y extramitocrondrial. A diferencia de la catalasa esta enzima no es específica, ya que no sólo puede destruir H_2O_2 , si no también es capaz de reaccionar efectivamente con lípidos y sobre hidroperóxidos orgánicos como hidroperóxido de cumeno, peróxidos de colesterol y ter-butil hidroperóxido.³²



Capacidad antioxidante Total (TAS): En el plasma se encuentran varias sustancias cuya función es prevenir o inhibir el daño oxidativo provocado por los radicales libres, como el ácido úrico, la bilirrubina, los estrógenos y diversas vitaminas que pueden actuar como atrapadoras de radicales libres 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.³⁰

Cuadro 4. Clasificación de los antioxidantes según el sitio donde ejercen su acción.

Intracelular	Membrana	Extracelular
Superóxido dismutasa	Vitamina E	Ceruloplasmina
Catalasa	Betacarotenos	Transferinas
Peroxidasa	Ubiquinol-10	Lactoferinas
DT-deafarasa		Albúminas
GSH		Haptoglobinas
Sistemas proteolíticos		Ácido úrico
Vitamina C		Vitamina C y E

Fuente: Venereo GJ, 2002 ³²

Recientemente, se ha mostrado que los estrógenos modulan los procesos oxidativos y antioxidativos, logrando una disminución en la producción de radicales libres, un aumento en la expresión de enzimas antioxidantes y, a la vez, participando como una molécula antioxidante en sí.³³

Cuadro 5. Clasificación de los antioxidantes según su origen.

Origen	Acción
<i>Exógenos</i>	<i>Actúan como moléculas suicidas, ya que se oxidan al neutralizar al RL por lo que la reposición de ellos debe ser continua.</i>
Vitamina E	Neutraliza el O ₂ singlete, Captura al OH ⁻ y O ₂ , Neutraliza peróxidos
Vitamina C	Neutraliza el O ₂ singlete, Captura al OH ⁻ y O ₂ , regenera la forma oxidada de la vitamina E
Betacarotenos, flavonoides, licopenos	Neutraliza el O ² singlete
<i>Endógenos</i>	<i>Producidos por el mismo organismo como un mecanismo de defensa intrínseco</i>
Enzimáticos	Cofactor
SOD	Cobre, sodio, manganeso
CAT	Hierro
GPx	Selenio
No enzimáticos	
Glutación	Barreras fisiológicas que enfrenta el O ₂ a su paso desde el aire hasta las células.
Coenzima Q	
Ácido tióctico	Transportadores de metales (transferrina y ceruloplasmina)

Fuente: Venereo GJ, 2002 ³²

La actividad antioxidante de los estrógenos es atribuida a la capacidad de aumentar los niveles de estradiol ya que éste tiene un anillo fenólico que cede el hidrogenión, por lo que actúan como antioxidantes secundarios porque donan electrones a las ERO's y éste se vuelve un RL menos dañino. Esta propiedad le posibilita al estrógeno intervenir en diferentes etapas de la oxidación lipídica. Estudios in vitro han evidenciado la capacidad antioxidante de los estrógenos, al disminuir la oxidación de LDL.³³

En estudios con ratas ooforectomizadas se han evidenciado estos cambios; Strehlow y cols³⁴ mostraron una disminución de la SOD extracelular y mitocondrial. Mientras que Wassmann y cols³⁵ evidenciaron un incremento la producción de la SOD. Signorelli y cols³⁶ demostraron que los niveles plasmáticos del maldonaldehído (MDA), estaban aumentados significativamente en la mujer posmenopáusica comparada con la "fértil" y evidenció menor actividad del antioxidante GPX.

Unfer³⁷ evidenció que los niveles totales de SOD eran significativamente menores en postmenopáusicas que en premenopáusicas. Sin embargo, no encontró diferencias significativas en los niveles de GPx y entre los niveles de estrés oxidativo de mujeres pre y postmenopáusicas. Otros autores evidenciaron que el grupo postmenopáusico tenía niveles de TAS significativamente menores que el grupo premenopáusico, y lograron correlacionar la disminución de estrógenos y la disminución de TAS.

TERAPIA HORMONAL

El término "terapia de hormonas bioidénticas" se utiliza para describir un medicamento que contiene estrógeno, la progesterona u otras hormonas que son duplicados químicamente exactos de hormonas producidas por las mujeres, principalmente en los ovarios.³⁸

Es un tratamiento que no repone la carencia de hormonas (principalmente, estrógenos) sino que bloquea los receptores para los estrógenos mejorando así los síntomas depresivos. Está contraindicado si la mujer tiene antecedentes personales de cáncer de mama, endometrio, hemorragias uterinas, enfermedades hepáticas activas, melanoma maligno y antecedentes de tromboflebitis o enfermedad tromboembólica.²⁵

Diversos estudios diseñados para probar diferentes dosis de estrógenos encontraron una estructura lineal dosis-respuesta desde la dosis más baja a la más alta.³⁹

No hay un umbral de acción en la actividad de los estrógenos en la curva dosis-respuesta, pero sí hay un incremento en el efecto al aumentar la dosis.⁴⁰

Hay dos tipos básicos de terapia hormonal:

1. TE: Terapia sólo de estrógenos: proporciona el alivio de los síntomas de la menopausia. Se prescribe para mujeres sin útero debido a una histerectomía.³⁷
2. TEP: combinación de estrógeno más la terapia con progestágenos.

El progestágeno se añade a la TE para proteger a las mujeres con un útero en contra del estrógeno solo y contrarrestar el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma asociado al uso de estrógenos³⁷; éste se administra intermitentemente por 12-14 días cada mes, una vez cada 3 o 6 meses por 14 días (régimen extendido) o continuamente (diario).³⁹

Las formas de administración varían según criterio médico, pudiendo instituirse tratamientos continuos o cíclicos. La forma de estrógeno utilizada es generalmente estrógenos equinos conjugados (EEC) y progesterona que habitualmente se asocia como acetato de medroxiprogesterona (MPA).⁴⁰

La evidencia reciente ha demostrado que la adición de una progestina, o bien el acetato de noretistrona (NETA) o MPA, tiene efecto sinérgico con los estrógenos, teniendo mayor eficacia en la mejoría de los síntomas de los bochornos. Esto es más evidente en las dosis más bajas de EEC, en el que la adición de 1.5 o 2.5mg MPA suprime el efecto de dosis-respuesta encontrada entre 0.625, 0.45 y 0.3mg EEC.²⁰

Las principales indicaciones para la terapia hormonal aprobada por los EUA y la FDA son para el tratamiento de los síntomas de la menopausia específicamente de los bochornos, sudoraciones nocturnas, pérdida ósea y síntomas de la atrofia vulvovaginal.⁴⁰

Durante los últimos años ha habido un interés considerable en la reducción de la cantidad de estrógeno y progestina utilizada en la TH para reducir los efectos adversos, específicamente en la enfermedad cardiovascular y potencialmente, cáncer de mama.

La FDA de los EE.UU. ha indicado la necesidad de determinar la dosis más baja de un medicamento que es terapéuticamente eficaz con puntos finales estadísticamente diferentes del placebo y recientemente ha aprobado el uso de dosis más baja de TH oral que las que se utilizaban en el pasado y consta de 4 diferentes combinaciones de dosis.⁴⁰

EEC 4.5mg + 1.5mg de MPA

EEC 0.3mg + 1.5mg de MPA

E₂ 1.0mg + 0.5mg de NETA

EE 5.0µg + 1.0mg de NETA

Las dosis más bajas de estrógenos, especialmente EEC y 0.45 y 0.3mg de MPA 2.5 o 1.5mg, ha sido demostrado que tienen efectos comparables en términos de los lípidos, los síntomas de la menopausia, los recuentos de células superficiales vaginales, y la hiperplasia endometrial, en comparación con la dosis más alta de EEC 0.625mg con MPA 2.5mg comercializado en los Estados Unidos.⁴⁰

Una dosis menor de la terapia hormonal se tolera mejor y puede tener una razón de riesgo-beneficio más favorable que la dosis estándar. Sin embargo, no se han evaluado las dosis más bajas en estudios a largo plazo. Las dosis bajas diarias que se utilizan comúnmente al iniciar la terapia hormonal sistémica (oral) son:

0.3mg de estrógenos conjugados orales,

0.5mg de 17β-estradiol sincronizado oral y

0.014-0.025mg 17β-estradiol (parche transdérmico).⁴¹

La dosis del progestágeno varía con base en el progestágeno utilizado y la dosis de estrógenos; comúnmente se inicia en la dosis eficaz más baja de⁴¹

1.5mg de MPA,

0.1mg de NETA,

0.5mg de drospirenona o

50 - 100mg de progesterona micronizada.

Al comparar a las mujeres que usan dosis estándar, las mujeres que usan dosis bajas de estrógenos tienen menor posibilidad de presentar efectos no deseados, como sangrado vaginal o y dolor en las mamas.²⁰

Cuadro 6. Tipos de esquemas de terapia hormonal.

Esquema	Estrógeno	Progestágeno
Cíclico.	Días 1- 25.	Últimos 10–14días del ciclo de la TH.
Cíclico combinado.	Días 1-25.	Días 1 al 25.
Cíclico continuo “continuo-secuencial”.	Diario.	10-14 días cada mes.
Cíclico continuo “continuo-secuencial”: de ciclo prolongado.	Diario.	14 días cada 2-6 meses.
Combinado continuo.	Diario.	Diario.
Combinado intermitente: “progestágeno pulsado; continuo pulsado”.	Diario.	Ciclos repetidos de 3 días si y 3 días no.

Fuente: Anarte MT, Cuadros JL, Herrera J. 1998.⁹

Para las mujeres postmenopáusicas sin depresión clínica, la evidencia respecto a los efectos de la terapia hormonal en el estado de ánimo es mixta. Muchos estudios pequeños, a corto plazo en mujeres de mediana edad sugieren que el uso de TH mejora el estado de ánimo, mientras que los resultados de otros estudios no mostraron cambio alguno.⁴²

Sólo algunos estudios aleatorizados y controlados han evaluado los efectos de la terapia hormonal en mujeres de mediana edad o mayores con depresión. Dos estudios aleatorizados y controlados pequeños apoyan la eficacia antidepresiva de la terapia con estrógenos a corto plazo en mujeres climatéricas con depresión, mientras que un estudio aleatorizado y controlado no demostró la eficacia antidepresiva de la terapia hormonal en mujeres deprimidas con cinco o diez años de postmenopausia.⁴²

Es motivo de controversia si la terapia hormonal, en algunas circunstancias, puede aumentar los efectos antidepresivos de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

Así mismo, las mujeres postmenopáusicas que reciben terapia hormonal presentan una reducción de los síntomas de ansiedad cuando ésta tiene una presentación subclínica. Además, los estrógenos actuarían en varios niveles de los receptores GABA provocando efectos ansiolíticos.⁹

La evidencia sobre el uso de la terapia hormonal es insuficiente para apoyar su uso en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

ESTRÉS OXIDATIVO Y MENOPAUSIA

Durante el climaterio el cuerpo y metabolismo de la mujer cambia de forma importante y los mecanismos que regulan el estrés oxidativo no son la excepción.

En los últimos años se han realizado estudios que ligan esta disminución en los niveles de estrógenos, con cambios en el comportamiento oxidativo/antioxidativo de la mujer, sin embargo, el panorama aún no está claro.

Recientemente se ha logrado demostrar que el nivel de estrés oxidativo, representado por los niveles plasmáticos de 4-hidroxynenal (4-HNE; producto de desecho de la oxidación de los lípidos), el malondialdehído (MDA) y la capacidad oxidativa de LDL del plasma, estaba aumentado significativamente en la mujer posmenopáusica comparada con la premenopáusica. En este estudio también se efectuó un análisis de características de las poblaciones, y se descartó la edad como factor causal del incremento de estrés oxidativo.³⁰

Utilizando los niveles de hidroperóxido lipídico (LPO), como indicador de producción de radicales libres y de daño oxidativo de los lípidos de la membrana, se demostró que hay un mayor nivel de lesión o estrés oxidativo en la postmenopáusica comparada con la premenopáusica. Además, en este mismo estudio, se evidenció una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de estrógeno y los de estrés oxidativo, es decir, a menor nivel de estrógeno, mayor evidencia de lesión oxidativa.³⁰

Otros estudios no lograron mostrar diferencia significativa entre los niveles de estrés oxidativo de mujeres pre y postmenopáusicas, utilizando como indicador de estrés los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en plasma, y tampoco evidenciaron una relación inversa entre los niveles estrogénicos y los indicadores de estrés oxidativo.³⁰

Signorelli³⁶ evidenció menor actividad del antioxidante glutatión peroxidasa (GPx) en el grupo de mujeres postmenopáusicas, comparado con el grupo de premenopáusicas; mientras que Unfer³⁷, en un estudio más detallado, evidenció que los niveles totales de SOD eran significativamente menores en postmenopáusicas que en premenopáusicas. Sin embargo, no encontró diferencias significativas en los niveles de GPx, ni de catalasa (CAT) entre los grupos de pre y postmenopáusicas.³⁰

Otros estudios que midieron el estatus antioxidativo total, medición general de la capacidad antioxidativa del cuerpo, (TAS) en un grupo de 55 mujeres evidenciaron que el grupo postmenopáusico tenía niveles de TAS significativamente menores que el grupo premenopáusico, y a la vez lograron correlacionar la disminución de estrógenos y la disminución de TAS.³⁰

Según los estudios anteriores, pareciera que la menopausia se asocia con niveles aumentados de estrés oxidativo y niveles disminuidos de antioxidantes enzimáticos, sin embargo, no hay reportes relacionados con el posible efecto de la terapia hormonal en dosis bajas.

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 existe hipoestrogenismo ($\text{FSH} > 50 \text{ UI/L}$ y $\text{estradiol} < 25 \text{ pg/mL}$), para la cual no exista ninguna otra causa patológica o fisiológica, ésta se presenta entre los 45 y 55 años.

En este sentido, la sintomatología asociada al climaterio es consecuencia de la disminución de estrógenos y consta de síntomas somato vegetativos así como presencia de trastornos del humor (depresión y ansiedad).

Las manifestaciones clínicas de la depresión y ansiedad en el climaterio se derivan de dos componentes: la disminución estrogénica por deficiencia de folículos ováricos y los factores psicológicos, sociales y culturales.

La relación climaterio-estrés oxidativo se fundamenta en el incremento de radicales libres y especies reactivas de oxígeno ya que hay una disminución de la capacidad antioxidante (pérdida de estrógenos) por lo cual provoca el organismo no pueda detoxificarse rápidamente de los radicales libres o reparar el daño resultante, además se ha determinado que la depresión y la ansiedad son factores pro-oxidantes, que incrementan el estrés oxidativo.

La terapia hormonal vía oral aprobada por la FDA es recomendada en el climaterio ya que entre sus beneficios se encuentran la reducción de la sintomatología humoral, y la disminución del estrés oxidativo debida al incremento de la actividad antioxidante del plasma; mientras que los efectos adversos incluyen un mayor riesgo de trombosis venosa, aumento en la sensibilidad mamaria e hiperplasia endometrial.

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 y la prevalencia de los trastornos del humor; sin embargo aún hay controversia en su efecto sobre el estrés oxidativo.

Por lo anterior, se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Prevalecerá la reducción del estrés oxidativo y disminuirá la prevalencia de los trastornos del humor en mujeres climatéricas que reciben tratamiento en microdosis comparado con placebo?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Establecer el efecto que ejerce la terapia hormonal con estrógenos en microdosis administrada por vía oral sobre el estrés oxidativo y la prevalencia de los trastornos del humor (depresión y ansiedad) en la postmenopausia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar el efecto que ejerce la terapia hormonal en microdosis administrada por vía oral sobre los trastornos del humor (depresión y ansiedad) en mujeres postmenopáusicas.
2. Determinar el efecto que ejerce la terapia hormonal en microdosis administrada por vía oral sobre el estrés oxidativo medido a través de los marcadores: lipoperóxidos, y la actividad de las enzimas SOD y GPx, además de la capacidad antioxidante total.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La terapia hormonal en microdosis disminuye, paulatinamente después de 6 meses de tratamiento, los niveles de lipoperóxidos como marcador de estrés oxidativo. La proporción de mujeres con depresión y ansiedad también disminuye. Los niveles de lipoperóxidos se reducen en las mujeres postmenopáusicas en tratamiento en microdosis, independientemente de si cursan con algún trastorno de humor.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio experimental, prolectivo, longitudinal, comparativo.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en 117 mujeres de 40 a 60 años en climaterio y clínicamente sanas, divididas en tres grupos: 40 premenopáusicas (Grupo Control), 39 postmenopáusicas con tratamiento (Grupo Microdosis) y 38 postmenopáusicas (Grupo Placebo) que cumplieron con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres de 40 a 60 años.
2. Sin ingesta de suplementos antioxidantes.
3. Clínicamente sanas que se encuentren cursando la etapa de climaterio.
4. Pacientes con estudio citológico vaginal normal (hasta Negativo II).
5. Paciente con mastografía normal.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que se encuentren tomando terapia de reemplazo hormonal
2. Con antecedentes de cáncer de mama o endometrio
3. Hepatopatía
4. Tromboflebitis
5. Con enfermedades crónico degenerativas no controladas

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Que durante el tratamiento presenten cáncer de mama o alguna contraindicación para el uso de estrógenos.
2. Que no asistan a toma de muestra o a recoger el tratamiento
3. Que suspendan el tratamiento
4. Las que se retiren por cualquier causa

VARIABLES DEPENDIENTES

1. Estrés oxidativo, medido a través de: LPO, capacidad antioxidante total (TAS), la actividad de las enzimas antioxidantes: SOD y GPx
2. Trastornos del humor (ansiedad y depresión) medidos a través de la Escala de depresión de Zung y Escala de ansiedad de Zung.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Tratamiento:

1. Placebo,
2. Control y
3. Terapia hormonal (TH): EEC 0.3mg/día por 30 días durante 6 meses y MPA 5mg/día por 10 días cada 6 meses)

VARIABLES INTERVINIENTES

1. Tabaquismo
2. Sedentarismo
3. Ingesta de alcohol
4. Horas de sueño
5. Ingesta de cafeína
6. Sobrepeso

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Nivel de medición	Categoría
Estrés oxidativo	Desequilibrio bioquímico entre radicales libres y antioxidantes. Medido a través de la lipoperoxidación (LPO) y los sistemas antioxidantes (SOD, GPX y Capacidad Antioxidante Total)	Cuantitativa Continua: LPO $\geq$ 0.320 μ mol/L TAS $\leq$ 900mmol/L SOD $\leq$ 1.20U/g Hb GPx $\leq$ 50.1U/g Hb	LPO μ mol/L TAS μ mol/L SOD U/g de Hb GPx U/g de Hb
		Cualitativa Nominal	Positivo: LPO $\geq$ 0.320 μ mol/L TAS $\leq$ 900 μ mol/L SOD $\leq$ 1.20 U/g Hb GPx $\leq$ 50.1 U/g Hb SOD/GPx $\geq$ 0.023
Depresión	Trastorno del humor asociado con la menopausia medido a través de la Escala de Depresión de Zung y que origina EOx	Cualitativa Ordinal	<40ptos: No depresión 40-47ptos: Leve 48-55ptos: Moderada >55ptos: Severa
		Cuantitativa Continua	"Puntaje total"
		Cualitativa Nominal	<40ptos: No deprimidas $\geq$ 40ptos: Deprimidas
Ansiedad	Trastorno del humor asociado con la menopausia medido a través de la Escala de Ansiedad de Zung y que origina EOx	Cualitativa Ordinal	$\leq$ 45ptos: Sin ansiedad 46-55ptos: Leve 56-69: Moderada $\geq$ 70ptos: Intensa
		Cuantitativa Continua	"Puntaje total"
		Cualitativa Nominal	$\leq$ 45ptos: No ansiosas >45ptos: Ansiosas
Terapia hormonal	Tipo de tratamiento al que estén sometidas las participantes	Cualitativa Nominal	1 control 2 micro dosis 3 placebo
Tabaquismo	Consumo activo de $\geq$ 2cigarros/día	Cualitativa Nominal	0-Negativo, 1-Positivo
Sedentarismo	Falta de realización de una actividad física específica programada y periódica por mínimo 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	Cualitativa Nominal	0: <6h, 1: >6h
		Cuantitativa discreta	Horas

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se realizó la difusión pertinente para hacer llegar la invitación a la población abierta y que asistieran a las pláticas informativas donde un experto en el tema les explicó que es la menopausia, la sintomatología y sus causas así como para informarles de que se trataba el proyecto. Ahí mismo llenaron la encuesta de climaterio^{Anexo 1} que permitió seleccionar a la población de estudio y colocarlas en uno de los 3 grupos existentes:

1. Grupo Control: Mujeres en premenopausia que no recibieron tratamiento.
2. Grupo Micro dosis: Mujeres postmenopáusicas que ya no presenten sangrados o con FSH>50UI/L y Estradiol<25pg/mL (se les administró diariamente EEC 0.3mg/día por 30 días y MPA 5mg/día por 10días cada 6meses por vía oral.)
3. Grupo Placebo: Mujeres postmenopáusicas que ya no presenten sangrados o con presencia de hipoestrogenismo a las cuales se les administrará un placebo similar al tratamiento por vía oral.

Una vez seleccionada la población de estudio se les citó en la Clínica Multidisciplinaria Zaragoza ubicada en Campus I a las 8:00am previo ayuno de mínimo 8h para tomar muestra de sangre periférica, exploración física, antropometría y medida de la tensión arterial.

La realización de la toma de muestra para la BH, QS y marcadores de EOx se realizó previo consentimiento informado.^{Anexo 2}

También se les pidió que respondan los instrumentos de medición para pro-oxidantes (cuestionario de estilo de vida^{Anexo 3}, el cuestionario de polifarmacia^{Anexo 4}, escala de depresión de Zung (SDS)^{Anexo 5} y la escala de ansiedad de Zung (ASI)^{Anexo 6}. La aplicación de los cuestionarios se realizó por auto aplicación.

Tanto la toma de muestra sanguínea como la aplicación de los instrumentos de medición se realizó en 3 momentos:

1. Basal: al inicio del tratamiento
2. A los 3 meses: a mitad del tratamiento
3. A los 6 meses: Fin del tratamiento

Se armó un expediente clínico para cada paciente el cual fue evaluado por el ginecólogo a cargo y en él se iban anexando las escalas ASI y SDS, consentimiento informado, cuestionarios de estilo de vida, polifarmacia, climaterio, antropometrías, reportes de resultados de las pruebas que se les realizaron, papanicolaou y mastografía del inicio y final del tratamiento

Las muestras sanguíneas se emplearon para:

- Cuantificación del estrés oxidativo a través de las técnicas de peroxidación lipídica, capacidad antioxidante total y actividad de las enzimas antioxidantes, superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx).
- Tubos al vacío con EDTA como anticoagulante: Realización de la BH (permitió establecer el estado de salud de la participante y se realizó en el equipo automatizado Culter Beckman)
- Tubos al vacío sin anticoagulante: Realización de la QS (permitió establecer el estado de salud de la participante; la determinación de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, albúmina, colesterol, triglicéridos y HDL se llevó a cabo con un analizador automatizado Junior Selectra).

Todos los reactivos que se utilizaron en las determinaciones bioquímicas fueron de Randox Laboratories, Ltd. (Crumlin, Co, Antrim, UK). Los valores de corte se determinaron en el Laboratorio de Investigación Clínica Gerontológica N° 6 de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Campus II de la FES Zaragoza en la Ciudad de México.

El perfil hormonal se realizó en el Centro Médico Nacional Siglo XXI y para la realización de mastografía y papanicolaou se contó con el apoyo de Laboratorios Clínicos Azteca unidad Los Reyes.

Las pacientes que se sometieron al tratamiento se citaban nuevamente en la Clínica Multidisciplinaria Zaragoza cada mes para recoger su tratamiento y cada 3 meses para realizar la toma de muestra y aplicación de cuestionarios así como para recoger los resultados de sus análisis.

TÉCNICAS

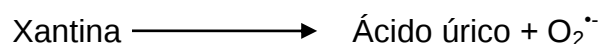
EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LAS ENZIMAS ANTIOXIDANTES

Superóxido dismutasa (SOD)

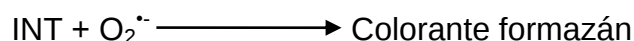
Se empleó el reactivo comercial Ransod (Randox Laboratorios Ltd, UK).

Fundamento:

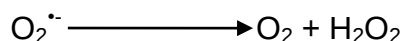
La técnica se basa en la reacción entre la xantina y la xantina oxidasa para generar radicales superóxido ($O_2^{\cdot-}$)



Los radicales superóxido generados reaccionan con sales de p-iodonitro tetrazolio (INT) para producir el colorante rojo formazán.



La SOD presente en las muestras compite con el INT 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:

Se toman 0.5μL de sangre total y se lavan los eritrocitos 3 veces con 3mL de solución de NaCl al 0.9 %, centrifugando durante 10min a 3000rpm en cada lavado. Al botón de eritrocitos lavados se adicionan 2mL de agua bidestilada fría, se mezcla y deja reposar durante 15min a 4°C. Del lisado se toman 0.100mL y se diluyen con 1.9mL de tampón de fosfato 0.01mmol/L pH 7.0.

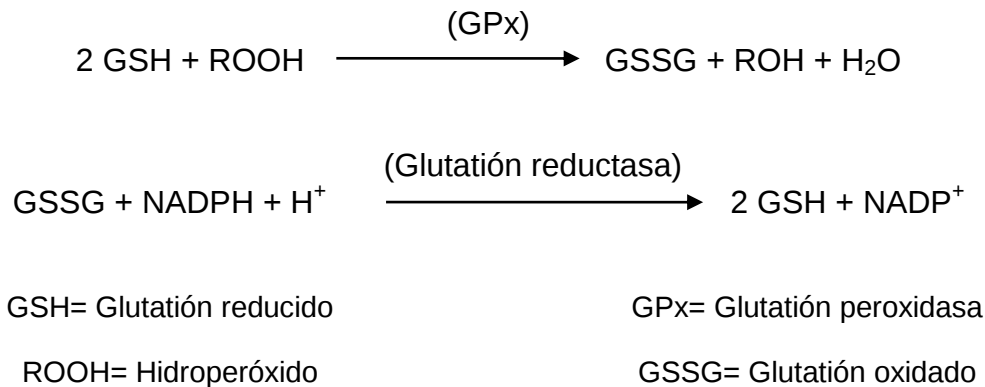
Para el ensayo se pipetea 0.050mL de muestra diluida y se adicionan 1.7mL de sustrato mixto (xantina 0.05mmol/L, I.N.T. 0.025mmol/L), después de mezclar se agregan 0.25mL de xantina oxidasa (0.94mmol/L). Se mezcla y se registra la absorbancia A1 al cabo de 30seg y se empieza a cronometrar el tiempo simultáneamente para leer la absorbancia final A2 al cabo de 3min frente al blanco de agua a una longitud de onda de 505nm.

Glutación peroxidasa (GPx)

Se empleó el reactivo comercial Ransel (Radox Laboratorios Ltd, UK).

Fundamento:

La cuantificación de esta enzima se basa en el método desarrollado por Paglia y Valentine con base en la siguiente reacción:



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

Procedimiento:

Tomar 0.05mL de sangre entera heparinizada en 1mL de solución diluyente (proporcionada por Randox), se incuba 5min. Para posteriormente añadir 1mL de reactivo de Drabkin a doble concentración. Las muestras se analizan en los siguientes 20min.

Para el ensayo, se colocan 0.02mL de muestra diluida, 1mL de reactivo de trabajo (glutatión 4mmol/L, glutatión reductasa ≥ 0.5 U/L y NADPH 0.34mmol/L) y 0.04mL de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18mmol/L). Se mezcla y lee la absorbancia inicial al cabo de 1min y se empieza a cronometrar simultáneamente para leer de nuevo al cabo de 1 y 2min. La cinética de esta reacción se lee a 340nm.

Lipoperóxidos (LPO)

Peroxidación lipídica medida a través del método del ácido tiobarbitúrico (TBA).

Fundamento:

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 pH bajo; en la reacción del TBA, una molécula de malondialdehído (MDA) reacciona con dos moléculas de TBA con la producción de un pigmento rosa cuya absorción máxima es a los 532-535nm.

Procedimiento:

Se utilizó el método de Jentzsch (1996)⁴¹. Se recolectó sangre total en tubos con anticoagulante, heparina o EDTA, se centrifugó de inmediato por 10min a 3000rpm para obtener el plasma; a éste se le adicionaron 10µL de butiril-hidroxitolueno (BHT) 2mM por mL de sangre (evita la auto-oxidación de las muestras). Se colocaron 400µL de plasma con 50µL de BHT (12.6mmol/L) y 400µL de ácido orto fosfórico (0.2M), se agitó en vórtex 10seg y posteriormente se adicionaron 50µL de TBA (0.11mol/L), se volvió a agitar en vórtex por 10seg. Esta mezcla se incubó por 45min a 90°C en un baño de agua, pasado este tiempo se colocaron los tubos en hielo por 5min para detener la reacción.

Posteriormente se adicionaron 1200µL de butanol en cada tubo y 100µL de solución salina saturada, se agitó vigorosamente por 30seg y se centrifugó a 5000rpm/1min, la fase de butanol se trasvasó una celda y se midió la absorbancia a 535nm y 572nm.

La concentración de ácido tiobarbitúrico que reacciona se calcula por medio de una curva estándar de MDA, obtenida a partir del estándar de 1,1,3,3-Tetrametoxipropano (TMP).

Preparación de la curva estándar:

Se prepararon las siguientes soluciones:

1. TMP 1mM. - Diluir 17 μ L de TMP en 100mL de agua bidestilada.
2. TMP 0.2mM.- Tomar 1ml de TMP 1mM y añadir 4mL de agua bidestilada, preparar en cada uso.
3. Preparar 8 tubos con diferentes concentraciones de TMP 0.2mM, como el cuadro explica:

Tubo	TMP (μ L)	H ₂ O (mL)	MDA (μ mol/L)
1	0	400	0
2	10	390	0.4
3	20	380	0.8
4	40	360	1.6
5	60	340	2.4
6	100	300	4
7	140	260	5.6
8	200	200	8

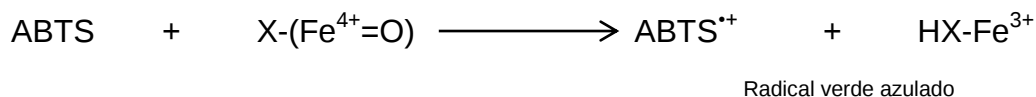
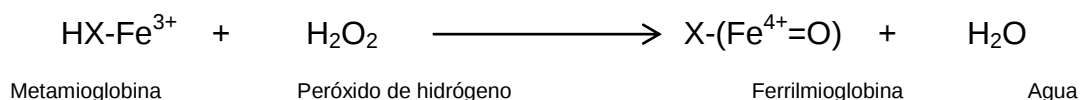
4. A cada uno de los tubos de la curva se les da el mismo tratamiento que a la muestra.

Capacidad antioxidante total

Análisis del estado de los antioxidantes totales a través del kit 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 600nm.



Procedimiento:

Se pipetearon 0.02mL de plasma y se adicionó 1mL de cromógeno, después de mezclar se prosigue a la lectura de la absorbancia inicial A1, después de esto se adicionaron 0.200mL de sustrato, se empezó a cronometrar para leer la absorbancia A2 al cabo de exactamente 3min, las lecturas se realizaron a 600nm.

Relación SOD/GPx

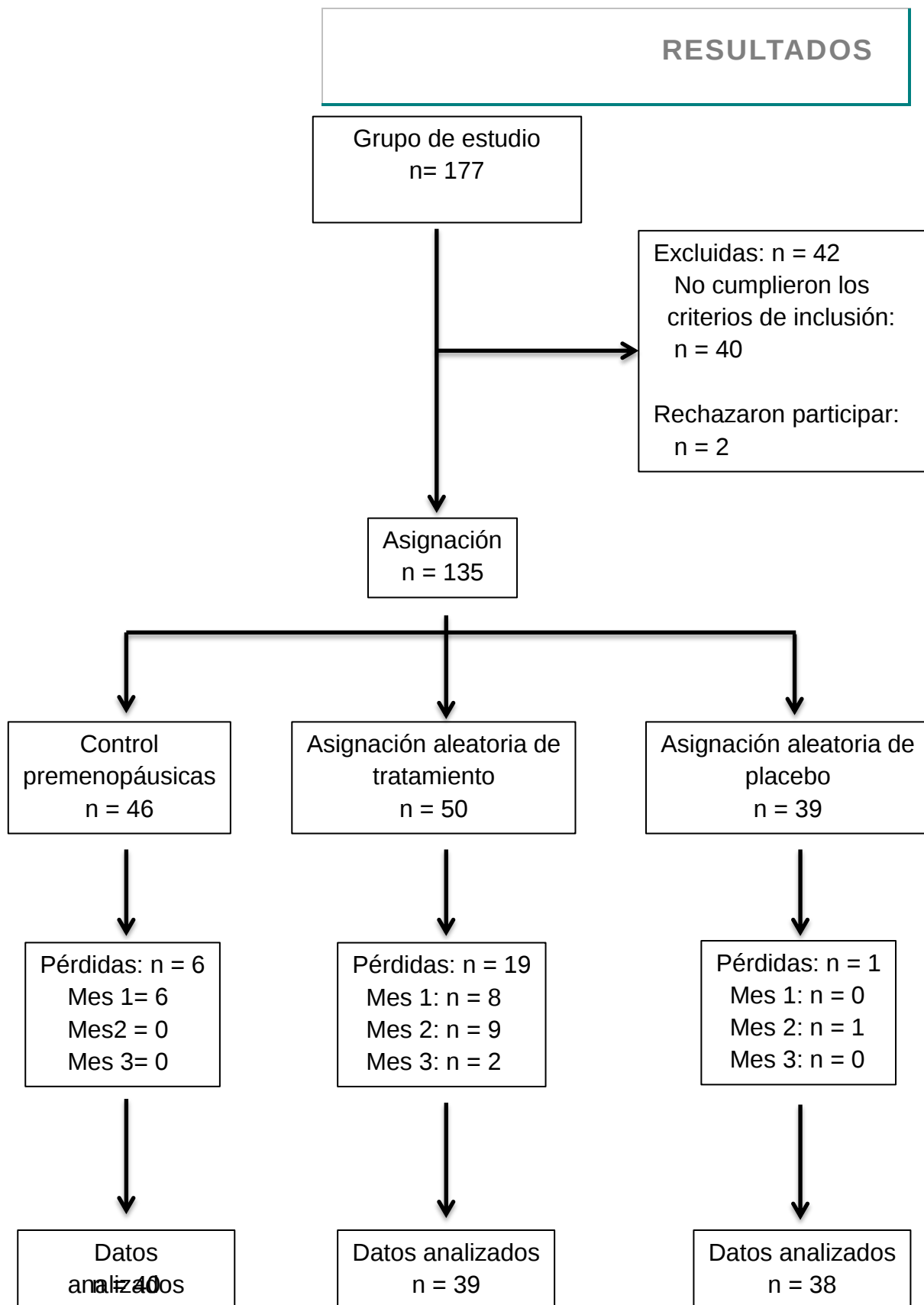
Es un indicador del funcionamiento del sistema enzimático, ofrece una estimación del desequilibrio entre las enzimas, el cual tiende a generar un aumento de radicales libres que no puede ser reparado por el segundo.

Análisis Estadístico

Para hacer el análisis descriptivo se consideraron 2 tipos de variables; para las variables cualitativas se obtuvieron frecuencias y proporciones; mientras que para las cuantitativas se tomó la media y desviación estándar

Al realizar el análisis comparativo de las variables cualitativas se hizo a través de la prueba χ^2 y prueba de McNemar; para las cuantitativas se realizó ANOVA de medidas repetidas y T-pareada.

El valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.



ESTADO DE SALUD Y ESTRÉS OXIDATIVO

La población de estudio estuvo conformada por 117 mujeres de 40 a 60 años de edad, la cual fue estratificada en tres grupos; en el cuadro 7 se observan los parámetros utilizados para evaluar el estado de salud (mediciones bioquímicas, clínicas, antropométricas y de estado de ánimo; no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados).

Cuadro 7. Medias de biometría hemática, química sanguínea y antropometría por grupo al inicio del tratamiento.

	Premenopáusicas (n=40)	Placebo (n=38)	Microdosis (n=39)
<u>Biometría Hemática</u>			
Hemoglobina (g/dL)	13.7 ± 1.6	14.7 ± 1.2	14.7 ± 0.7
Hematocrito (%)	42.4 ± 4.2	44.8 ± 3.4	44.8 ± 2.1
Leucocitos (cel/mm ³)	6280 ± 1672	5578 ± 1201	5730 ± 1461
Eritrocitos (x10 ⁶ cel/mm ³)	4.56 ± 0.49	4.86 ± 0.51	4.87 ± 0.31
CMHC (%)	32.24 ± 1.25	32.72 ± 1.16	32.85 ± 0.89
<u>Química Sanguínea</u>			
Glucosa (mg/dL)	94 ± 30	110 ± 49	101 ± 34
Colesterol (mg/dL)	205 ± 33	214 ± 50	229 ± 49
Triglicéridos (mg/dL)	165 ± 86	153 ± 59	219 ± 206
Ácido úrico(mg/dL)	4.3 ± 1.4	4.6 ± 1.3	4.7 ± 1.3
HDL(mg/dL)	61 ± 15	57 ± 13	50 ± 11
Albúmina(g/dL)	4.5 ± 0.5	4.7 ± 0.4	4.5 ± 0.3
<u>Antropometría</u>			
Peso (kg)	63.5 ± 9.5	64.0 ± 11.7	68.2 ± 15.5
Talla (m)	1.52 ± 0.05	1.52 ± 0.06	1.52 ± 0.06
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.26 ± 3.5	27.66 ± 4.31	29.46 ± 6.52
Circunferencia de cintura (cm)	89.9 ± 9.4	92.5 ± 12.3	92.9 ± 10.0
Circunferencia de cadera (cm)	100.7 ± 7.6	100.2 ± 9.0	103.1 ± 12.4
Índice cintura/cadera	0.89 ± 0.06	0.92 ± 0.07	0.90 ± 0.05
Tensión arterial sistólica (mmHg)	117 ± 13	128 ± 17	114 ± 16
Tensión arterial diastólica (mmHg)	78 ± 9	84 ± 11	74 ± 9
Escala de Depresión de Zung "SDS" (puntos)	34 ± 11	34 ± 11	36 ± 14
Escala de Ansiedad de Zung "ASI" (puntos)	36 ± 12	39 ± 13	40 ± 13

Para conocer los factores pro-oxidantes a los que estaban sometidos los grupos de estudio se aplicó el cuestionario de estilos de vida y se analizaron los resultados a través de la prueba χ^2 donde no se encontró diferencia entre los grupos al inicio del tratamiento (Cuadro 8)

Cuadro 8 Prevalencia de factores pro-oxidantes por grupo de estudio

	Premenopáusicas (n=40)	Placebo (n=38)	Microdosis (n=39)
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 (0%)	2 (5.6%)	4 (10.3%)
Ejercicio (≥ 30 min; 3 veces/semana)	19 (51.4%)	22 (61.1%)	20 (51.3%)
Horas de sueño (horas)	6.81 $\pm$ 1.17	6.71 $\pm$ 1.21	6.08 $\pm$ 1.24

*Prueba χ^2 p<0.05

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL EN MICRODOSIS SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO

Al evaluar los marcadores de estrés oxidativo antes y después de la intervención, en los 3 grupos, se observó una disminución en la concentración de lipoperóxidos después de 6 meses de tratamiento (Figura 1).

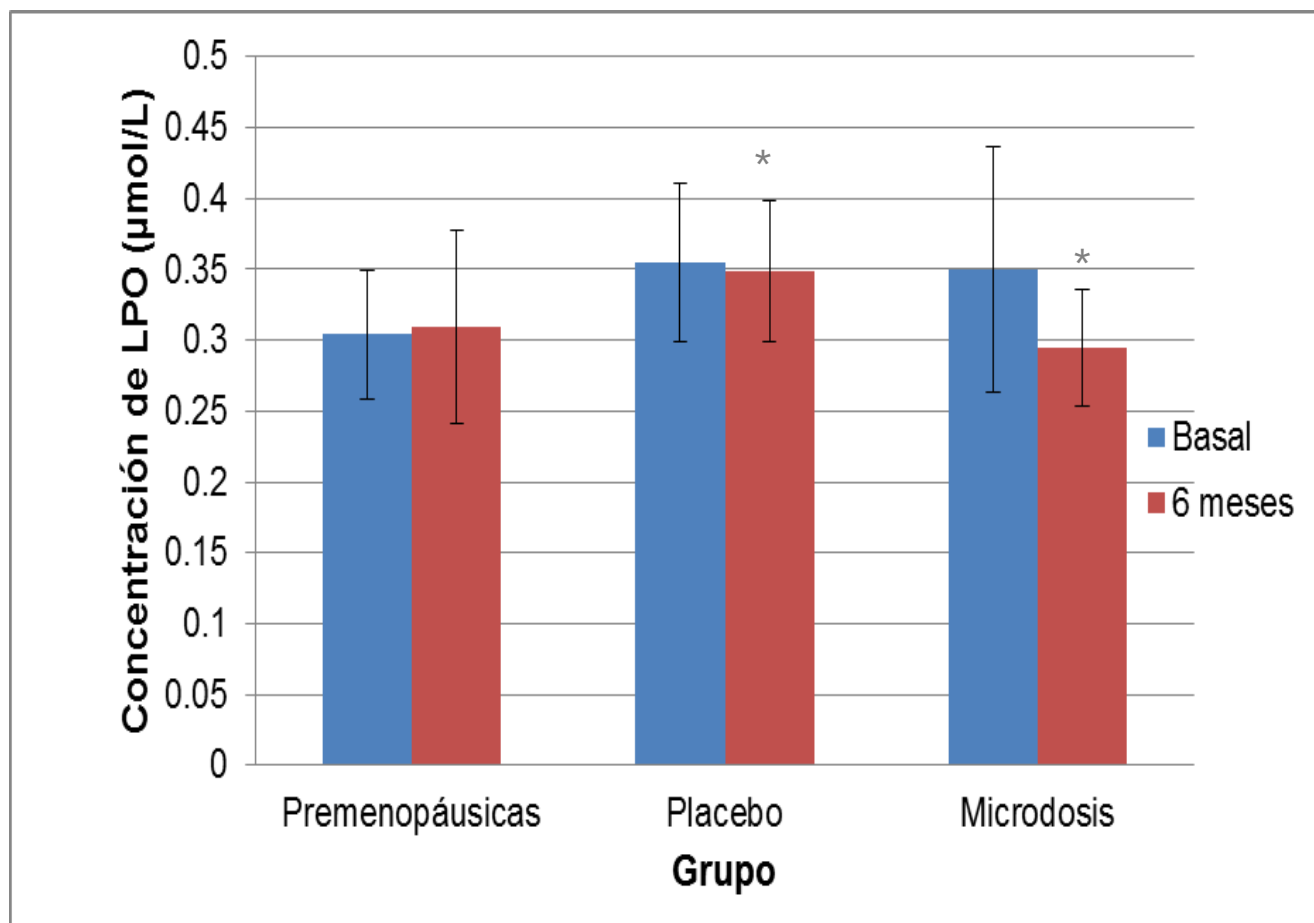


Figura 1. Concentración de lipoperóxidos ($\mu\text{mol/L}$) al inicio y después de 6 meses de tratamiento en los 3 grupos de estudio. *Prueba t-pareada $p < 0.05$.

Al dicotomizar los valores de LPO, se observó que la proporción de mujeres con lipoperóxidos altos disminuyó después de 6 meses de tratamiento en el grupo placebo y microdosis; ésta diferencia fue estadísticamente significativa (Figura2).

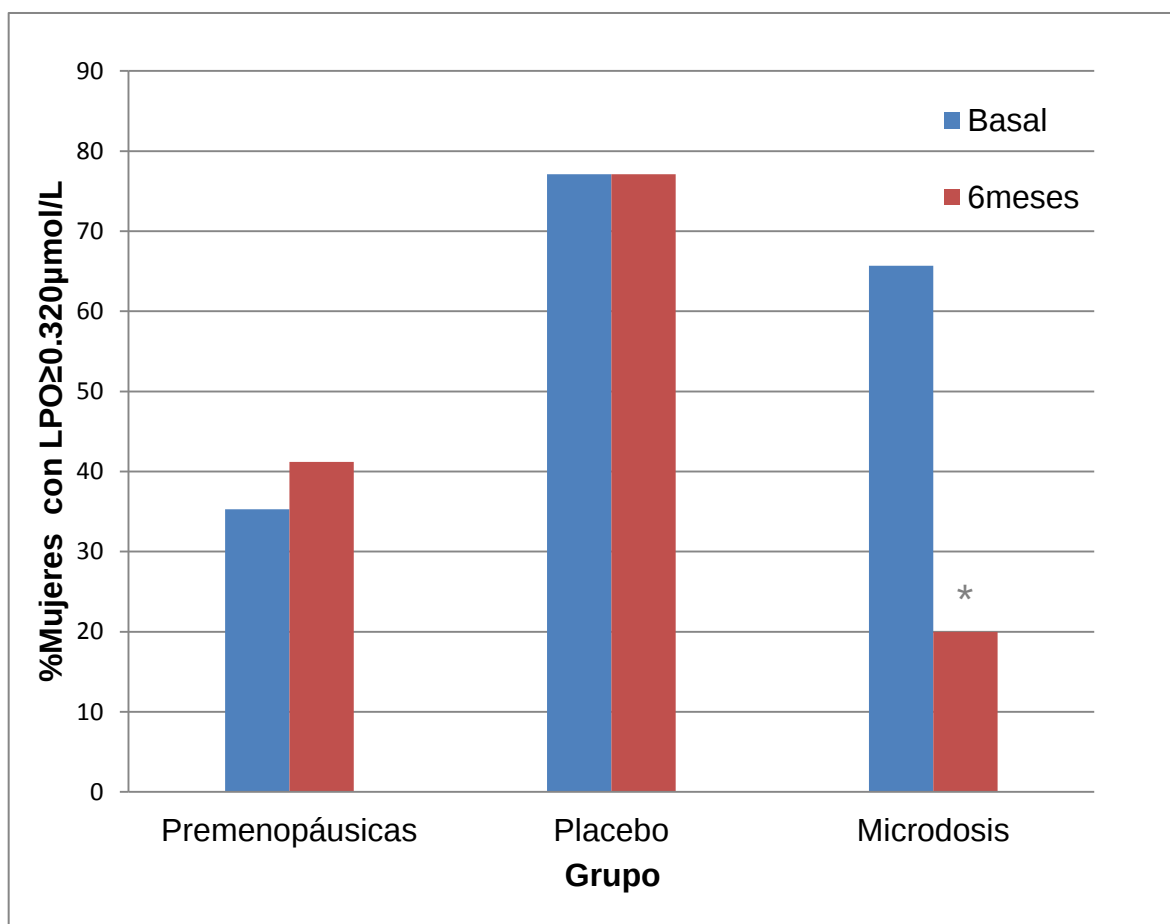


Figura 2. Proporción de mujeres con valores de LPO > 0.320 μmol/L antes y después de 6 meses de tratamiento.

*Prueba McNemar $p < 0.05$

Con relación a los demás marcadores, sólo se observó una pequeña inducción en la SOD de las mujeres sometidas a microdosis después de 6 meses de tratamiento la cual es estadísticamente significativa, los demás marcadores no son significativos.

Respecto a la puntuación de las escalas de Zung, se observó una disminución en el grupo con microdosis y en el grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 9).

Cuadro 9. Marcadores de estrés oxidativo antes y después de 6 meses de tratamiento.

Variable	Premenopáusicas (n=40)		Placebo (n=38)		Microdosis (n=39)	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
AOx (mmol/L)	0.94 ± 0.22	1.19 ± 0.13	1.10 ± 0.25	1.18 ± 0.25	1.30 ± 0.29	1.42 ± 0.23
SODHb (U/gHb)	1.24 ± 0.17	1.27 ± 0.18	1.15 ± 0.11	1.19 ± 0.12	1.16 ± 0.09	1.21 ± 0.10*
GpxHb (U/gHb)	55.5 ± 13.5	57.6 ± 12.5	49.1 ± 13.8	55.8 ± 9.7	57.5 ± 18.2	55.3 ± 19.7
SOD/GPx	0.024 ± 0.006	0.023 ± 0.005	0.026 ± 0.008	0.022 ± 0.004	0.022 ± 0.008	0.025 ± 0.007
SDS (puntos)	34 ± 11	30 ± 11*	35 ± 11	32 ± 10	35 ± 13	30 ± 9*
ASI (puntos)	39 ± 11	30 ± 12*	44 ± 12	35 ± 8	40 ± 13	33 ± 11*

*Prueba t-pareada p<0.05

DEPRESIÓN Y ANSIEDAD

Al realizar la prueba de McNemar sobre los 3 grupos para conocer si había algún cambio respecto a la percepción de la depresión (Figura 3) y la ansiedad (Figura 4) se encontró lo siguiente; en ambos se carece de diferencia estadísticamente significativa:

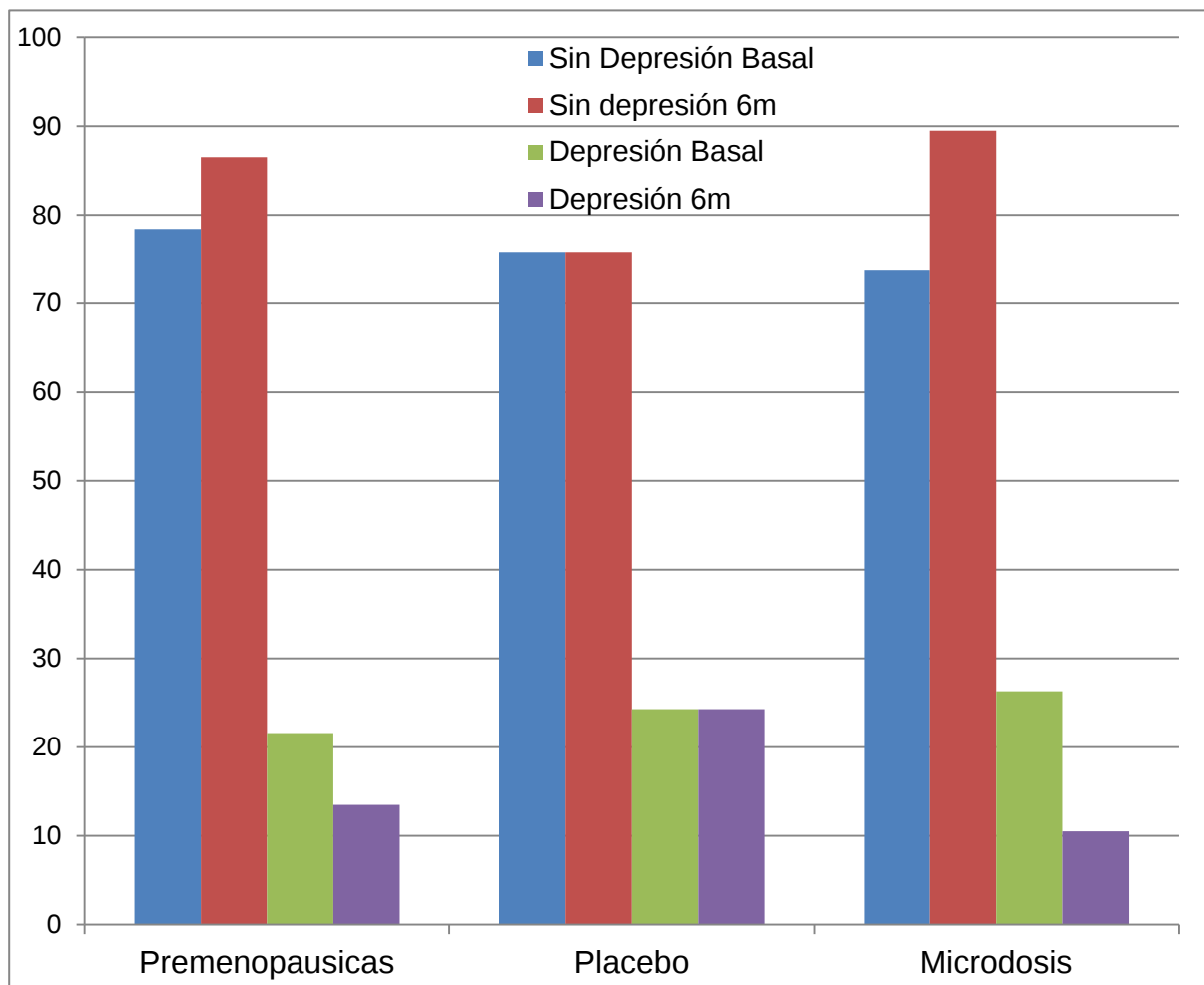


Figura3. Porcentaje de mujeres de los 3 grupos por presencia/ausencia de depresión antes y después de 6m de tratamiento.

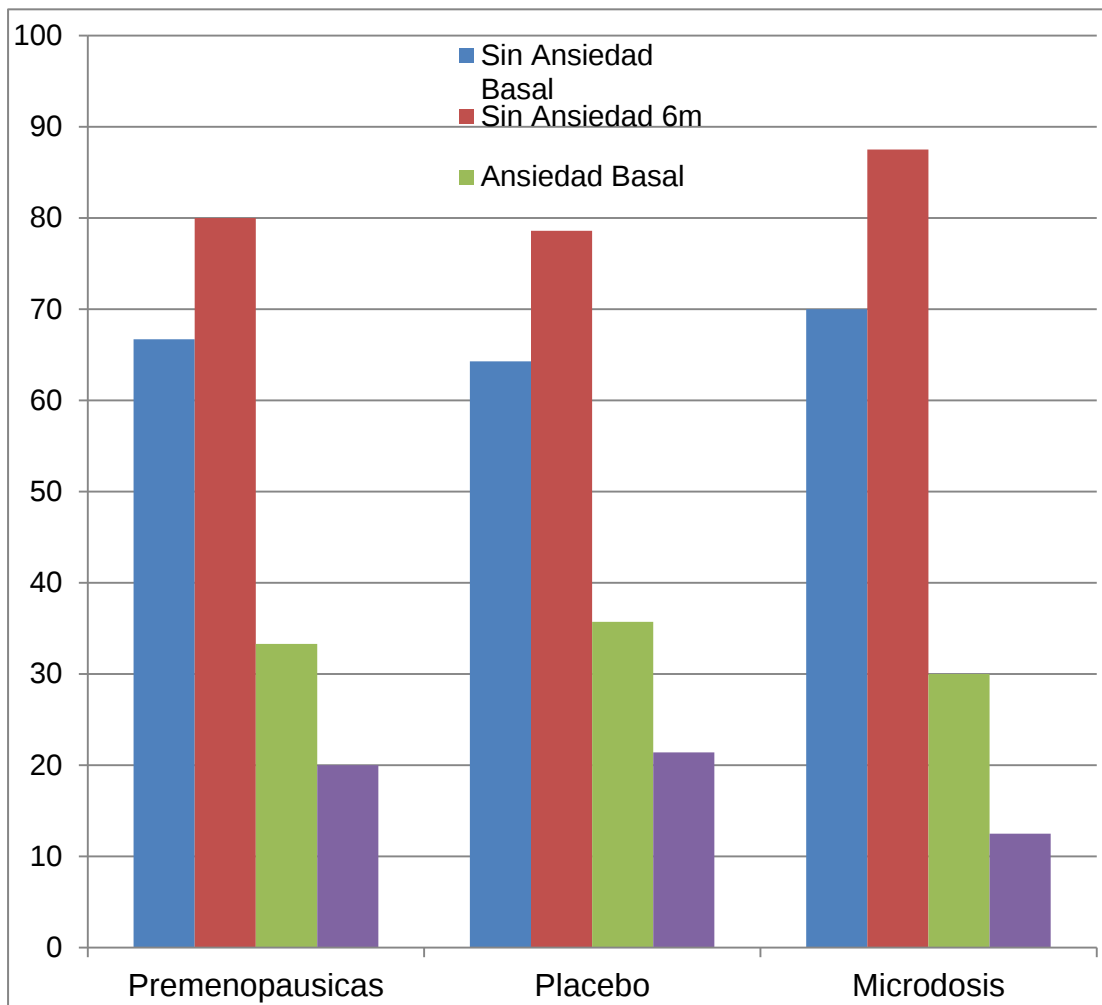
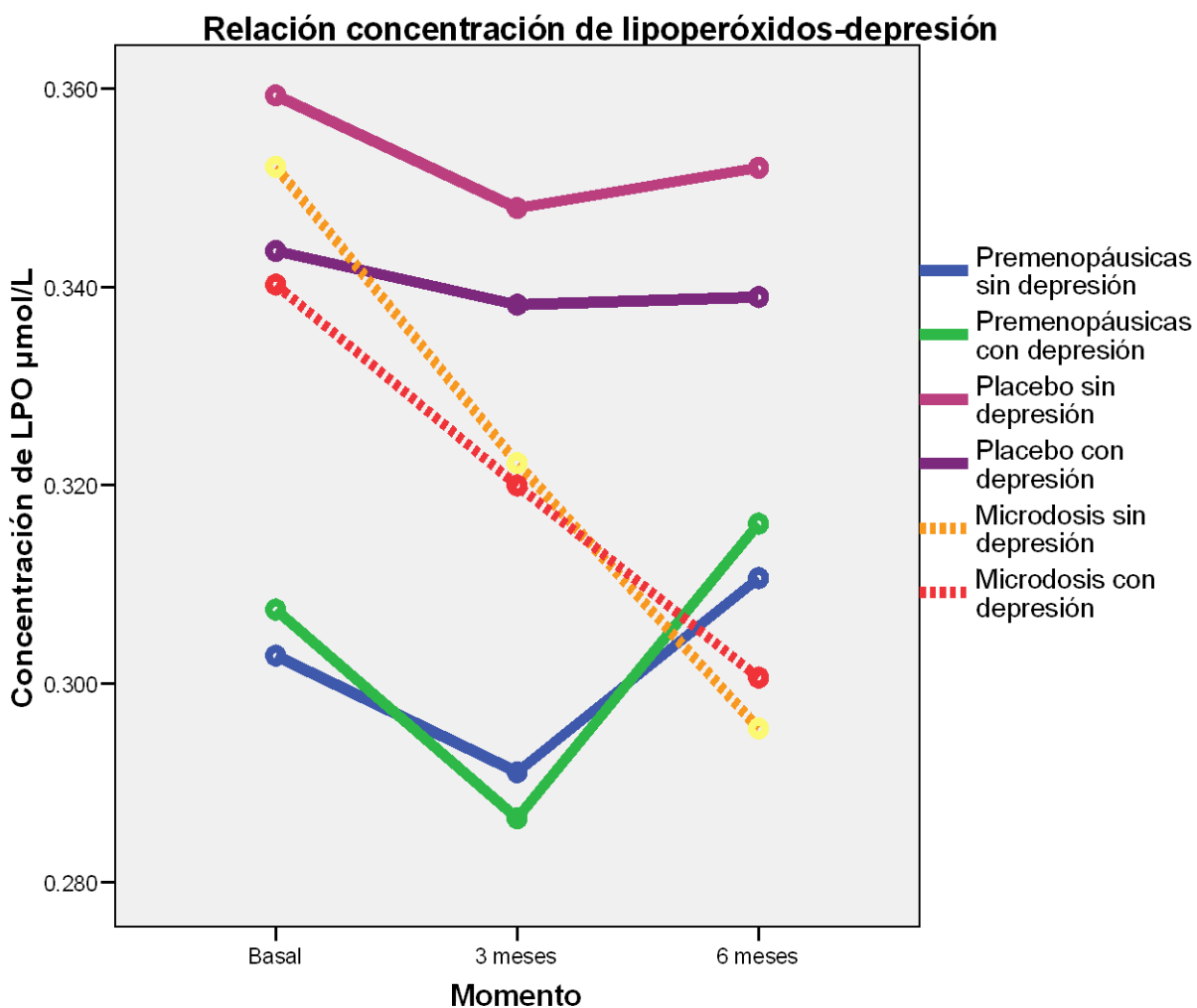


Figura4. Porcentaje de mujeres de los 3 grupos por presencia/ausencia de ansiedad antes y después de 6m de tratamiento.

Estratificando por estado del humor y grupo, haciendo mediciones cada tres meses, se pudo observar con relación a la depresión que los niveles de LPO disminuyen paulatinamente en el grupo de microdosis, y en los otros dos grupos se observa un decremento a los 3 meses, pero se recuperan los niveles a los 6, los resultados no



poseen diferencia estadística (Figura 5).

Figura 5. Relación de la concentración de lipoperóxidos en los 3 momentos respecto a la presencia/ausencia de depresión.

*Prueba ANOVA de medidas repetidas $p < 0.05$.

Con relación a la ansiedad, la observación es semejante, aunque la disminución en el grupo placebo con ansiedad a los 3 meses es más marcada y se recupera a los 6.

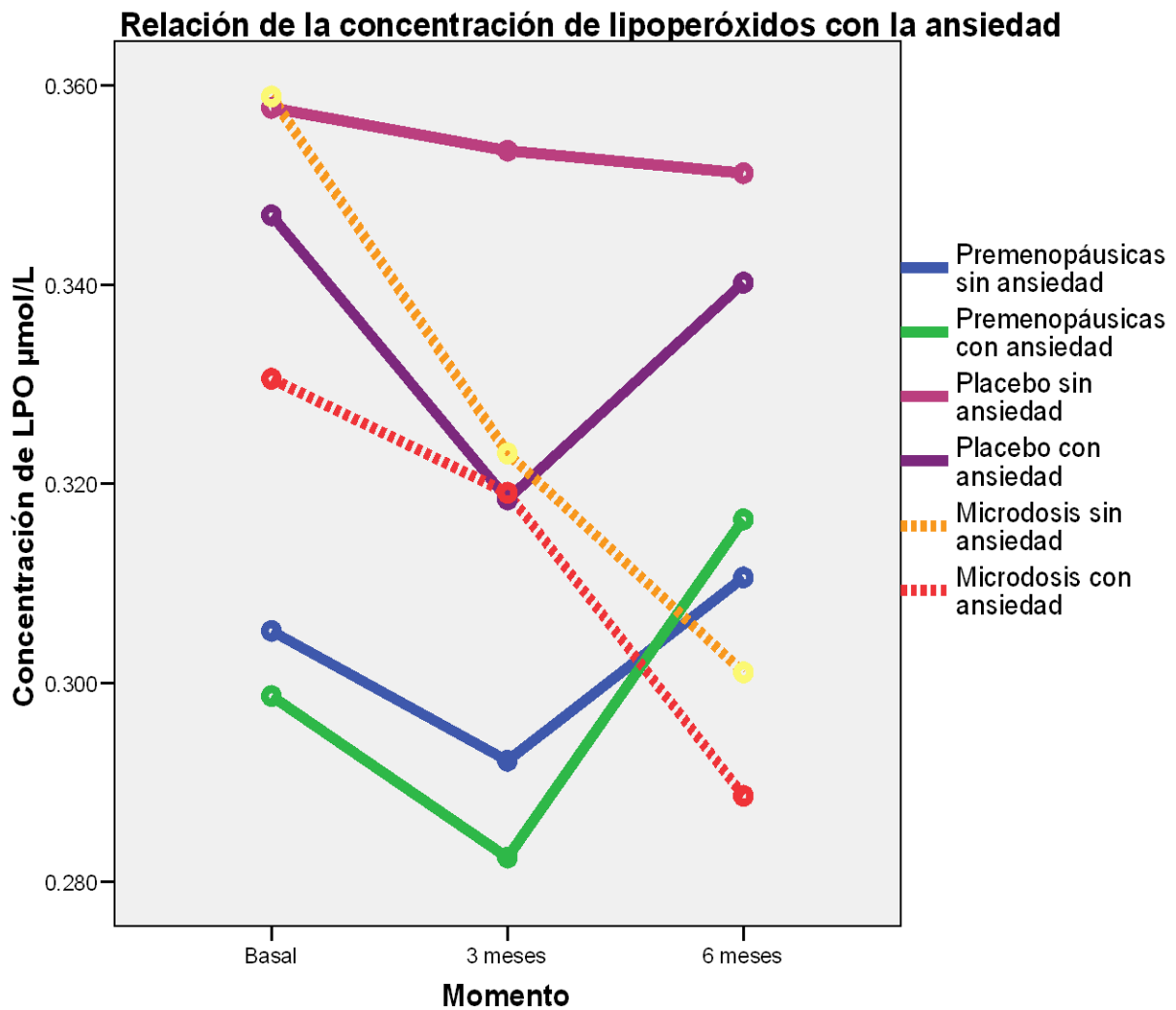


Figura 6. Relación de la concentración de lipoperóxidos en los 3 momentos respecto a la presencia/ausencia de ansiedad.

*Prueba ANOVA de medidas repetidas $p < 0.05$.

No se observaron efectos adversos en los grupos en tratamiento. Se obtuvo un 15% de abandono, principalmente en el grupo placebo por no percibir ningún efecto benéfico del tratamiento.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN AL INICIAR EL TRATAMIENTO

El envejecimiento en la mujer comienza en el climaterio, el cual ocurre cuando se 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.⁴³

La menopausia ocurre alrededor de los 51 años y la ausencia de estrógenos y progesterona o la disminución de las concentraciones normales constituyen una situación de riesgo, ya que estas hormonas a concentraciones fisiológicas ejercen un efecto antiradical demostrado, los marcados cambios presentes en la postmenopausia están relacionados con el estrés oxidativo debido a alteración en el comportamiento oxidante/antioxidante de la mujer.⁴³

En esta investigación se pretendía observar el efecto de la terapia hormonal (estrógenos con progesterona) en microdosis sobre los marcadores de estrés oxidativo y trastornos del humor en mujeres postmenopáusicas después de 6 meses de tratamiento, comparándolo con las mujeres premenopáusicas que no recibieron tratamiento y un grupo de postmenopáusicas que recibió placebo.

Inicialmente se evaluó el estado de salud y la sintomatología de la serie depresiva y ansiosa de las mujeres pre y postmenopáusicas; no observándose ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ellas en relación a los parámetros analizados, estos resultados son concordantes con los reportados por Urdaneta y cols (2010)⁴⁴ donde los grupos que evaluaron de mujeres pre y postmenopáusicas no presentaban valores fuera de los límites normales de los parámetros bioquímicos y hematológicos.

Respecto a los trastornos del humor se puede observar que tanto el grupo de premenopausia como el de postmenopausia poseen resultados similares debido a que todas se encuentran en un periodo climatérico, por lo que ya poseen diversas fluctuaciones en sus niveles de hormonas lo que podría generar en ellas cierta sintomatología asociada a la menopausia y repercutir en la forma en que éstas perciben la vida aumentando sus niveles de ansiedad y depresión por igual, sin importar si son o no postmenopáusicas.

Los pro-oxidantes evaluados en el estilo de vida se analizaron a través de la prueba χ^2 y pudo observarse que en el grupo microdosis la ingesta de café y alcohol era superior que en el grupo placebo. El grupo control fue el que tenía más horas de sueño; aún con lo anterior, los resultados carecen de diferencia estadísticamente significativa.

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL EN MICRODOSIS SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO.

La terapia hormonal se ha usado para compensar la falta de estrógenos que se produce en la menopausia, donde existe una posible relación con la disminución del estrés oxidativo aunque esto sigue siendo controversial.

La determinación de las TBARS (especies reactivas al ácido tiobarbitúrico) es un método de valoración para cuantificar indirectamente la cantidad de radicales libres generados; un incremento de TBARS o de MDA (malondialdehído) es indicativo de estrés oxidativo.⁴³

En este estudio se encontró que al inicio de la intervención, los valores de lipoperóxidos (LPO medidos a través de MDA) en el grupo control son significativamente más bajos que los de las menopáusicas sometidas a tratamiento, esto también fue observado en un estudio realizado por Escalante Gómez y cols (2009)³³ donde utilizaron los niveles de LPO 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 postmenopáusica comparada con la premenopáusica. Así mismo, investigaciones realizadas previamente por Signorelli y cols (2006)³⁶ y Bednarek-Tupikowska y cols (2004)⁴⁵ demostraron que los niveles de MDA en mujeres posmenopáusicas son más altos que en las mujeres premenopáusicas.

Después de 6 meses de tratamiento con microdosis, se encontró una disminución de los valores de LPO y esta diferencia es estadísticamente significativa.

También pudo observarse la disminución en la proporción de mujeres en tratamiento con microdosis que presentaron valores de $LPO \geq 0.320 \mu\text{mol/L}$, considerado un valor alto para estrés oxidativo. En el grupo control se ve el efecto contrario; esto puede deberse a que conforme transcurre el tiempo sus niveles de LPO siguen incrementándose hasta alcanzar la menopausia ya que se encuentran en el proceso de envejecimiento natural y no cuentan con ayuda extra que les permita reducir estos niveles.

Al analizar el comportamiento de los LPO en el grupo placebo al inicio y al final del tratamiento también se observó una disminución en los valores pero esta diferencia no es estadísticamente significativa; además de que la proporción de mujeres que presentaron concentración de $LPO \geq 0.320 \mu\text{mol/L}$ permaneció igual de principio a fin de la intervención.

Recientemente Escalante y cols³³ lograron demostrar que el nivel de estrés oxidativo, representado por los niveles plasmáticos de MDA y la capacidad oxidativa de LDL del plasma, estaba aumentado significativamente en la mujer posmenopáusica comparada con la premenopáusica.

Estudios realizados por Ozden y Bednarek (2001)⁴⁶ demostraron que el grupo de mujeres con terapia hormonal de estrógenos y progesterona (TEP) presentaban TBARS más bajos que los de mujeres sin TEP; en este estudio se ve que aún en microdosis el efecto se mantiene y que posee diferencia estadísticamente significativa a los 6 meses.

Así mismo, Bednarek-Tupikowska y cols (2004)⁴⁵ evidenciaron que cuando solo se usa la terapia hormonal con estrógenos (TE) en un lapso no mayor a 5 años el nivel de LPO de las mujeres sometidas a tratamiento es significativamente menor que los niveles del grupo control. Esto permite evidenciar una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de estrógeno y los de estrés oxidativo, es decir, a menor nivel de estrógeno, mayor evidencia de lesión oxidativa.

En estos 6 meses de intervención puede observarse una mínima inducción en la superóxido dismutasa (SOD) de las mujeres sometidas a tratamiento con microdosis pero el cambio es muy pequeño ya que se midió la SOD total y el tamaño muestral es muy pequeño, sería conveniente realizar la medición de la SOD mitocondrial y aumentar la población estudiada para tener una mayor certeza de lo que está sucediendo aunque estos resultados siguen la tendencia que Unfer y cols³⁷ reportan en el estudio donde compararon un grupo de postmenopáusicas con y sin terapia hormonal, sin lograr evidenciar diferencias significativas entre niveles plasmáticos de CAT, GPx, ni TBARS; sin embargo, sí refieren niveles mayores de SOD en el grupo que recibía terapia hormonal e incluso concluyeron que las mujeres que recibieron la terapia con progesterona poseían niveles mayores de SOD frente a las que solo recibían estrógenos

Así mismo en estos 6 meses aún no se puede observar una inducción de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) y respecto a los antioxidantes totales, no se esperaba observar una inducción de su capacidad, ya que la dosis no es suficiente para tener este efecto dado que solo bloquea receptores.

Estos resultados se oponen a lo reportado por Bednarek-Tupikowska y cols (2004)⁴⁴ ya que ellos si observaron cambios en la actividad enzimática; principalmente una menor actividad en GPx la cual posee diferencia estadística significativa.

En el estudio realizado por Unfer³⁷ en 2006 no se encontró diferencia significativa en los niveles de GPx y entre los niveles de estrés oxidativo de mujeres pre y postmenopáusicas. Otros autores³⁴ evidenciaron que el grupo postmenopáusico tenía niveles de TAS significativamente menores que el grupo premenopáusico, y lograron correlacionar la disminución de estrógenos y la disminución de TAS.

Según los estudios anteriores, pareciera que la menopausia se asocia con niveles aumentados de estrés oxidativo y niveles disminuidos de antioxidantes enzimáticos.

En cuanto a los resultados obtenidos en el grupo placebo se puede ver una aparente disminución del EOX, la cual no fue significativa. Investigaciones recientes de Finniss y cols, (2010)⁴⁷ han demostrado que 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.

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL EN MICRODOSIS SOBRE EL ESTADO DE ÁNIMO

Culturalmente se ha fomentado el mito de que la mujer en menopausia sufre cambios en su personalidad y con frecuencia se ha relacionado el incremento del riesgo de aparición de esos trastornos con el descenso de estrógenos y aumento de FSH. Al respecto, Kaufert y cols (1992)¹⁰ sugirieron que los estrógenos pueden ser considerados hormonas protectoras del equilibrio psíquico de la mujer.

En la estimación realizada por Palacios (2008)⁴⁸ se hizo evidente que en el 2030 habrá 47 millones de mujeres que cada año alcancen la menopausia; de ellas un 75-80% manifestarán síntomas pre y postmenopáusicos; incluyendo los trastornos del humor. Es por esta razón que los estudios recientes han considerado cada vez más la inclusión de estudios que evalúen el rubro de ansiedad y depresión como un instrumento para valorar la acción de la intervención que representa la terapia hormonal. Dichos instrumentos complementan las evaluaciones bioquímicas, hormonales y somáticas que ya se conocen, dando la ventaja de conocer la percepción del paciente sobre su estado de ánimo con lo cual se puede proporcionar un mejor diagnóstico de la posmenopausia repercutiendo en una mejoría a la hora de administrar el tratamiento.

La evaluación de los cuestionarios ASI y SDS se realizó a través de la prueba de McNemar y respecto a depresión se encontró que en el grupo de premenopáusicas aumentó el porcentaje de mujeres sin depresión después de los 6 meses del tratamiento. Las mujeres del grupo placebo no presentaron ningún cambio, el porcentaje de mujeres deprimidas permaneció igual de principio a fin. En lo concerniente al grupo microdosis se pudo observar que luego de someterse a la TEP por 6 meses el número de mujeres que presentaban depresión disminuyó; no obstante, estos resultados no presentan diferencia estadística significativa.

Zung¹⁹ afirma que los pacientes pueden tener varios diagnósticos al mismo tiempo, pueden presentar ansiedad y depresión simultáneamente. Por lo tanto un diagnóstico inicial de ansiedad no elimina la posibilidad de que esté deprimido. También afirma que existe la relación entre la edad y los índices es proporcional; es decir, a mayor edad mayor depresión.

En cuanto a la ansiedad se observa en los 3 grupos que disminuyen las mujeres ansiosas después de los 6 meses, siendo más evidente la disminución en el grupo de microdosis. Aun así, el comportamiento de la prueba es muy similar a la de depresión ya que los resultados no son estadísticamente significativos debido a que la población analizada era muy pequeña como para poder ver un reflejo del comportamiento real.

La disminución en la actividad hormonal de los ovarios en la menopausia disminuye ocasionando una depleción en la concentración de estradiol y un aumento de la FSH, lo cual origina una retroalimentación negativa sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovario; estos cambios hormonales tienen directas repercusiones en la aparición de cuadros de ansiedad.

Como ya se explicó con anterioridad, hay una conocida relación entre el aumento de la peroxidación lipídica con la presencia de estrés oxidativo y por ello se realizó el análisis de este marcador para ver cómo estaba afectando a la serie depresiva y ansiosa.

A través de la ANOVA de medidas repetidas se pudo ver con claridad el comportamiento de los LPO a lo largo del estudio.

En el grupo de premenopáusicas se observa como empiezan elevados y a los 3 meses disminuyen, tal vez por efecto placebo y finalmente terminan más elevados que al inicio; este es un comportamiento totalmente esperado ya que al no ser sometidas a tratamiento, la producción de radicales continúa en aumento ocasionando mayor peroxidación lipídica.

En el grupo placebo se observa un comportamiento parecido, sólo que después de 3 meses el aumento de LPO no es tan grande como en el grupo anterior.

En microdosis el efecto es realmente marcado ya que la disminución de la concentración de LPO al término del estudio es muy obvia. Pese a los resultados anteriores, en la prueba no se observa diferencia estadística significativa. Es decir, el tratamiento está actuando solamente a nivel LPO, no sobre la presencia de ansiedad, lo que se traduce en una falta de relación entre la concentración elevada de LPO con la mayor presencia de ansiedad.

Harlow y cols (1995)¹⁵ demostraron que hay evidencia de que la administración exógena de estrógenos en mujeres deprimidas disminuye los niveles de MAO y mejora el estado de ánimo. Estos mecanismos de control sobre la MAO incrementan los niveles de neurotransmisores y regulan el estado anímico, es por esta razón que el grupo placebo finalmente terminó con una concentración de LPO elevada.

El Consenso de julio de 2008 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia³⁸ refiere que sólo algunos estudios aleatorizados y controlados han evaluado los efectos de la terapia hormonal en mujeres de mediana edad con depresión. Dos de ellos apoyan la eficacia antidepressiva de la TEP a corto plazo en mujeres climatéricas con depresión, mientras que un estudio no demostró la eficacia antidepressiva de la TEP en mujeres deprimidas con cinco o diez años de postmenopausia.

Respecto a ansiedad se ve un comportamiento parecido en el grupo de premenopáusicas, en el placebo se observa como las mujeres con ansiedad presentaron una mayor disminución en la concentración de LPO respecto a las no ansiosas pero en ambas la concentración aumenta nuevamente al final del estudio.

Todo el grupo de microdosis mantuvo la misma tendencia; al inicio del tratamiento presentaban concentraciones elevadas de LPO que con el tiempo comenzaron a disminuir, es de mencionar el hecho de que aquellas mujeres con presencia de ansiedad se mantuvieron a lo largo del tiempo con una concentración de LPO menor que las no ansiosas, aunque los resultados tampoco tienen diferencia estadística significativa.

Aquí también se observa que la TEP está produciendo el efecto sobre los LPO más no sobre el trastorno de ansiedad, en este caso puede deberse a que el tamaño muestral es muy reducido, haciendo imposible dar una visión más detallada de la relación que hay entre la cantidad de LPO originados con la presencia más marcada de ansiedad, ya que Anarte y cols (1998)⁹ señalaron que las mujeres postmenopáusicas que reciben TEP presentan una reducción de los síntomas de ansiedad cuando ésta tiene una presentación subclínica, ya que los estrógenos actúan en varios niveles de los receptores GABA provocando efecto ansiolítico; y Zung²¹ afirma que la ansiedad es relativamente independiente de los factores de edad, educación y situación social

Debido al pequeño tamaño de la muestra, con estos resultados aún resulta controversial el empleo de la TEP en microdosis, ya que la evidencia sobre su uso es insuficiente para apoyar la utilidad en el tratamiento de la depresión y la ansiedad.

CONCLUSIONES.

Hipótesis:

“La terapia hormonal en micro dosis disminuye, paulatinamente después de 6 meses de tratamiento, los niveles de lipoperóxidos, como marcador de estrés oxidativo. La proporción de mujeres con depresión y ansiedad también disminuye. Los niveles de lipoperóxidos se reducen en las mujeres postmenopáusicas con tratamiento en microdosis independientemente de si cursan con algún trastorno de humor.”

Conclusión

El estrés oxidativo medido a través de los niveles de lipoperóxidos disminuye en el grupo de mujeres con TEP en microdosis después de 6 meses de tratamiento.

La terapia hormonal en microdosis tiene un aparente efecto sobre el estado de ánimo ya que pudo observarse una reducción de los síntomas depresivos y de ansiedad en las pacientes que se sometieron a la TEP.

Los niveles de lipoperóxidos disminuyen en las mujeres en tratamiento, independientemente de la presencia de trastornos del humor.

PROPUESTAS

Con base a los resultados obtenidos se propone:

1. Continuar con la línea de investigación a través de estudios longitudinales y con un tamaño de muestra mayor para que los resultados obtenidos sean concluyentes y estadísticamente significativos ya que el efecto favorable que proporcionan los estrógenos sobre la sintomatología menopáusica sustenta el uso de la terapia como un método para mejorar la calidad de vida de las mujeres en esta etapa.
2. La medición de otros marcadores para determinar otras enzimas antioxidantes: como la catalasa (CAT), SOD mitocondrial y glutatión reductasa (GR), para poder determinar la oxidación de proteínas podría incluirse la medición de las proteínas carboniladas y los aminoácidos oxidados. Respecto al daño oxidativo al ADN podría conocerse midiendo la concentración de 8- hidroxideoxiguanosina por HPLC y a través del ensayo cometa.
3. También la implementación del GAP ayudarían a definir mejor el estado oxidativo de la mujer postmenopáusica. A su vez, la medición de neurotransmisores como la serotonina proporcionaría una mejor perspectiva sobre la relación de la depresión con el estrés oxidativo en las mujeres postmenopáusicas.
4. Será favorable el desarrollo de programas de difusión que permitan a las mujeres y familiares conocer más de este tema a fin de que conozcan la manera de transitar por esta etapa con el menor número de inconvenientes posibles, por lo que se requerirá de la colaboración de los profesionales de la salud para que proporcionen orientación y brindarle todo el apoyo que la mujer en menopausia amerita.

ANEXO 1

CUESTIONARIO DE CLIMATERIO



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO DE CLIMATERIO

Clave:

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? _____
13. 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.

Encuestador: _____

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

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
*** Z A R A G O Z A ***

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

FOLIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA

PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

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

65

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 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 el climaterio.
- 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 ESTRUCTAMENTE 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. Indeminizaciones

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.

67

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

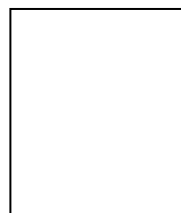
Nombre y firma del participante _____

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.

ANEXO 3

CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA



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:

69

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

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

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

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

Si su respuesta es **Sí** 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 exposición (años)	

4. ¿Consume 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 **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)	

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		
Alcohol al 96%		
Ron		
Tequila		
Vodka		
Cerveza		
Pulque		
Vino tinto		
Vino blanco		
Otros: Especifique		

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 4

CUESTIONARIO DE ESTADO DE SALUD Y POLIFARMACIA



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

*

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO ESTADO DE SALUD Y POLIFARMACIA

Clave:

I. INFORMACIÓN GENERAL

73

Nombre(s)_____Apellido Paterno_____Apellido Materno_____

1. Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

2. Sexo M ☐ F ☐ 3. Lugar de nacimiento: _____

4. Estado Civil: _____ 5. Religión: _____

6. Lugar de residencia en los últimos 5 años (marque con una X la opción):

Urbano ☐ Suburbano ☐ Rural ☐ Cd. de México ☐

Especifique el lugar: _____

¿Desde hace cuánto tiempo vive ahí? _____ años.

7. Escolaridad

- | | |
|---|--|
| - ☐ Ninguna | - ☐ Bachillerato completo o incompleto |
| - ☐ Sabe leer y escribir | - ☐ Carrera técnica completa o incompleta |
| - ☐ Primaria completa o incompleta | - ☐ Estudios de licenciatura incompletos |
| - ☐ Secundaria completa o incompleta | - ☐ Estudios de licenciatura completos |

Número de años de escolaridad _____

Especificar

8. Ocupación(es) anterior(es): _____ Por más de 5 años

9. Ocupación(es) actual(es): _____ Por más de 2 años

10. ¿Con quién vive?

- ☐ Solo
- ☐ Esposo(a)
- ☐ Hijo(a)(s)
- ☐ Nieto(a)(s)
- ☐ Otros familiares. Especifique: _____
- ☐ Amigos
- ☐ Otros, especifique: _____

11. ¿Con cuántas personas vive?: _____

II. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

12. Fuentes de ingreso económico:

- ☐ Trabaja
- ☐ Apoyo del esposo
- ☐ Pensión de jubilación
- ☐ Pensión de invalidez
- ☐ Pensión de viudez
- ☐ Apoyo familiar
- ☐ Otros

13. Ingreso económico familiar mensual: \$ _____

III. ASPECTOS DE SALUD

14. ¿Tiene alguna(s) enfermedad(es) actualmente? SI ☐ NO ☐

Si su respuesta es **Sí**, especifique el tiempo de diagnóstico en años o meses

- ☐ Diabetes mellitus (tiempo de diagnóstico) _____
- ☐ Hipertensión arterial (tiempo de diagnóstico) _____
- ☐ Cardiopatía (tiempo de diagnóstico) _____
- ☐ Trastornos articulares (tiempo de diagnóstico) _____
- ☐ Otros, especifique diagnóstico y tiempo _____

15. ¿Actualmente consume algún medicamento por largos periodos por alguna enfermedad crónica? (Considerar laxantes, antiácidos, vitamínicos específicos, homeopáticos y herbolaria). (Especificar el número de semanas, meses o años que lleva consumiéndolos en la columna Tiempo de consumo)

Medicamento	Indicado para	Dosis	Indicado por	Tiempo de consumo

16. De acuerdo con la respuesta anterior ¿existe polifarmacia (consume 5 o más medicamentos al día por más de un mes)? SI ☐ NO ☐

17. ¿En los últimos doce meses ha tenido diagnósticos nuevos (Incluyendo padecimientos crónicos, agudos y hospitalizaciones)?

SI ☐ NO ☐

En caso afirmativo anótelos en los siguientes renglones.

75

18. ¿Cómo clasificaría su estado de salud?

Excelente ☐ Bueno ☐ Regular ☐ Malo ☐ Muy malo ☐

19. ¿Cómo consideraría su estado de salud en comparación con las personas de su misma edad?

Mejor ☐ Igual ☐ Peor ☐

OBSERVACIONES:

Evaluator(a):

Supervisor(a):

Fecha de aplicación:

 (día/mes/año)

ANEXO 5

ESCALA DE DEPRESIÓN DE ZUNG (SDS)



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

ESCALA DE DEPRESIÓN DE ZUNG

(SDS)

Clave:

77

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de evaluación: _____

INSTRUCCIONES: Esta escala está diseñada para la detección y medida de la gravedad de la depresión. Por favor marque con una cruz (X), en el cuadro correspondiente a la opción seleccionada que indique cómo se ha encontrado en el momento actual o recientemente. Sólo podrá emitir una respuesta por cada una.

		Muy poco tiempo/ Muy pocas veces/ Raramente	Algún tiempo/ Algunas veces/ De vez en cuando	Gran parte del tiempo/ Muchas veces/ Frecuentemente	Casi siempre/ Siempre/ Casi toda el tiempo
1	Me siento triste y deprimido(a).				
2	Por las mañanas me siento peor que por las tardes.				
3	Frecuentemente tengo ganas de llorar y a veces lloro.				
4	Me cuesta mucho dormir o duermo mal por la noche.				
5	Ahora tengo menos apetito que antes.				
6	Me siento menos atraído(a) por el sexo opuesto				
7	Creo que estoy adelgazando.				
8	Estoy estreñado(a) (constipado(a)).				
9	Tengo palpitaciones.				
10	Me canso por cualquier cosa.				

11	Mi cabeza no está tan despejada como antes.				
12	No hago las cosas con la misma facilidad que antes				
13	Me siento agitado(a) e intranquilo(a) y no puedo estar quieto(a).				
14	No tengo esperanza y confianza en el futuro.				
15	Me siento más irritable que habitualmente.				
16	Encuentro difícil la toma de decisiones.				
17	No me creo útil y necesario(a) para la gente.				
18	No encuentro agradable vivir, mi vida no es plena.				
19	Creo que sería mejor para los demás que me muriera.				
20	No me gustan las mismas cosa que habitualmente me agradaban.				
	Puntuación total				
	Puntuación normalizada				

Zung WW. A self rating depression scale. Arch Gen Psychiatr. 1965; 12: 63-70.

Evaluator(a): _____

Supervisor(a): _____

ANEXO 6

79

ESCALA DE ANSIEDAD DE ZUNG (ASI)



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

ESCALA DE ANSIEDAD DE ZUNG

(ASI)

Clave:

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de evaluación: _____

INSTRUCCIONES: Esta escala está diseñada para la detección y medida de la gravedad de la ansiedad. Por favor marque con una cruz (X), en el cuadro correspondiente a la intensidad, duración y frecuencia de los síntomas señalados en la última semana.

		Ausente 1	Ligero 2	Moderado 3	Intenso 4
1	¿Se siente nervioso, ansioso?				
2	¿Se siente asustado?				
3	¿Se aterroriza con facilidad?				
4	¿Se siente como si fuera a volverse loco?				
5	¿Se siente como si fuera a ocurrir algo terrible?				
6	¿Se siente tembloroso?				
7	¿Tiene dolores de cabeza, cuello o espalda?				
8	¿Se cansa con facilidad? ¿se siente débil a ratos?				
9	¿Se encuentra inquieto? ¿hasta el punto de no poder estar sentado?				
10	¿Siente que su corazón late de prisa?				
11	¿Se siente mareado a ratos?				

12	¿Se ha desmayado a veces? ¿ha sentido como si fuera a desmayarse?				
13	¿Siente dificultad para respirar?				
14	¿Tiene sensación de adormecimiento en los dedos o alrededor de la boca?				
15	¿Siente náusea? ¿tiene vómito?				
16	¿Necesita ir a orinar con mucha frecuencia?				
17	¿Se siente sudoroso, con las manos húmedas y frías?				
18	¿Tiene bochornos?				
19	¿Le cuesta trabajo dormirse?				
20	¿Tiene sueños que le asustan, pesadillas?				
	Puntuación total				

Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. Psychosomatics. 1971; 12: 371-9.

Evaluator(a): _____

Supervisor(a): _____

REFERENCIAS

1. Márquez A. Psiconeuro-Inmuno-Endocrinología parte II: Psicopatología de la mujer. Curso de capacitación a distancia por internet. 1-16, 2000. Disponible en <http://docenciaenpsiquiatria.blogspot.mx/2010/06/curso-de-psiconeuroinmunoendocrinologia.html> Consultado 29 de mayo 2012.
2. Hernández-Valencia M, Basavilvazo-Rodríguez MA. Menopausia. Cambios fisiopatológicos y atención médica. Prado 2009:5-55.
3. Beyene Y. Cultural significance and physiological manifestation of menopause. Cultur Med Psych. 1986; 10: 47-71
4. Canto de Cetina T, Polanco-Reyes L. Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico. Rev Biomed 1996; 7:227-36.
5. Upton GV. The perimenopause: physiologic correlates and clinical management. J Reprod Med 1982; 27:1-27.
6. Rozenberg S, Bosson D, Peretz A, Caufriez A, Robyn C. Serum levels of gonadotrophins and steroid hormones in the post-menopause and later life. Maturitas 1988; 10: 215-24.
7. Rannevik G, Caristrom K, Jeppsson S, Bjerre B, Svanberg L. A prospective long-term study in women from premenopause to postmenopause: changing profiles of gonadotrophins, oestrogens and androgens. Maturitas 1986; 8: 297-307
8. Green JG., Cooke DJ.: Life stress and symptoms at the climaterium. Br J Psychiatry 1980; 136: 486-91.
9. Anarte MT, Cuadros JL, Herrera J. Tratamiento hormonal y psicológico: ¿Alternativa terapéutica para la menopausia? Rev. Climaterio. 1998; 1: 274-80.
10. Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: A re-examination of the link between menopause and depression. Maturitas 1992; 14: 143-55.
11. Joffe H.: Mood disorders in perimenopause: the estrogen connection. Symposium Eli Lilly Lab.: Advances in women's mental health: A decade of progress. American Psychiatric Association Annual Meeting. Chicago Illinois, USA. 2000.

12. Hunter MS., Whitehead MJ.: Psychological experience of the climacteric and postmenopause, *Progress in Clinical & Biological Research*. 1989; 320: 211-24.
13. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, Kobayashi Y, Moriarty D. Effects of estrogen therapy on plasma MAO activity & EEG driving responses of depressed women. *Am J Psychiatry* 1972; 128: 1492-8.
14. Metcalf MG, Donald RA, Livesey JH. Pituitary-ovarian function before, during and after the menopause: a longitudinal study. *Clin Endocrinol* 1982; 17: 489-94.
15. Harlow BL., Cramer DW., Annis KM. Association of medically treated depression and age at natural menopause. *Am J Epidemiol*. 1995; 141 (12): 1170-6.
16. Alberdi SJ, Taboada O, Castro DC, Vázquez VC. Depresión. *Guías Clínicas Fistera* 2006; 6:1-3.
17. Stahl SM. Basic psycho-pharmacology of antidepressants, part II: estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J Clin Psychiatric* 1998; 59: 15-24.
18. Montelongo RV, Lara AC, Morales G, Villaseñor SJ. Los trastornos de ansiedad. *Revista Digital Universitaria*. 2005; 11: 1-11. Disponible en http://www.revista.unam.mx/vol.6/num11/art109/nov_art109.pdf Consultado el 29 de mayo 2012.
19. Zung WW y cols. Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry*. 1965; 12: 63-70
20. Oldenhave A, Netelembos C. Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? *Lancet* 1994; 343:649-53.
21. Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-9.
22. Astocondor, L. Estudio Exploratorio sobre Ansiedad y Depresión en un grupo de pobladores de comunidades nativas aguarunas. Universidad de San Martín de Porres; 2001: 4-97.
23. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Vargas LA, Mendoza- Nuñez VM; Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*. 2004; 29: 81-90.
24. Delanty N, Dichter MA: Oxidative injury in the nervous system. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 145-53.

25. Elejalde J. Oxidative stress, diseases and antioxidant treatment. *An Med Interna*. 2001; 18: 50-9.
26. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry and role in human disease. *Am J Med* 1991; 91: 14S-22S.
27. Vilar-Rojas C, Guzmán-Grenfell AM, Hicks JJ. Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins. *Arch Med Res* 1996; 27: 1-6.
28. Ward JF. Biochemistry of DNA lesions. *Radiat Res* 1985; 104:S103-11.
29. Rodríguez CK, Céspedes ME. Estrés oxidativo y envejecimiento. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 1999; 18: 67-76.
30. Ramírez-Boscá A, Miquel J. Oxidative stress and antioxidant diet supplementation in ageing, atherosclerotic and immune dysfunction processes. Review articles. *Ars Pharm* 2004; 45: 91-109.
31. McCord MJ, Keele BB, Fridovich I. A enzyme-based theory of obligate anaerobiosis: The physiological function of superoxide dismutase. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1971; 68: 1024-7.
32. Venereo GJ. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit*. 2002; 31:126-133.
33. 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 Méd Costarric*. 2009; 51: 206-212.
34. 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: 170-7.
35. Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res*. 2005; 97: 1046-54.
36. 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.
37. 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: 73-7.

38. NAMS: Sociedad Norteamericana de Menopausia Hormone Therapy: The Benefits & Risks. Disponible en: http://www.menopause.org/HTbenefits_risks.aspx consultado el 29 de mayo 2012.
39. Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNaney-Flint H et al. Low-dose esterified estrogen therapy. Effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium and lipid levels. Arch Intern med 1997; 157:2609-15.
40. Ettinger B. Personal perspective on low-dosage estrogen therapy for postmenopausal women. Menopause 1999; 6: 273-6.
41. Archer DF. Lower doses of oral estrogen and progestagens as treatment for postmenopausal women. Semin Reprod Med. 2005; 23: 188-95.
42. Administración de estrógenos y progesterona en mujeres posmenopáusicas: Consenso de julio de 2008 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia*. Rev. Climaterio 2008; 11:223-51.
43. Estrés oxidativo y síndrome climatérico, efecto del tratamiento con resveratrol. Instituto de Endocrinología. Disponible en http://www.institutoendocrinologia.com/noticia_02.pdf consultado el 29 de enero de 2012.
44. Urdaneta MJ, Cepeda de VM, Guerra VM, Baabel ZN, Contreras BA. Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. Rev Chil Obstet Ginecol. 2010;75:1
45. Bednarek-Tupikowska G, Bidzinska B, Bohdanowicz-Pawlak A, Antonowicz-Juchniewicz J, Kosouska B, Milewicz A et al. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. Gynecol Endocrinology Rev. 2004; 19: 57-63.
46. Ozden S, Dildar K, Hakan Y, Guilzar K. The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. Maturitas. 2001; 38: 165-70.
47. Finniss DG, Kaptachuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. Lancet. 2010; 375: 686-95.
48. Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: marking the menopause manageable. BMC Women's Health 2008; 8: 22-6.