



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**

**RELACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE ESTRÓGENOS
CON EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA DEPRESIÓN EN
MUJERES PREMENOPÁUSICAS Y POSMENOPÁUSICAS**

T E S I S

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

P R E S E N T A

LIZETT CASTREJÓN DELGADO



DIRECTORA: DRA. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
ASESOR: MC. MARIANO ZACARÍAS FLORES

México D.F.

Septiembre 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A mi familia con todo mi cariño:

A mis papás por su gran amor y comprensión, y sobre todo por creer en mí. A ti mami, por estar siempre a mi lado, gracias por tu gran ejemplo de perseverancia y fortaleza. A ti papá, por estar siempre en las juntas de la primaria y por corregir mi ortografía cuando era niña, ahora soy profesionalista gracias a tus esfuerzos. Gracias a ambos por su gran apoyo y confianza.

A mis hermanos, por todo su apoyo y sus buenos consejos, por ser cómplices de todas mis aventuras ¡Por ser los mejores hermanos!

A mi Osito, por todo su amor, apoyo y confianza. Gracias por estar a mi lado en los malos y buenos momentos.

AGRADECIMIENTOS

Con todo cariño y respeto a:

A la Dra. Martha A. Sánchez:

Por todo su apoyo y disposición en la elaboración de este trabajo, por su gran ejemplo y, sobre todo por toda su enseñanza. Gracias por la valiosa oportunidad de trabajar en su proyecto.

A la Dra. Raquel Retana:

Por su apoyo, confianza y enseñanzas fuera y dentro del laboratorio.

Al Dr. Mariano Zacarías:

Por su gran apoyo en la realización de este trabajo.

A todos los profesores y compañeros de la Unidad de Investigación en Gerontología de la FES Zaragoza:

Por que directa o indirectamente contribuyeron en la realización de este trabajo.

A todas las mujeres que depositaron en mí su confianza y que colaboraron en la realización de este trabajo.

Índice

Página

I.	Resumen	1
II.	Introducción	2
III.	Marco teórico	4
	III.1. Estrés oxidativo	4
	III.2. Antioxidantes	5
	III.3. Climaterio y menopausia	8
	III.4. Climaterio y estrés oxidativo	12
	III.5. Depresión, menopausia y estrógenos.....	16
IV.	Planteamiento del problema	21
V.	Objetivos	22
VI.	Hipótesis.....	22
VII.	Diseño de Investigación	
	VII.1. Tipo de estudio	23
	VII.2. Población de estudio	23
	VII.3. Criterios de inclusión y exclusión	23
	VII.4. Variables	23
	VII.5. Material y Métodos	
	VII.5.1. Descripción general del estudio	26
	VII.5.2. Técnicas	
	VII.5.2.1. Lipoperoxidación	27
	VII.5.2.2. Capacidad sérica antioxidante total	28
	VII.5.2.3. Superóxido dismutasa	29
	VII.5.2.4. Glutación peroxidasa	30
	VII.6. Análisis estadístico	31
VIII.	Resultados	32
IX.	Discusión.....	40
X.	Conclusiones.....	45
XI.	Perspectivas.....	46
XII.	Referencias	47
XIII.	Anexos	50

II. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso multifactorial que involucra mecanismos biológicos, psicológicos y sociales. Harman en 1981 definió el envejecimiento como la acumulación de déficits biológicos como consecuencia de la edad avanzada, que propician una mayor susceptibilidad a la enfermedad y a la muerte. Así mismo, Strehler y North en 1982 señalaron que el envejecimiento es deletéreo, progresivo, intrínseco (no puede ser modificado por agentes o condiciones ambientales) y universal, se caracteriza por una atrofia de todos los órganos y tejidos, generando una disminución de las funciones fisiológicas y una mayor vulnerabilidad a padecimientos infecciosos, metabólicos, autoinmunes, neoplásicos, respiratorios, osteoarticulaciones y cardiovasculares. La teoría de los Radicales Libres propone que el envejecimiento es resultado de la acumulación de daño oxidativo en células y tejidos del cuerpo que se incrementa como resultado del metabolismo aeróbico. Es por tanto que se señala que existe una correlación entre la longevidad, la tasa metabólica y la actividad protectora antioxidante.

En general se acepta que el envejecimiento comienza en la cuarta década de la vida y finaliza con su muerte. En este sentido, la menopausia se presenta en las mujeres generalmente en la etapa del envejecimiento. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la menopausia corresponde al último sangrado endometrial que presentan las mujeres debido a la disminución y posterior cese de las funciones tanto gametogénicas como hormonales de los ovarios y marca la transición entre la etapa reproductiva y la no reproductiva.

En el climaterio la función ovárica cesa de una manera progresiva y paulatina. Se produce una deficiencia de hormonas sexuales, estrógenos y progestágenos, y la aparición de una serie de síntomas ligados a esa deficiencia hormonal. Estos síntomas son muy variables de una mujer a otra y afectan en mayor o menor grado su bienestar físico y psíquico. Se pueden considerar varios grupos de síntomas y signos. Dentro de ellos se encuentran los vasomotores, genitourinarios, menstruales, psicológicos (depresión, trastornos afectivos, disminución de la libido, pérdida de memoria) y metabólicos. Como consecuencia de los cambios hormonales y el proceso de envejecimiento que ocurren durante la menopausia, en algunas mujeres estos síntomas pueden afectar a su calidad de vida.

En este sentido, la prevalencia de la depresión en los últimos años ha aumentado a nivel mundial, a la vez que ha disminuido la edad de aparición, convirtiéndose,

según la OMS, es la cuarta condición médica en importancia con relación a los años de vida perdidos por muerte prematura o vividos con una discapacidad severa y de larga duración. Se considera que para el año 2020 se constituirá en el segundo problema de mayor importancia en cuanto a la producción de discapacidad, después de las enfermedades cardiovasculares.

La depresión es una alteración del estado de ánimo percibido por el individuo como tristeza intensa que le evita o dificulta llevar a cabo su vida cotidiana con satisfacción. Afecta dos veces más a las mujeres que a los hombres, una de cada cinco mujeres sufre una depresión mayor en su vida, la proporción disminuye a uno de cada diez hombres. La prevalencia de la depresión, como concepto general de enfermedad, ha aumentado en todo el mundo, convirtiéndose en un grave problema de salud. A pesar de esto, no se conoce su causa. Sin embargo, un posible rol etiológico puede ser adjudicado al estrés oxidativo, ya que la evidencia actual demuestra que pacientes con dicho diagnóstico tienen elevados niveles de lipoperoxidación y disminuidas las defensas antioxidantes, es decir, presentan estrés oxidativo.

En mujeres posmenopáusicas existe un incremento en la incidencia de estados depresivos, lo cual está asociado principalmente con un desequilibrio en la neurotransmisión serotoninérgica. Además de la transmisión de serotonina, se ha reportado que los estrógenos afectan la transmisión del ácido gamma-aminobutírico. Los estrógenos modulan la actividad serotoninérgica, incrementando sus receptores 5HT-2_A y el transportador de serotonina. A este respecto, se ha observado que el estradiol incrementa la densidad de estos receptores de serotonina en la corteza. Aunado a lo anterior, los estrógenos regulan la síntesis de triptófano hidrolasa, que es la enzima limitante en la síntesis de serotonina. Además ha sido demostrado tanto *in vivo* como *in vitro*, la actividad antioxidante de los estrógenos y sus metabolitos

De acuerdo a lo mencionado, los estrógenos son hormonas de gran importancia en la mujer menopáusica por todos sus efectos que a su deficiencia conllevan. Se ha visto que además de ser potentes antioxidantes actúan en la neurotransmisión serotoninérgica causando su deficiencia una asociación estrecha con la depresión. Es por lo anterior que en el presente trabajo se pretende encontrar una relación de los niveles séricos de estrógenos con el estrés oxidativo y la depresión en una población de mujeres pre y posmenopáusicas.

III. MARCO TEÓRICO

III.1. Estrés oxidativo

Todos los organismos aeróbicos, como producto de su metabolismo, originan la formación de moléculas oxidantes. Las reacciones de oxidación-reducción (*redox*) son biológicamente esenciales para la generación de compuestos de alta energía. Éstos se utilizan como fuente para los procesos del metabolismo celular e involucran la transferencia de electrones ¹.

El desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas (ER) y los radicales libres (RL), que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes (AOx) se denomina estrés oxidativo; siendo los RL especies químicas (molécula o átomo) que poseen en el último orbital un electrón no apareado, por lo que son capaces de extraer un electrón de las moléculas vecinas para completar su orbital, convirtiéndose en componentes altamente reactivos y oxidantes ^{2,3}.

El oxígeno (O₂) contenido en el aire que normalmente respiramos es fundamental para la vida, sin embargo, muchas reacciones en las que participa el O₂ generan RL, de ahí que el oxígeno sea una molécula potencialmente tóxica. La reducción de O₂ genera intermediarios reactivos en una serie de reacciones que involucran cuatro electrones, produciendo tres compuestos denominados especies reactivas de oxígeno (EROs): el anión superóxido (O₂^{-•}), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el radical hidroxilo (OH[•]). El H₂O₂ no es un radical libre, pero cae en la categoría de EROs por ser un compuesto intermediario e importante en la bioquímica de los RL. Además del O₂, el nitrógeno también es capaz de formar RL como dos óxidos: óxido nítrico (NO[•]) y dióxido nítrico (NO₂[•]), conformando las llamadas especies reactivas del nitrógeno (ERNs). A su vez, los radicales OH[•] son capaces de reaccionar con las biomoléculas produciendo RL orgánicos menos reactivos, como los peroxilos (ROO[•]) y radicales tiol (RS[•]) y el O₂^{-•} y NO[•] reaccionan entre sí para formar peroxinitrilo (ONOO⁻), entre otros ². Aunque en general se considera que los RL tienen una alta reactividad, esta puede ser variable, siendo posiblemente los radicales menos reactivos los más dañinos en ciertas circunstancias, debido a la posibilidad que tienen de interactuar con estructuras biológicas alejadas de su sitio de origen ³.

Las células presentan mecanismos de defensa, de manera que los RL derivados de la activación del oxígeno pueden ser transformados a productos menos tóxicos o no tóxicos. La protección de las células contra los RL derivados del oxígeno

comprende no solo la captura de estos intermediarios agresivos, sino también la prevención de su formación, la inhibición de su propagación y la reparación de las lesiones ³.

Los radicales derivados del oxígeno, provocan daño a nivel celular y tisular, con la consiguiente alteración de su función. Los radicales se pueden formar en el interior de las células como producto de sus actividades fisiológicas normales o a partir de procesos como la hipoxia. También, pueden generarse a partir de fuentes exógenas, como las radiaciones ionizante, ultravioleta, la visible o térmica, drogas antitumorales, algunos productos químicos carcinogénicos, agentes contaminantes, pesticidas y humo del cigarro; también diversos medicamentos pueden inducir la liberación de radicales libres, como el acetaminofén, la neomicina, la polimixina B, la kanamicina, la gentamicina y el cloranfenicol ³.

Los RL causan daño oxidativo a macromoléculas (ADN, proteínas, carbohidratos y lípidos), favoreciendo al presencia o complicaciones de un gran número de padecimientos agudos y crónicos, entre los que destacan los procesos inflamatorios en general, la diabetes mellitus, la aterosclerosis, distintos tipos de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma bronquial, cataratas, degeneración macular, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, apnea obstructiva del sueño, infarto agudo del miocardio, enfermedad cerebro-vascular, isquemia-reperfusión, sepsis, insuficiencia renal, pancreatitis aguda, cirrosis hepática, osteoporosis, enfermedad periodontal y caries entre otros ¹.

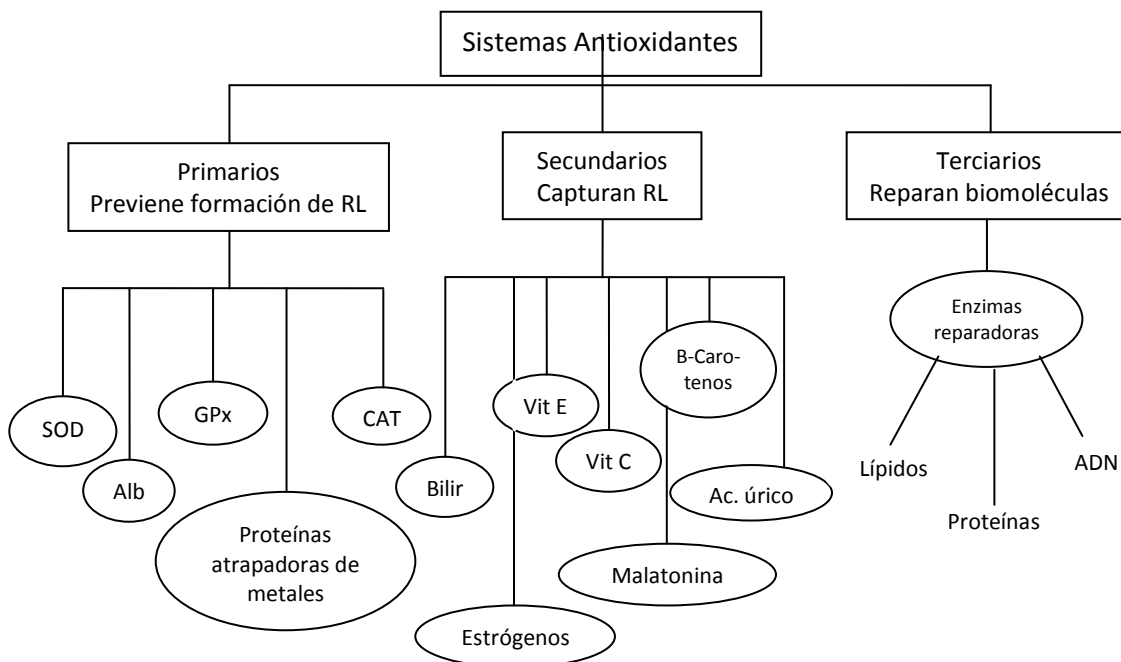
III.2. Antioxidantes

Para equilibrar la respuesta antioxidante, el organismo vivo dispone de una serie de sistemas antioxidantes que contrarrestan la generación de RL. Un antioxidante es una entidad química que a bajas concentraciones, en comparación con el oxidante, retarda o previene la oxidación de un sustrato incluyendo lípidos, proteínas, hidratos de carbono y ADN ².

Los antioxidantes pueden actuar en diferentes etapas en una secuencia oxidativa, de ahí que su sitio de acción puede ser intracelular, en la membrana o extracelular ¹.

- *Antioxidantes celulares.* Las células tienen formidables defensas contra el daño oxidativo, constituido básicamente por enzimas, por lo que, la protección antioxidante ocurre a diferentes niveles: ¹
 - a) Previniendo la formación de RL.

- b) Interceptando los radicales cuando son formados.
 - c) Reparando el daño oxidativo causado por los radicales.
 - d) Incrementando la eliminación de las moléculas dañadas por medio de apoptosis.
 - e) No reparando excesivamente las moléculas dañadas por medio de apoptosis.
 - f) Induciendo y asistiendo los antioxidantes enzimáticos y agentes detoxificantes.
- **Antioxidantes de la membrana celular.** Debido a la doble característica de la membrana celular, hidrofóbica en el interior e hidrofílica en el exterior, se requiere de diferentes tipos de antioxidantes: moléculas liposolubles en el interior de la membrana e hidrosolubles en la parte externa ¹.
- **Antioxidantes extracelulares.** Se han clasificado de acuerdo a su función, dividiéndolas en tres grupos: primarios, secundarios y terciarios (Figura 1) ¹.



SOD: superóxido dismutasa; GPx: glutatión peroxidasa; CAT: catalasa; Alb: albúmina; Bilir: bilirrubina

Figura 1. Clasificación de los sistemas antioxidantes, tomado de Envejecimiento, Enfermedades Crónicas y Antioxidantes, Sánchez 2003.

La primera línea de defensa del organismo contra los RL es la prevención, esto implica la acción de procedimientos que bloquean su formación, como la presencia

de proteínas que se unen a metales (en particular hierro y cobre) que controla eficientemente la lipoperoxidación y la fragmentación del ADN. Dentro de las proteínas que se ligan a metales se pueden mencionar la ferritina, transferrina, ceruloplasmina, la albúmina y la metalotioneína. La albúmina se considera responsable de captar entre el 10 y el 50% del total de radicales peroxilo que se generan en el plasma humano ³.

En un segundo nivel de protección está la acción de los antioxidantes, que eliminan a los radicales para suprimir su actividad nociva en la célula. Estos agentes pueden dividirse en dos categorías: no enzimáticos y enzimáticos. Los *antioxidantes no enzimáticos* se unen a los RL, y los transfieren de sitios donde pueden provocar graves daños (p. ej. las membranas) a compartimientos celulares donde sus efectos sean menos drásticos (p. ej. el citoplasma), o bien, los transforman en radicales menos agresivos. Ejemplos de este tipo de antioxidantes son: α -tocoferol (vitamina E), β -caroteno, ascorbato (vitamina C), glutatión, ácido úrico, bilirrubina, flavonoides, la poliamina espermina y la coenzima Q. Con respecto a los *antioxidantes enzimáticos* se puede señalar que en las células hay tres sistemas principales de enzimas antioxidativas: las superóxido dismutasas (SOD), las glutatión peroxidasas (GPx) y la catalasa (CAT). También hay diversos componentes plasmáticos como la vitamina antioxidante A, los minerales selenio y zinc, y las hormonas, melatonina, dehidroepiandrosterona y estrógenos ^{2,3}. En condiciones fisiológicas, estos mecanismos de defensa mantienen una baja concentración de EROs en la célula y su actividad es muy precisamente regulada; de aquí que el equilibrio entre la producción de ER y las defensas antioxidantes determina el grado de estrés oxidativo ².

Si después de la acción de los antioxidantes el daño persiste, el último nivel de protección de la célula consiste en la reparación de las lesiones, lo que reside básicamente en la actividad de enzimas que repararán el daño inducido por los RL al ADN, y de otras que destruirán las proteínas dañadas por los RL ó las que removerán los ácidos grasos oxidados de las membranas ³.

Se han propuesto una gran variedad de marcadores biológicos para evaluar el EOx, dentro de los cuales se incluyen las mediciones de lípidos, proteínas y ADN oxidados. Igualmente, como marcadores biológicos de EOx al sistema antioxidante, se han medido las enzimas SOD, GPx y CAT, además de componentes no enzimáticos como las vitaminas A, C y E, la concentración de selenio y zinc, el glutatión, la capacidad sérica antioxidante total (AT) y, el GAP o brecha antioxidante, el cual es definido como los antioxidantes diferentes de albúmina y ácido úrico, no medidos en las técnicas para la determinación de AT ².

III.3. Climaterio y menopausia

El **climaterio** es un proceso bioquímico determinado genéticamente el cual está definido como una fase de transición crítica de la vida reproductiva de la mujer de un estado fértil a uno no fértil, este proceso tiene una duración de 6 a 13 años y en cada mujer es único. Este periodo está caracterizado por la inicial inestabilidad de la función endocrina ovárica, la subsecuente disminución en la producción de hormonas ováricas y por último el cese del ciclo endometrial ^{4,5}. Durante este proceso, los periodos de sangrado pueden detenerse por varios meses y regresar, pueden aumentar o disminuir en duración y flujo ⁵. La **perimenopausia** o transición menopáusica se refiere a la parte del climaterio que se presenta antes de que la menopausia se manifieste, esta etapa se inicia de manera insidiosa con la aparición de sucesos endocrinológicos, clínicos y/o psicológicos, que denotan disminución de las funciones ováricas y concluye al cumplirse un año de amenorrea. Cuando el ciclo menstrual comienza a ser irregular las mujeres presentan síntomas como dolores de cabeza e irritabilidad, muchas veces por el incremento de los niveles de estrógenos con relación a la progesterona, causado por una disminución en la ovulación, la perimenopausia antecede en 2 a 8 años las últimas menstruaciones, esta etapa es el comienzo del periodo posmenopáusico puesto que la transición al estado posmenopáusico no es abrupto. La **menopausia** es la menstruación final (último sangrado endometrial) que ocurre durante el climaterio, el cese de la menstruación es por la pérdida de los niveles hormonales de los esteroides sexuales fundamentalmente estrógenos y que, clínicamente está diagnosticada después de 12 meses de la amenorrea. La edad promedio de la menopausia es alrededor de los 52 años, con un rango de 45 a 55 años de edad. Muchas mujeres pasan por la menopausia aproximadamente a la misma edad que sus mamás, aunque esto no es siempre el caso. La **posmenopausia** se refiere a la fase del ciclo vital que comienza después de la menopausia ^{5, 6, 7, 8}.

De acuerdo con el STRAW (Stages of Reproductive Aging Work Shop), la edad reproductiva se divide en siete fases (-5 a +2), con -5 iniciando con la menarca y +2 definiéndola como la menopausia tardía. Este sistema de estadificación no es aplicable a mujeres que fuman, están en el extremo del peso corporal, tienen un alto gasto calórico por ejercicio, presentan irregularidades menstruales crónicas o que han tenido histerectomía previa, o pueden tener anatomía uterina u ovárica anormal ⁷.

La transición menopáusica o perimenopausia se divide en dos etapas –la etapa temprana (-2) y la etapa tardía (-1), y comprende una amplia brecha de edad.

Ambas etapas varían en duración y se caracterizan por la elevación de la hormona folículo estimulante en la etapa folicular temprana. En la etapa -2, los signos menstruales permanecen regulares, pero los ciclos cambian aproximadamente cada siete días (es decir, la longitud del ciclo empieza a los 24 días en vez de 31). La etapa -1 (transición menopáusica tardía) se caracteriza por la pérdida de dos o más ciclos menstruales, y al menos uno grave intermenstrual de más de 60 días. Muchas mujeres comienzan a experimentar síntomas durante este periodo, que puede incluir síntomas vasomotores y trastornos del sueño. El periodo posmenopáusico temprano (etapa +1) incluye los primeros cinco años después del último periodo menstrual, y el periodo posmenopáusico tardío (etapa +2) comienza cinco años después del último periodo menstrual y continua hasta el fin de la vida⁷.

➤ *Fisiopatología*

El proceso fisiológico gradual de transición entre el periodo reproductivo y no reproductivo en ocasiones es difícil de diferenciar de los acontecimientos propios del envejecimiento. Desde el punto de vista endocrinológico se diferencian tres momentos en este proceso: el periodo reproductivo, el de transición menopáusica y el de la posmenopausia. En el periodo reproductivo se diferencian tres fases bien definidas durante el ciclo menstrual: la folicular o proliferativa, la periovulatoria y la lútea o secretora. Este periodo se caracteriza por menstruación generalmente regular y un decremento lento y progresivo en la longitud del ciclo^{7,8}.

El ciclo menstrual inicia con el primer día de sangrado, cuando las concentraciones circulantes de estradiol se encuentran en su valor más bajo, y la secreción de hormona folículo estimulante (FSH) sobrepasa a la de la hormona luteinizante (LH). Ambas gonadotropinas inducen el desarrollo y la maduración del folículo dominante en el ovario, incrementando la síntesis de estradiol de manera progresiva hasta alcanzar concentraciones de ≥ 200 pg/mL en el suero, poco antes de terminar la fase folicular tardía. Con estas concentraciones de estradiol, se ejerce un efecto de retroalimentación positiva en la hipófisis, que culmina en el aumento preferencial de la secreción de LH (pico preovulatorio) y 24 a 36 horas después la ovulación. Una vez ocurrida la ovulación, las células de la granulosa se luteinizan, produciendo progesterona hormona que tiene un efecto secretor sobre el endometrio previamente proliferado por los estrógenos. De no existir fecundación, el cuerpo lúteo involuciona, ocasionando la disminución de las concentraciones de estradiol y progesterona hasta que se presenta la menstruación, dando inicio a un nuevo ciclo menstrual⁸.

La longitud promedio del ciclo a la edad de 15 años es de 35 días, a los 25 años es de 30 días, y a los 35 años es de 28 días. Este decremento es el resultado del acortamiento de la fase folicular del ciclo, con una fase lútea dentro del ciclo que permanece constante. Después de los 45 años, la longitud promedio del ciclo es significativamente más corta que en las mujeres jóvenes, y es atribuible a una disminución de la fase folicular. La fase lútea es de longitud similar y las concentraciones de progesterona no son diferentes de las que se observan en las mujeres jóvenes. Las concentraciones de estradiol son menores durante algunos momentos del ciclo, incluyendo la maduración folicular activa, el pico a la mitad del ciclo y la fase lútea. Las concentraciones de FSH están elevadas en pico durante la fase folicular temprana, y descienden mientras aumentan las concentraciones de estradiol durante la maduración folicular. Las concentraciones de FSH a la mitad del ciclo alcanzan un pico, y en la fase lútea también son considerablemente mayores que las que se encuentran en mujeres jóvenes y disminuyen durante la mitad de la fase lútea. La hormona luteinizante (LH), es indistinguible en cuanto a sus concentraciones de las que se observan en mujeres jóvenes. El mecanismo responsable para este incremento temprano de FSH quizá este relacionado con la inhibina. La inhibina es una hormona polipeptídica que se sintetiza y se secreta por las células granulosas; causa retroalimentación negativa sobre la liberación de FSH en la hipófisis. Al disminuir el número de oocitos, las concentraciones de inhibina disminuyen, aumentando las concentraciones de FSH⁷.

Durante la transición menopáusica, el desarrollo y la maduración de los folículos se realizan de manera errática, debido a la depleción folicular, o bien, a alteraciones en la regulación de la secreción hipotalámica de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o de gonadotropinas hipofisarias. La secreción de las gonadotropinas es acíclica y el estradiol se produce en forma tónica en cantidades muy variables. Una misma mujer puede presentar en intervalos cortos de tiempo grandes fluctuaciones en las concentraciones de estradiol: menores, iguales o superiores a las del ciclo menstrual normal. La ovulación se vuelve infrecuente y en etapas avanzadas de la transición menopáusica desaparece. La anovulación, aunada a las fluctuaciones de los estrógenos da lugar a un amplio espectro de trastornos menstruales. Algunos autores han propuesto que la disminución de la secreción de inhibina B por las células de la granulosa es el primer dato de deterioro de la calidad de los folículos, lo cual explicaría el aumento de FSH observado al inicio de la transición menopáusica, aún cuando los ciclos todavía son ovulatorios. En este modelo la hipersecreción de FSH induciría mayor reclutamiento y estimulación de los folículos remanentes, acelerando el agotamiento y la atresia de los mismos⁸.

En la perimenopausia las concentraciones de la hormona folículo estimulante (FSH) pueden alcanzar el rango de los valores en la posmenopausia durante algunos ciclos, pero regresa a concentraciones premenopausicas en los ciclos subsecuentes. La gonadotropina y el estrógeno pueden aumentar en la transición hacia la menopausia. Las altas concentraciones de FSH no deberían ser usadas para diagnosticar menopausia en mujeres menstruando, debido a la variabilidad en el ciclo menstrual que puede ocurrir en la perimenopausia, algunas mujeres tienen síntomas clásicos postmenopausicos ⁶.

En la posmenopausia, la secreción de estradiol ovárico es casi nula y sus concentraciones en suero van de 5 a 25 pg/mL. El principal estrógeno circulante es la estrona, proveniente de la aromatización periférica de la androstenediona en el tejido graso por la 5 α reductasa, que es producida por la glándula suprarrenal y el tejido intersticial del ovario. Su actividad biológica es mucho menor que la del estradiol. En la gran mayoría de las mujeres posmenopáusicas, las gonadotropinas se mantienen elevadas por el resto de la vida (FSH ≥ 40 mUI/mL⁴) ⁸. No hay cambios en las concentraciones de testosterona, prolactina, hormona adenocorticotrópica (ACTH) o cortisol ⁸.

➤ *Cambios físicos y condiciones clínicas relacionados con menopausia*

Aunque la menopausia se considera un fenómeno natural, con la pérdida de las hormonas ováricas (principalmente estrógenos) y el incremento de las gonadotropinas, algunas mujeres pueden presentar síntomas, que en ocasiones requieren atención médica. El síndrome climatérico incide sobre todo, aunque no de manera exclusiva, durante la perimenopausia. Se pueden considerar varios grupos de síntomas y signos vasomotores, genitourinarios, menstruales, psicológicos y metabólicos. Los *síntomas vasomotores*, están constituidos por bochornos y sudoraciones que cuando ocurren en la noche, pueden ocasionar o aumentar el insomnio y otros trastornos psicológicos. En el *tracto genitourinario*: atrofia de los epitelios vaginal y urinario, susceptibilidad a infecciones vaginales, disuria, urgencia, sequedad vaginal y dispareunia. *Alteraciones menstruales* que son de todo tipo, desde sangrados frecuentes, abundantes y de mayor duración, hasta ciclos largos, con sangrado escaso y de menor duración. Las *alteraciones psicosexuales* comprenden los trastornos del sueño (insomnio), inestabilidad emocional, trastornos ansioso-depresivos, y alteraciones en la memoria; otros síntomas frecuentemente mencionados son cefalea, disminución de la libido y dolores musculares. *Alteraciones metabólicas y sistema cardiovascular*, con la privación de estrógenos se producen algunos cambios en el metabolismo de los

lípidos (disminución de colesterol HDL y aumento de LDL) y en la fisiología vascular, así como en el remodelamiento óseo (aumento de la resorción), siendo la expresión clínica de estos cambios la arterioesclerosis y osteoporosis respectivamente. Hay riesgo incrementado de hipertensión, hipercolesterolemia y enfermedad isquémica del corazón. En el *sistema nervioso central*: lesiones degenerativas, trastornos en la transmisión neuronal, emocionales, cognitivos y síntomas neuromusculares con posibilidad de aumentar el riesgo de Parkinson y enfermedad de Alzheimer ^{4,8}.

En recientes investigaciones se observó que los esteroides ováricos regulan funciones extra genitales y genitales. Por estas razones cualquier modificación en la secreción de hormonas puede afectar distintos aspectos variando la gravedad, dependiendo de la entidad de los cambios hormonales y la percepción individual ⁴.

III.4. Climaterio y estrés oxidativo

Muchos compuestos de gran variedad estructural pueden tener actividad estrogénica. Las estructuras estrogénicas pueden contener un sistema de anillos esteroideos, como las hormonas ováricas 17- β -estradiol (E_2) y estrona (E_1), o ser compuestos fenólicos no esteroideos como los estrógenos sintéticos y las isoflavonas (fitoestrógenos) (Figura 2) ¹.

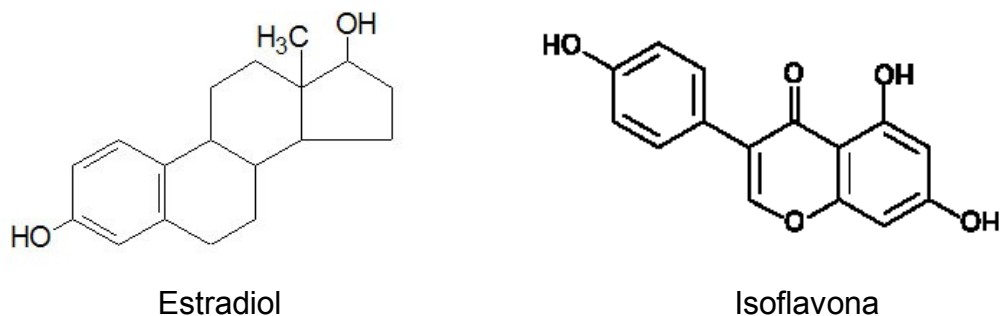


Figura 2. Estructuras de un estrógeno natural y un fitoestrógeno tomado de *Envejecimiento, Enfermedades Crónicas y Antioxidantes*, Sánchez 2003.

La actividad antioxidante de los estrógenos y sus metabolitos ha sido demostrada tanto *in vivo* como *in vitro*, por medio de la inhibición de la oxidación del colesterol o la peroxidación de ácidos grasos poli-insaturados o LDL. Este efecto antioxidante está asociado con el grupo OH de la estructura fenol del estrógeno, resultando un radical fenoxi intermediario, el cual puede ser reducido nuevamente a fenol por otros antioxidantes celulares; además los estrógenos tienen la

capacidad de regenerar el toferilo a tocoferol más eficientemente que el ascorbato. Dentro de su actividad antioxidante, el estradiol también promueve la vasodilatación, mostrando ser un cardioprotector ¹.

En presencia de iones metálicos con actividad *redox*, los estrógenos pueden también actuar como pro-oxidantes ya que, son convertidos a catecol por acción del sistema citocromo P450. Los estrógenos 4-hidroxilados son oxidados por enzimas microsomales a semiquinonas (SQ) y quinonas (Q), los cuales, a su vez, pueden ser reducidos por citocromo P450 reductasa-dependiente de NADPH. Este ciclo metabólico redox puede generar $O_2^{\cdot -}$ que reduce el Fe^{3+} a Fe^{2+} y por medio de la reacción de Fenton produce OH^{\cdot} y es dependiente de la concentración de iones metálicos en el medio ¹.

Se ha documentado en diferentes estudios que los estrógenos son potentes antioxidantes y que disminuyen la oxidación de LDL *in vitro* e *in vivo*. Este concepto fue planteado por estudios que emplearon concentraciones farmacológicas, pero se ha visto recientemente que el 17 β -estradiol es activo hasta en concentraciones fisiológicas. Las propiedades antioxidantes del estradiol han sido más apreciadas en el caso de la biología vascular y en el metabolismo de los lípidos. Evidencias en animales demostraron que la privación de estrógenos después de la ovariectomía induce una alteración en el estado *redox* que puede ser responsable de la disminución en la liberación de NO^{\cdot} y por lo tanto una disminución en la conducción del sistema vascular ⁴.

La estructura química de los estrógenos les permite comportarse como “atrapadores” de RL previniendo el daño oxidativo. La estructura elemental de la molécula del estrógeno requerida para un efecto antioxidante es la presencia de un anillo fenólico en la posición A. Bajo estos aspectos, los estrógenos pueden ser clasificados como Compuestos Fenólicos Policíclicos (PPCs), moléculas capaces de intercalarse en membranas celulares y mitocondriales en donde interrumpen la lipoperoxidación ⁴.

Los agentes terapéuticos que han demostrado actividad antioxidante están todos caracterizados por la presencia de un anillo fenólico (PPCs), una estructura elemental requerida para la protección celular en contra del EOX. Es importante tomar en cuenta que la actividad antioxidante de los PPCs es amplificada cuando la célula tiene niveles altos de glutatión predominantemente en estado reducido. El glutatión es una molécula pequeña compuesta por tres aminoácidos, este compuesto interactúa con distintas enzimas de las células, como glutatión peroxidasa y glutatión reductasa, para atrapar a los radicales libres reactivos ⁴.

Todas las moléculas estrogénicas (naturales o sintéticas) usualmente empleadas en la terapia hormonal tienen un anillo fenólico en la posición A de la estructura cyclopentanoperhydrophenantrene y por esta razón pueden ser clasificados como PPCs. Las principales evidencias científicas de la actividad antioxidante de los estrógenos se ha observado en procesos neurológicos, cardiovasculares y metabólicos ⁴.

➤ *Evidencias neurológicas*

El sistema nervioso central (SNC) es más vulnerable a los efectos de los RL en relación a otros sistemas, específicamente porque hay bajos niveles de antioxidantes (p. ej. glutatión) y poca actividad de enzimas protectoras (p. ej. GPx, CAT y SOD). El SNC contiene membranas con abundantes grasas poliinsaturadas, estas membranas lipídicas son extremadamente susceptibles a la destrucción por RL ⁴.

En general, hay varias evidencias clínicas y experimentales en donde se ha visto que los estrógenos pueden tener propiedades neuroprotectoras. Observaciones *in vivo* e *in vitro*, así como estudios epidemiológicos fundamentan este concepto ⁴. Se ha reportado una disminución de riesgo a desarrollar enfermedad de Alzheimer en las mujeres con terapia hormonal de reemplazo, así mismo, se ha ensayado la combinación de estrógenos con tacrina (inhibidor de la colinesterasa), con resultados positivos aunque incipientes ¹.

En el cerebro de los mamíferos, los estrógenos juegan un papel crucial en varias funciones reproductivas, tales como la modulación de la excitabilidad neuronal, plasticidad sináptica, inducción de la sobrevivencia neuronal, expresión de respuestas regenerativas, neurogénesis regional en el adulto, regulación de la diferenciación y desarrollo neuronal. Además se ha demostrado su participación en otras funciones del sistema nervioso central (SNC), entre las cuales se encuentran el control de la actividad neuronal relacionada con los procesos de cognición, la modulación del estado de ánimo y otros estados mentales, así como el mejoramiento del aprendizaje y la memoria ⁹.

➤ *Evidencias cardiovasculares*

Distintos estudios observacionales han sugerido que la terapia con estrógenos para mujeres posmenopáusicas está asociada a una menor incidencia de enfermedad isquémica. Estudios biológicos y en animales elucidaron los

mecanismos por los cuales los estrógenos pueden proteger contra enfermedades del corazón. Estos mecanismos incluyen efectos vasculares endoteliales, efectos no endoteliales, efectos lipoproteínicos favorables y posibles efectos favorables en la homeostasis de la glucosa e insulina. Uno de los mecanismos por el cual se considera que beneficia al sistema cardiovascular es su efecto en los niveles de lípidos. Es sabido que la administración de estrógenos resulta en un aumento de los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y una disminución de los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Hay evidencias que sugieren que la administración crónica de estrógenos está asociada con una disminución en el daño glicoxidativo y estrés oxidativo en la pared arterial, por lo tanto, se disminuye el progreso de la lesión aterosclerótica. Otro mecanismo protector de los estrógenos involucrando lipoproteínas es la capacidad de estos para reducir la oxidación de LDL. La LDL oxidada juega un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis ⁴.

Hay evidencias que respaldan la posibilidad de que los estrógenos regulan la producción de óxido nítrico (NO) mediante la activación y expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). Además, el estradiol puede aumentar la biodisponibilidad del NO mediante la disminución de los niveles de superóxido vascular (O₂⁻). Los radicales superóxido reaccionan rápidamente con NO, permitiendo la captura de NO y la formación de peroxinitrilo, la cual puede dañar la respuesta vascular mediada por NO ¹⁰.

► *Evidencias metabólicas*

La enfermedad coronaria esta predispuesta por el síndrome metabólico. El síndrome metabólico frecuentemente complica las consecuencias fisiológicas de la menopausia, puede ser al menos en parte, a causa del incremento de los niveles de ácidos grasos libres y en consecuencia el estrés oxidativo. Este síndrome está caracterizado por alguna anomalía en tres de los siguientes parámetros: circunferencia abdominal, presión arterial, glucosa, triglicéridos y HDL ⁴.

Durante la menopausia no solo hay una reducción del número de receptores de LDL en el hígado, sino también una disminución en la actividad de los receptores restantes, esto puede explicar el incremento de lipoproteínas LDL y lípidos en mujeres posmenopáusicas. El malonaldehído (MDA), el 4-hidroxiacetaldehído (4-HNE), las lipoproteínas oxidadas (ox LDL) y la glutatión peroxidasa (GSH-PX) pueden revelar el EOX. Estos marcadores de EOX muestran mayor susceptibilidad a la oxidación en mujeres posmenopáusicas que en mujeres fértiles. Los marcadores

oxidativos pueden depender de la edad por que el envejecimiento por si solo causa un aumento de estrés oxidativo ¹¹.

III.5. Depresión, menopausia y estrógenos

La depresión es un trastorno del afecto que produce en las personas estados de ánimo abatido con tristeza o decaimiento. Se acompaña de algunos síntomas específicos como irritabilidad, ansiedad, pérdida o ganancia de apetito o peso, sentimientos de culpa, minusvalía y desesperanza. Generalmente provoca que las personas afectadas sean incapaces de afrontar sus actividades cotidianas. Asimismo, éstas pueden desarrollar ideas de muerte o suicidas que ponen en peligro sus vidas ¹².

Aunque se ha documentado la participación de varios neurotransmisores en la patogénesis de la depresión, al serotonina (5-HT) ha sido la más estudiada debido a que cumple un papel clave en la expresión de varias conductas asociadas con este trastorno. También se dice que este neurotransmisor desempeña un papel integral, aunque no exclusivo, en la patogénesis ¹².

Estudios epidemiológicos han descrito consistentemente que las mujeres de todas las edades tienen una incidencia mayor de depresión que los hombres. Las mujeres con historias de depresión aparentemente son más vulnerables a episodios recurrentes de depresión durante periodos con cambios endocrinos en el sistema reproductor ¹³.

Varias dolencias físicas y somáticas son comunes durante la menopausia, un 30% de mujeres menopáusicas tienen síntomas depresivos ¹⁴. La perimenopausia se asocia a un incremento de síntomas depresivos, pero no a un incremento de depresión mayor. Clínicamente, los periodos perimenopáusicos largos han sido asociados con un mayor riesgo de depresión, sugiriendo que un periodo relativamente largo de niveles de estrógenos disminuidos, pueden jugar un papel en la depresión perimenopáusica. Es entonces, como los estrógenos se han asociado como las hormonas más importantes involucradas en la patogénesis de la depresión menopáusica ^{13, 14}.

No se ha delimitado la relación precisa entre los estrógenos y la función serotoninérgica, sin embargo se ha sugerido que la deficiencia de los efectos neuromoduladores de los estrógenos puede incrementar la vulnerabilidad a desordenes afectivos como la depresión. Se conoce que los estrógenos tienen una influencia en la serotonina y noradrenalina. Un gran número de drogas

antidepresivas incrementan los niveles de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central ^{13, 15}.

➤ *Estrés psicológico*

Los estados de depresión, ansiedad y angustia se acompañan de un incremento en la liberación de catecolaminas, cuyo impacto crónico favorece el deterioro y los procesos inflamatorios crónicos, como es el caso de la patogénesis de la aterosclerosis, en la que los EROs juegan un papel fisiopatológico preponderante ¹.

Se ha observado en ratones que el estrés psicológico incrementa los niveles de lipoperóxidos y consecuentemente provocan daño cerebral, el cual puede ser contrarrestado con la disminución de algunos ansiolíticos, así mismo, algunos estudios han demostrado que el estrés psicológico constituye un factor de riesgo para múltiples padecimientos, entre los que se encuentran el cáncer, en cuyo proceso fisiopatológico está involucrado el EOx ^{1, 16, 17}.

El estrés psicológico provocado por la excesiva carga de trabajo incrementa significativamente los niveles de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8OHdG), con lo cual se demuestra una asociación del estrés psicológico y el daño oxidativo al ADN ^{1, 16}. Se ha reportado que el estrés psicológico incrementa en porcentaje de neutrófilos en sangre y que la producción de superóxido en células neutrofilicas en humanos aumenta de igual forma ^{10, 18}. Hay evidencia que dice que el estrés mental aumenta el EOx, y este EOx incrementa los productos de lipoperoxidación como el 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) en ateromas ¹⁰.

➤ *Efectos neuroregulatorios de los esteroides gonadales*

Los receptores a hormonas esteroides son miembros de una gran familia de factores transcripcionales que están involucrados en el genoma para modular la transcripción de genes que codifican para una enorme cantidad de proteínas. Este aspecto les permite a los esteroides gonadales influenciar en todos los aspectos en la actividad y formación de los neurotransmisores. La potencia neuroregulatoria es, sin embargo, parcialmente expresada por los efectos del receptor ligado-activado. Como se sugiere en las siguientes observaciones. Primero, muchas de las acciones de los esteroides gonadales son tejidos específicos, con los efectores responsables a receptores hormonales activados, determinados por la presencia de correguladores tejido específicos, las proteínas pueden iniciar,

amplificar o eliminar señales transcripcionales. Por consiguiente, todos los demás factores (hormonas, receptores, promotores) son iguales, los corre reguladores determinan si un gene es estimulado, reprimido o sin inalterado. La presencia obligada de otros factores transcripcionales es demostrada en el proceso de interferencia transcripcional, ejemplificado por la competencia de estrógenos activados y receptores de progesterona para los mismos factores transcripcionales, con el consecuente compromiso de su eficacia transcripcional. Segundo, los receptores a esteroides hormonales pueden ser activados por una gran variedad de factores más que sus ligandos a fines. La homología estructural de los esteroides y sus regiones relevantes en sus receptores permiten a las progestinas, andrógenos y glucocorticoides unirse a estos receptores. Adicionalmente, una variedad de factores ambientales pueden activar los receptores a estrógenos, incluyendo toxinas, insecticidas y fitoestrógenos. Tercero, algunos receptores (como los receptores a progesterona y andrógenos) existen en diferentes isoformas, los cuales tiene diferentes efectos activadores. Cuarto, los esteroides gonadales y sus metabolitos, tienen efectos moduladores y no-genómicos en la actividad de los receptores en las membranas ¹⁹.

En adición a los efectos activacionales de los esteroides mencionados anteriormente, ellos pueden dirigir la organización de la estructura y capacidades funcionales del cerebro en un estado dependiente desarrollado. Toran-Allerand (1994) ha demostrado que los estrógenos demuestran interacciones recíprocas con factores de crecimiento y sus receptores, tal como un regulador, a lo largo del desarrollo, la respuesta a la estimulación del estrógeno: el estrógeno estimula su propio receptor tempranamente en desarrollo, se inhibe durante la adultez, y se vuelve a estimular en el contexto de daño cerebral ¹⁹.

➤ *Mecanismo de la acción antidepresivo: el rol del estrógeno*

La capacidad de los antidepresivos para alterar la función serotoninérgica y noradrenérgica ha sido atribuida a la eficacia de estos agentes en el tratamiento para la depresión. El desarrollo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha centrado su atención en cambios específicos de los receptores 5-HT que pueden contribuir a su efecto antidepresivo. Por ejemplo, los tratamientos crónicos antidepresivos (21 días) causan regulación negativa de los receptores 5-HT₂, un hallazgo que se ha ligado al mecanismo de acción retardada de los antidepresivos. Los estrógenos y otras hormonas gonadales pueden facilitar la regulación negativa de los receptores 5-HT₂ asociados a la administración crónica de antidepresivos ¹³.

Duman et al (1997) han recientemente propuesto una teoría molecular e intracelular que une los efectos antidepresivos de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico. Esta hipótesis define que las señales de transducción intracelular específicas, genes y factores neurotróficos pueden ser responsables de los efectos de la eficacia de los antidepresivos. A través de sus diferentes subtipos de receptores, los sistemas 5-HT y NE regulan el adenosin 3',5' monofosfato cíclico (cAMP) mediando la cascada de señales de transducción, la cual activa la protein cinasa que fosforila proteínas específicas. Una de estas proteínas es un factor de transcripción llamado CREB, el cual modula la activación del cAMP de ciertos genes. El uso prolongado (21 días) de ISRS y antidepresivos NE selectivos induce la función y expresión de CREB en el hipotálamo ¹³.

Duman et al (1997) tienen una hipótesis: un CREB, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) pueda estar involucrado en el mecanismo de acción antidepresivo. El BDNF es uno de los factores de crecimiento (NGFs) involucrado en el neurodesarrollo y mantenimiento de la maduración del cerebro. El rol del BDNF en la acción antidepresiva está fundamentada en tres hallazgos: 1) efectos antidepresivos en modelos conductuales de depresión en animales; 2) el tiempo prolongado (pero no agudo) de la administración de los antidepresivos [ISRS, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOIs), agentes atípicos y selectivos NE] por más de 21 días y terapia electroconvulsiva (ECT) por más de 10 días, ambos incrementan la expresión del BDNF y su receptor (*trkB*) en el hipotálamo; y 3) el BDNF y al neurotropina-3 mejora el crecimiento de las neuronas 5-Ht y NE y las protege de daño neurotóxico ¹³.

Como los antidepresivos, los estrógenos incrementan la expresión del NGFs y sus receptores. En ratas con ovariectomía se reduce en BDNF en partes del hipotálamo y en el cortex temporal y frontal, mientras que el reemplazo con estrógenos revierte esto en algunas de las regiones; sin embargo, a diferencia de los antidepresivos, una sola dosis de estrógenos administrados a las ratas ovariectomizadas causa un rápido y prolongado aumento en la regulación del receptor NGF, *trkA*. La temprana regulación aumentada (up-regulation) del receptor NGF, diferencia a esta hormona gonadal de los antidepresivos, la cual incrementa el *trkB* sólo cuando se administra crónicamente (21 días). Este up-regulation temprano se puede ver reflejado clínicamente en las propiedades de los estrógenos reemplazados en un estudio con mujeres menopáusicas no deprimidas. Aunque la relación de estrógenos, 5-HT, CREB y NGFs en el mecanismo antidepresivo quedan consideraciones teóricas aun por clarificar ¹³.

➤ *Interacciones estrógenos y serotonina: implicaciones para la regulación afectiva*

Las actividades del sistema reproductor endócrino y el sistema central serotoninérgico han sido asociadas en una variedad de formas, ambos sistemas se encuentran involucrados en la regulación del ánimo y estados conductuales. Se asumen las siguientes interacciones: 1) las concentraciones de serotonina y receptores serotoninérgicos, así como la respuesta a agonistas serotoninérgicos varían en conjunto con cambios en los niveles de hormonas esteroides reproductivas; 2) los efectos de los esteroides gonadales son regulados por serotonina; 3) ciertas conductas (como la conducta reproductiva y la agresión) están modulados por serotonina y esteroides gonadales ¹⁹.

La menopausia y posmenopausia se han relacionado, con diversos síntomas, signos y procesos crónicos que afectan la calidad de vida de la mujer, sin embargo, no se ha establecido aún con claridad hasta qué punto son intrínsecos al climaterio o a otros procesos. Debido a esta situación ha sido necesario diferenciar cuáles son las manifestaciones y problemas de salud que están asociados con el cese de la función ovárica y cuáles no.

Específicamente no se conoce aún el rol de los estrógenos con el estrés oxidativo y la depresión en este grupo etario de mujeres. Es por lo anterior, que se buscará esta relación para encontrar una posible explicación a esta ambigua situación.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El climaterio es un proceso de transición crítica de la vida reproductiva de la mujer de un estado fértil a uno no fértil, caracterizado por la inicial inestabilidad de la función endocrina ovárica, la subsecuente disminución en la producción de hormonas ováricas y por último el cese del ciclo endometrial (menopausia) y la consecuente posmenopausia, de aquí que la mujer pasa aproximadamente un tercio de su vida en este periodo.

Debido a la pérdida de la función ovárica, se tiene una disminución de los niveles de estrógenos, los cuales aparte del efecto hormonal, muestran un conocido y potente efecto antioxidante, lo que parece provocar un incremento del estrés oxidativo durante esta etapa de la vida. Por otro lado, se ha descrito que existe una asociación entre los estrógenos y el sistema serotoninérgico, ya que la disminución de los estrógenos produce una posible desorganización de la estructura y capacidades funcionales del cerebro que pueden llevar a depresión en algunas mujeres.

En este sentido, la depresión es un trastorno del afecto que produce estados de ánimo abatido con tristeza o decaimiento acompañándose de algunos síntomas específicos como irritabilidad, ansiedad, pérdida o ganancia de apetito o peso, sentimientos de culpa, minusvalía y desesperanza. De acuerdo a estadísticas de la OMS, la depresión será la segunda causa de incapacidad en el año 2020 a nivel mundial, por lo que este trastorno en las personas más vulnerables aumentará, ya que en la actualidad el mismo padecimiento ocupa el cuarto lugar en la categoría de causas de incapacidad en el mundo.

De acuerdo a lo anterior, es posible que las mujeres posmenopáusicas, por la depleción de estrógenos, cursen con depresión y estrés oxidativo; de ahí que se planteen las siguientes preguntas de investigación.

¿Existe relación entre los estrógenos, el estrés oxidativo y la depresión en la posmenopausia?

¿Las mujeres posmenopáusicas y deprimidas tendrán incrementado el estrés oxidativo en comparación con las posmenopáusicas no deprimidas y las premenopáusicas?

V. OBJETIVOS

- Determinar la relación de los estrógenos con los marcadores de estrés oxidativo y la depresión en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.
- Determinar los niveles de Lipoperóxidos, Superóxido dismutasa, Glutación peroxidasa y Antioxidantes totales como marcadores de estrés oxidativo en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

VI. HIPÓTESIS

En la vida reproductiva de la mujer la transición del estado fértil a uno no fértil está acompañado de la disminución de producción de hormonas ováricas principalmente de estrógenos. Durante la posmenopausia, se presentan una serie de síntomas ligados a esta deficiencia hormonal como la depresión. Los estrógenos por sus características químicas se les han considerado como un potente antioxidante y se les han relacionado con actividad en el sistema serotoninérgico. Por lo que suponemos que el estrés oxidativo estará incrementado en las mujeres posmenopáusicas deprimidas en comparación con las premenopáusicas no deprimidas.

VII. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

VII.1. Tipo de estudio: Observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

VII.2. Población de estudio: 180 mujeres en edad de 40 – 60 años que acudieron a las sesiones de reclutamiento de agosto de 2009 a enero de 2010.

VII.3. Criterios de inclusión y exclusión:

- Inclusión:
 - Mujeres de 40 a 60 años
 - Con enfermedades crónicas, que estén controladas
 - Con residencia en la Cd. de México
 - Sin ingesta de suplementos antioxidantes
- Exclusión
 - Depresión patológica
 - Que no deseen participar en el proyecto
 - Que presenten algún tipo de cáncer

VII.4. Variables:

- Variables
 - Estrés oxidativo
 - Menopausia
 - Depresión
- Variables basales
 - Estilo de vida (factores pro-oxidantes)
 - Edad

Variables	Definición	Nivel de medición	Categorías
➤ Estrés Oxidativo*	Al desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas (ER) y los radicales libres (RL), que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes (AOx) ² .	<ul style="list-style-type: none"> Cuantitativa discreta Lipoperóxidos SOD GPx AT GAP SOD/GPx 	<ul style="list-style-type: none"> µmol/L U/ gHb U/ gHb µmol/L µmol/L
	Medido a través de los niveles de lipoperóxidos séricos, y los sistemas antioxidantes (enzimas antioxidantes SOD y GPx y capacidad sérica antioxidante total y antioxidantes no medidos) ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> Cualitativa nominal Lipoperóxidos SOD GPx AT GAP SOD/GPx 	<ul style="list-style-type: none"> Liporeróxidos altos ≥ 0.320 µmol/L SOD baja ≤ 1.2 U/gHb GPx baja ≤ 50.1 U/gHb Aox bajos ≤ 900 µmol/L GAP ≤ 190 µmol/L SOD/GPx ≥ 0.023
		<ul style="list-style-type: none"> Cualitativa ordinal 	Puntos obtenidos en la sumatoria de los riesgos de LPO, SOD, GPx, AT, GAP y SOD/GPx.
➤ Menopausia	La menopausia es la menstruación final (último sangrado endometrial) que ocurre durante el climaterio, el cese de la menstruación es por la pérdida de la función folicular, clínicamente está diagnosticada después de 12 meses de la amenorrea ^{5, 6, 7, 8}	<ul style="list-style-type: none"> Cualitativa nominal 	Posmenopausia si: FSH > 50mUI/mL Estradiol < 25pg/mL

*Los límites para definir estrés oxidativo se establecieron con los valores de corte del percentil 90 de un grupo control de adultos jóvenes de Actopan, Hidalgo.

Variables	Definición	Nivel de medición	Categorías
➤ Depresión	La depresión es un trastorno del afecto que produce en las personas estados de ánimo abatido con tristeza o decaimiento. Se acompaña de algunos síntomas específicos como irritabilidad, ansiedad, pérdida o ganancia de apetito o peso, sentimientos de culpa, minusvalía y desesperanza ¹² .	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa discreta • Cualitativa ordinal • Cualitativa nominal 	<p>Puntos obtenidos en la escala de Zung</p> <ul style="list-style-type: none"> - No depresión < 50% (<40 pts.) - Depresión leve 50% – 59% (40 – 47 pts.) - Depresión moderada 60% - 69% (48 -55 pts.) - Depresión Grave >69% (55 pts.) <ul style="list-style-type: none"> - No depresión (<40 pts.) - Depresión (40 - >55 pts.)

Variables basales	Definición	Nivel de medición	Categorías
➤ Estilo de vida (factores pro-oxidantes)	Comportamientos que tienen impacto en la salud, que incluye: tabaquismo, ingesta de alcohol, inactividad física, horas de sueño y obesidad.	<ul style="list-style-type: none"> • Cualitativa nominal 	<ul style="list-style-type: none"> a) El tabaquismo es positivo por más de 2 años, considerando el número de cigarros consumidos en un día. b) Ingesta de alcohol positiva por más de 2 años, considerando el número de copas ingeridas a la semana. c) Actividad física negativa, cuando se realice menos de 20 min. de actividad física aeróbica 3 veces a la semana¹³⁶. d) Dormir ≤6 h/día. e) Obesidad se considera cuando el IMC ≥ 25 kg/m².
➤ Edad	Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta la captación de la paciente en el estudio.	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua 	Años cumplidos

VII.5. Material y métodos

VII.5.1. Descripción general del estudio

La población de estudio se conformó por 180 mujeres (40 - 60 años de edad) que acudieron a las sesiones de reclutamiento de agosto de 2009 a enero de 2010; la cual fue estratificada por su estado de menopausia y depresión, clasificando a las mujeres en grupos: 1) Premenopáusicas sin depresión (n=63) (control), 2) Premenopáusicas deprimidas (n=15), 3) Posmenopáusicas no deprimidas (n=80) y 4) Posmenopáusicas deprimidas (n=22). Considerando a las mujeres con niveles de E₂ <25 pg/mL y FSH >50 mUI/mL como posmenopáusicas A todas las pacientes se les informó sobre el proyecto, estando de acuerdo firmaron el Consentimiento informado (Anexo 1) y contestaron los instrumentos de Climaterio (Anexo 2) y Estado de salud y polifarmacia (Anexo 3).

Como mediciones iniciales, a los grupos se les realizó una historia clínica, exploración física y medidas antropométricas (peso, talla, cálculo de los índices de masa corporal [IMC] y cintura-cadera [ICC]), se les tomó muestras sanguíneas en tubos al vacío con EDTA, heparina y citrato de sodio como anticoagulantes y sin anticoagulante, entre 8-9 am. con un ayuno de 8 horas, se llevaron a cabo las determinaciones de biometría hemática completa, química sanguínea de 8 elementos (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, HDLc y albúmina) como pruebas de tamizaje clínico. Se midieron los tiempos de coagulación: tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial activada. También se midieron las concentraciones plasmáticas de FSH y Estradiol por Quimioluminiscencia y RIA respectivamente.

Posteriormente se les citó para la aplicación de los instrumentos: Cuestionario de Estilos de vida (Anexo 4), y Escala de depresión de Zung (SDS) (Anexo 5), por entrevista abierta.

El estrés oxidativo se cuantificó a través de las técnicas de peroxidación lipídica plasmática por el método del malondialdehído (MDA) midiendo TBARS; actividad de SOD y GPx en eritrocitos y capacidad plasmática de antioxidantes totales. Utilizando métodos comerciales (Randox Laboratorios, Ltd), todos en una muestra de sangre heparinizada. Los antioxidantes no medidos [brecha de antioxidantes (GAP)] se calcularon a través de la fórmula:

$$\text{GAP} = [\text{AT} - ((\text{albúmina} \times 0.69) + \text{ácido úrico})]$$

Tanto la albúmina como el ácido úrico deben estar expresados como $\mu\text{mol/L}$

Se calculó la razón SOD/GPx realizando el cociente entre los valores de actividad enzimática obtenidos en U/gHb para las mencionadas enzimas.

VII.5.2. Técnicas:

- VII.5.2.1. Lipoperoxidación (Método de ácido tiobarbitúrico [TBARS] modificado) ²²

Principio del análisis: El malonildialdehído (MDA), considerado un marcador de lipoperoxidación, reacciona con el ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) formando aductos (TBARS) que se miden espectrofotométricamente a 532 nm. Durante la reacción se incrementan los TBARS por auto-oxidación, agregando butiril-hidroxitolueno (BHT) se reduce la formación de lipoperoxidos *in vitro*.

Método: Se realizó una curva de calibración de MDA por hidrólisis de tetrametoxipropano (TMP), a partir de una solución 0.2 mM de TMP, como sigue:

De la solución madre de TPM se tomó 1 mL + 4 mL de H₂O dest., de esta solución se preparó el TMP 0.2 mM

Tubo	Solución TMP μL	H ₂ O μL
Blanco	0	1000
1	5	995
2	10	990
3	20	980
4	30	970
5	50	950
6	70	930
7	100	900

Solución de TMP 0.2 mM

Tubo	MDA μmol/L	Solución TMP μL	H ₃ PO ₄ 1% μL	TBA 0.6% μL
Blanco	0	400	400	50
1	0.2	400	400	50
2	0.4	400	400	50
3	0.8	400	400	50
4	1.2	400	400	50
5	2.0	400	400	50
6	2.8	400	400	50
7	4.0	400	400	50

Las muestras sanguíneas heparinizadas se centrifugaron a 1724.31 g (3000 rpm) durante 5 min., el plasma se separó y se agregó 10 μL de BHT en etanol (2 mmol/L), esto se hizo lo más rápido posible después de tomada la muestra.

Se colocaron 400 μL de plasma, 50 μL de BHT (12.6 mmol/L en etanol) y 400 μL de ácido orto-fosfórico (0.2 mol/L) en un tubo de 12X75 mm y se mezcló en vortex durante 10 seg. Se adicionó 50 μL de TBA (0.11 mol/L en NaOH) y se mezcló en vortex nuevamente. Se colocaron los tubos tapados en un baño de agua a 90°C durante 45 min. Terminado el tiempo, se dejó enfriar en hielo y se extrajo las TBARS con 1.2 mL de n-butanol y 100 μL de solución saturada de NaCl. Los tubos se centrifugaron a 4789.75 g (5000 rpm) por 2 min. Se tomaron 600 μL de la fase de butanol y se leyó en el espectro a 535 y 572 nm para corregir la absorción de la celda.

Cálculos: Se construyó una gráfica de absorción vs. concentración de TBARS, utilizando la diferencia de absorción entre las dos longitudes de onda. Los resultados se interpolaron de los problemas en la gráfica.

- VII.5.2.2. *Capacidad sérica antioxidante total (Método colorimétrico reacción con ABTS⁺)*

Principio del análisis: Formación del radical catión ABTS⁺ mediante la reacción entre peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2' – azido-di etilbenzotiazolin sulfonato). Este radical presenta una coloración verde-azulada que se mide a 600 nm, la presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de la coloración, siendo proporcional a la concentración de antioxidantes.

Método: Para cada corrida se incluyó un tubo blanco, un estándar y una muestra control, los cuáles se trataron igual que los problemas. Se colocaron 20 μL de agua, estándar, muestra control o problema en tubos de 12X75 mm, se agregó 1.0mL del reactivo cromógeno (metahemoglobina, 6.1 $\mu\text{mol/L}$; ABTS, 610 $\mu\text{mol/L}$), se mezcló bien y se leyó la absorción a 600 nm (A_1). Después, se añadió 200 μL del sustrato (H_2O_2 , 250 $\mu\text{mol/L}$), se mezcló y se empezó a cronometrar simultáneamente. Al cabo de 3 min. exactamente (A_2) se leyó nuevamente la absorción.

Cálculos: Se calculó la diferencia de las absorciones (ΔA) para el blanco (ΔB), el estándar (ΔE) y los problemas (ΔM): $\Delta A = A_2 - A_1$

Se obtuvo el valor del factor (F):
$$F = \frac{[\text{Estándar}]}{\Delta B - \Delta E}$$

La concentración de antioxidantes totales se calculó: $\text{AT (mmol/L)} = [\Delta B - \Delta M] F$

- VII.5.2.3. Superóxido dismutasa (Método cinético colorimétrico)

Principio del análisis: En este método se emplea xantina y xantina oxidasa (XO) para formar radicales superóxido, los cuales reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-fenil tetrazolio (INT) para formar un colorante formazán rojo. Se mide la actividad de la enzima por el grado de inhibición de esta reacción.

Método: Se centrifugaron 500 μ L de una muestra de sangre heparinizada durante 10 min. a 3000 rpm, se separó el plasma y los eritrocitos fueron lavados con 3mL de solución salina fisiológica (NaCl 0.9%), centrifugando durante 10 min a 3000 rpm después de cada lavado. Esta operación se repitió tres veces.

Al paquete eritrocitario lavado se le agregaron 2.0mL de agua bidestilada fría, se mezcló y se dejó reposar durante 15 min. a 4°C. El lisado se diluyó con una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.0 para tener una dilución final 1:100.

En tubos de 12X75mm se colocaron 50 μ L de la muestra diluida y 50 μ L del estándar S₁ (diluyente) y se les agregó 1.7mL de sustrato mixto de xantina/INT pH 10.2, se mezcló. Se agregó 250 μ L de solución de xantina oxidasa (80 U/L), se mezcló y se leyó la absorción (A₁) a 505 nm al cabo de 30 seg. y se cronometró el tiempo simultáneamente. Se leyó nuevamente después de 3 min. de comenzada la reacción (A₂).

Cálculos: El índice de la muestra diluyente (S1) es equivalente al índice de la reacción sin inhibir (100%).

Se obtuvo el promedio de la diferencia de las absorciones (ΔA):
$$\frac{A_2 - A_1}{3} = \Delta A$$

Todos los índices tanto de los estándares como de las muestras diluidas se convirtieron en porcentajes del índice del blanco y se restaron del 100% para obtener el porcentaje de la inhibición:

$$100 - \frac{\Delta A_{\text{muestra/min}} \times 100}{\Delta A_{S1/\text{min}}} = \% \text{inhibición}$$

Se realizó una gráfica con los porcentajes de inhibición de los puntos de la curva estándar contra el logaritmo (Log₁₀) de la concentración del estándar en unidades SOD/mL. Se utilizó el porcentaje de inhibición de la muestra para obtener las unidades SOD de la curva estándar:

$$\text{SOD (U/mL de sangre entera)} = \text{SOD (U/mL) de la curva} \times 100$$

$$\text{SOD U/mL} = [1.21 + (0.01 \times \% \text{ Inhibición})] \times 100$$

$$\text{SOD U/g Hb} = (\text{SOD U/mL Hb}) / 10$$

- VII.5.2.4. *Glutación peroxidasa (Método cinético UV)*

Principio del análisis: La glutación peroxidasa (GPx) cataliza la oxidación del glutación (GSH) por el hidroperóxido de cumeno. El glutación oxidado (GSSG) en presencia de glutación reductasa (GR) y NADPH es convertido en su forma reducida con una oxidación concomitante de NADPH en NADP⁺. Se mide la disminución de la absorción a 340 nm.

Método: Se diluyó 50µL de sangre heparinizada con 1.0 mL de solución diluyente, se incubó por 5 min. y se añadió 1.0mL de reactivo de Drabkin a doble concentración mezclando. Las muestras deben ser analizadas a los 20 min. después de la adición del reactivo de Drabkin.

En un tubo de ensayo de 12X75 mm se colocó 20µL de la muestra diluida a la cual se le agregó 1.0 mL de reactivo de [GSH (4 mmol/L)/GR (≥ 5 U/L)/NADPH (0.34 mmol/L)] y 40 µL de hidroperóxido de cumeno (0.18 mmol/L). Se mezcló y leyó la absorción inicial a 340nm al cabo de un minuto. La medición se repitió al cabo de 1 y 2 minutos después de la primera lectura. Se preparó un tubo blanco con 20µL de H₂O_{dest.}, 1.0mL de reactivo y 40µL de hidroperóxido de cumeno y se hicieron las mismas mediciones. Se restó el valor obtenido para el blanco a la muestra. Se obtuvo el promedio de la diferencia de las absorciones/min. (ΔA)

Cálculos:

$$\text{GPx (U/L)} = (8412 \times \Delta A) \times 41$$

$$\text{GPx U/g Hb} = [(\text{GPx U/L} \div \text{Hb})] \div 10$$

VII.6. Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando pruebas estadísticas descriptivas, promedio y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Como pruebas de comparación se utilizó *t* de Student y ANOVA para las variables cuantitativas y ji cuadrada (χ^2) para las cualitativas. Como pruebas de asociación se calculó regresión lineal simple y múltiple, así como la razón de momios (RM) con su respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%).

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística para las pruebas. Los cálculos se realizaron en el paquete estadístico SPSS V.15.0.

VIII. RESULTADOS

La población de estudio estuvo conformada por 180 mujeres de 40 a 60 años de edad, la cual fue estratificada por su estado de menopausia y depresión, clasificando a las mujeres en grupos: 1) Premenopáusicas sin depresión (n=63) (control), 2) Premenopáusicas deprimidas (n=15), 3) Posmenopáusicas no deprimidas (n=80) y 4) Posmenopáusicas deprimidas (n=22).

En el cuadro 1 se describen los resultados de las mediciones bioquímicas, clínicas, antropométricas y factores pro oxidantes por grupo de posmenopausia y premenopausia. En el cual observamos diferencia estadísticamente significativa en la edad ($p<0.0001$); en la biometría hemática, la hemoglobina, hematocrito y eritrocitos ($p<0.01$), CMHG ($p<0.05$); en la química sanguínea la albúmina, urea, triglicéridos y colesterol ($p<0.01$) y LDL ($p<0.0001$). Respecto a las mediciones de FSH y estradiol se encontró una diferencia estadísticamente significativa de $p<0.0001$.

En el cuadro 2 se presenta la descripción de los resultados de las mediciones de los marcadores de estrés oxidativo por grupo de posmenopausia y premenopausia, con y sin depresión. En este cuadro no se observa diferencia estadísticamente significativa en los valores de los marcadores de estrés oxidativo cuando se comparan los grupos contra el grupo control. Sin embargo, el promedio del valor de los lipoperóxidos fue más alto en las mujeres posmenopáusicas deprimidas con relación a las premenopáusicas no deprimidas.

Por otro lado, en las proporciones de mujeres con marcadores de estrés oxidativo, se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) en la actividad de la enzima SOD en el grupo posmenopáusicas deprimidas vs premenopáusicas no deprimidas, igualmente se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) en el factor prooxidante sedentarismo en el grupo posmenopáusicas deprimidas vs premenopáusicas deprimidas (cuadro 3).

Respecto a la relación de los marcadores de estrés oxidativo con la calificación de la escala de depresión de Zung estratificado por mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas (cuadro 4), se encontró una correlación positiva estadísticamente significativa con los LPO ($r=0.274$; $p=0.004$) en mujeres posmenopáusicas (figura 1).

De acuerdo a la proporción de mujeres con estrés oxidativo por grupo (cuadro 5) no se observa diferencia estadísticamente significativa entre los grados de estrés oxidativo (leve, moderado y severo) vs el grupo sin estrés. Al analizar el grado de oxidación vs el estado depresivo se observa que las mujeres posmenopáusicas deprimidas tienden a presentar estrés oxidativo severo con una $RM=4.50$, aunque no es estadísticamente significativa.

Finalmente, la proporción de mujeres posmenopáusicas deprimidas con estrés oxidativo fue mayor que las premenopáusicas no deprimidas aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (cuadro 6).

Cuadro 1. Parámetros bioquímicos, clínicos y antropométricos de las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, promedio y desviación estándar. Estilos de vida (factores pro oxidantes), frecuencia y porcentaje.

Parámetro	Posmenopáusicas	Premenopáusicas
Edad	52±4 [†]	46±4
Hemoglobina (g/dL)	14.7±1.26 [†]	13.9±1.60
Hematocrito (%)	45±3.85 [†]	43±4.03
Leucocitos (cel/mm ³)	5911±1204	6004±1612
Eritrocitos (cel/mm ³)	4.9±0.55 [†]	4.6±0.55
CMHG (%)	32.93±1.11 [‡]	32.53±1.43
TP (seg)	12±1.3	12±1.1
TTP (seg)	32±3.9	33±3.7
Glucosa (mg/dL)	102±49	98±38
Urea (mg/dL)	30±7 [†]	27±7
Creatinina (mg/dL)	0.80±0.14	0.83±0.18
Ácido úrico (mg/dL)	4.6±1.3	4.6±1.4
Colesterol (mg/dL)	226±44 [†]	206±34
Triglicéridos (mg/dL)	191±128 [†]	160±63
HDL (mg/dL)	61±16	64±15
LDL (mg/dL)	129±33 [*]	111±30
Albúmina (g/dL)	4.7±0.4 [†]	4.5±0.5
Peso (Kg)	67.0±10.9	65.7±11.2
Talla (m)	1.52±0.05	1.53±0.06
IMC (kg/m ²)	28.93±4	28.01±4
Cintura (cm)	94.9±10.3	92.8±9.8
Cadera (cm)	104.1±9.1	102.1±7.7
ICC	0.91±0.06	0.91±0.07
Horas de sueño	6.9±1.4	7.0±1.3
Puntaje de la escala SDS	34±9	33±14
FSH (mUI/mL)	54.0±25.1 [*]	10.4±13.1
Estradiol (pg/mL)	11.9±5.8 [*]	101.9±79.4
Tabaquismo	8(8%)	10(14%)
Alcoholismo	5(5%)	4(6%)
Sedentarismo	51(53%)	51(70%)
Sueño (≤6h/día)	32(33%)	20(27%)
IMC (≥25kg/m ²)	84(82%)	57(75%)
Depresión	22(22%)	15(19%)
No depresión	80(78%)	63(81%)

Prueba t de Student *p<0.0001, †p<0.01, ‡p<0.05. CMHG: Concentración de hemoglobina corpuscular media, TP: Tiempo de protrombina, TTP: Tiempo de tromboplastina parcial, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal, ICC: Índice cintura-cadera, FSH: Hormona folículo estimulante.

Cuadro 2. Valores de lipoperóxidos, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, antioxidantes totales, GAP y SOD/GPx por grupo de estudio. Promedio y desviación estándar.

Variable	Posmenopausia		Premenopausia	
	Depresión (n=22)	Sin depresión (n=80)	Depresión (n=15)	Sin depresión (n=63)
LPO (µmol/L)	0.372±0.065	0.350±0.054	0.332±0.059	0.341±0.056
SOD (U/gHb)	1.2±0.114	1.2±0.112	1.2±0.217	1.2±0.153
GPx (U/gHb)	51.2±13	50.6±15	52.8±14	55.0±17
AT (µmol/L)	1065±203	1044±184	1031±191	967±190
GAP (µmol/L)	284±228	282±186	277±211	230±185
SOD/GPx	0.026±0.012	0.025±0.008	0.025±0.007	0.024±0.007

ANOVA de una vía con prueba de Dunnett como *posthoc*. LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutatión peroxidasa, AT: Antioxidantes totales, GAP: Brecha de antioxidantes, SOD/GPx: Razón Superóxido dismutasa y Glutatión peroxidasa.

Cuadro 3. Proporción de mujeres con marcadores de estrés oxidativo y de estilo de vida prooxidantes por grupo de estudio.

Variable	Posmenopausia		Premenopausia	
	Depresión (n=22)	Sin depresión (n=80)	Depresión (n=15)	Sin depresión (n=63)
LPO ($\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$)	17(77%)	61(76%)	8(53%)	39(64%)
SOD ($\leq 1.2\text{U/gHb}$)	16(76%)*	55(70%)	10(71%)	30(51%)
GPx ($\leq 50.1\text{U/gHb}$)	11(50%)	39(49%)	8(53%)	28(44%)
AT ($\leq 900 \mu\text{mol/L}$)	5(24%)	20(27%)	5(33%)	25(40%)
GAP ($\leq 190 \mu\text{mol/L}$)	8(38%)	22(30%)	3(20%)	22(36%)
SOD/GPx ≥ 0.023	12(57%)	41(53%)	6(43%)	32(54%)
Tabaquismo	1(5%)	7(9%)	3(30%)	7(12%)
Alcoholismo	2(10%)	3(4%)	2(13%)	2(3%)
Sedentarismo	10(48%)	41(55%)	13(87%) [†]	38(66%)
Sueño ($\leq 6\text{h/día}$)	8(38%)	24(32%)	7(47%)	13(22%)
IMC ($\geq 25\text{kg/m}^2$)	14(64%)	70(88%)	10(71%)	47(76%)

Prueba χ^2 , * $p < 0.05$ posmenopáusicas deprimidas vs. premenopáusicas no deprimidas, [†] $p < 0.05$ posmenopáusicas deprimidas vs. premenopáusicas deprimidas. LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, AT: Antioxidantes totales, GAP: Brecha de antioxidantes, SOD/GPx: Razón Superóxido dismutasa y Glutación peroxidasa. IMC: Índice de masa corpora

Cuadro 4. Variables predictoras de la depresión por grupo, en función de la escala de depresión de Zung.

Variable	Posmenopausia (n=102)		Premenopausia (n=78)	
	r	Valor p	R	Valor p
LPO	0.274	0.004	-0.074	0.272
SOD	-0.081	0.219	-0.055	0.327
GPx	-0.019	0.429	-0.041	0.369
AT	-0.032	0.381	-0.074	0.272
GAP	-0.071	0.249	-0.056	0.321
SOD/GPx	0.057	0.292	0.030	0.404

Regresión lineal múltiple. Posmenopausia $R=0.306$, $R^2=0.094$ $p=0.193$; Premenopausia $R=0.168$, $R^2=0.028$, $p=0.931$. LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, AT: Antioxidantes totales, GAP: Brecha de antioxidantes, SOD/GPx: Razón Superóxido dismutasa y Glutación peroxidasa.

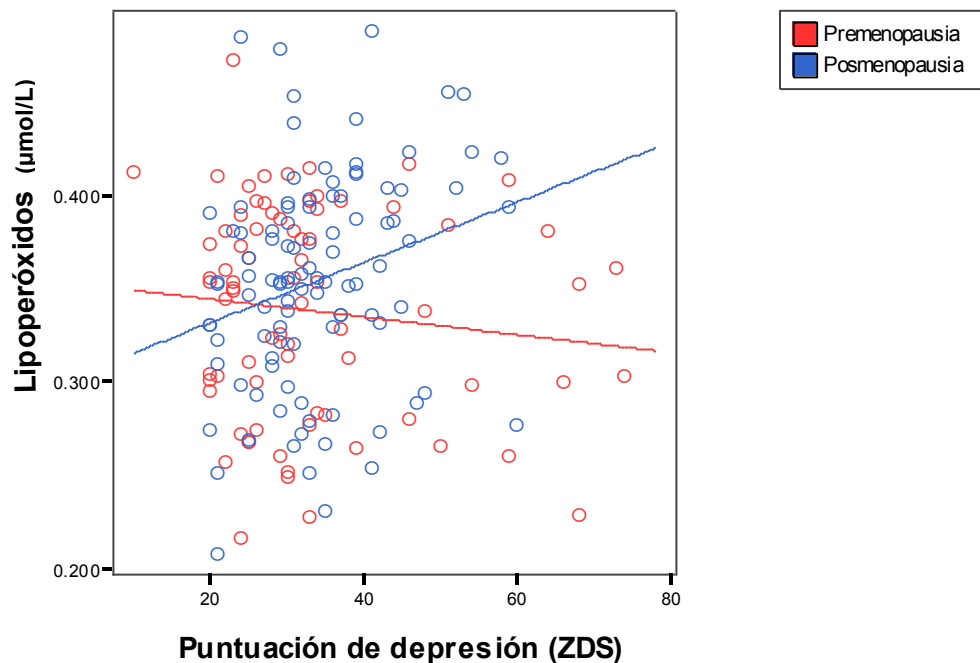


Figura 1. Asociación entre niveles de lipoperóxidos y la puntuación de la Escala de Depresión de Zung en mujeres pre y posmenopáusicas.

Cuadro 5. Grado de severidad de estrés oxidativo relacionado con el estado depresivo en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas.

Variable	Posmenopausia		Premenopausia	
	Depresión (n=22)	Sin depresión (n=80)	Depresión (n=15)	Sin depresión (n=63)
Sin estrés oxidativo	5(23%)	13(16%)	2(13%)	17(27%)
Leve estrés oxidativo	7(32%)	34(43%)	9(60%)	23(37%)
Moderado estrés oxidativo	4(18%)	21(60%)	3(20%)	14(22%)
Severo estrés oxidativo	6(27%)*	12(15%)	1(7%)	9(14%)

*RM=4.50 (IC_{95%}: 0.40-229.75), p=0.172, mujeres posmenopáusicas deprimidas con estrés oxidativo severo vs. premenopáusicas.

Cuadro 6. Proporción de mujeres con estrés oxidativo por grupo de estudio.

Variable	Posmenopausia		Premenopausia	
	Depresión (n=22)	Sin depresión (n=80)	Depresión (n=15)	Sin depresión (n=63)
Sin estrés oxidativo	12(55%)	47(59%)	11(73%)	40(64%)
Con estrés oxidativo	10(46%)	33(41%)	4(27%)	23(37%)

IX. DISCUSIÓN

La depresión es una alteración del estado de ánimo percibido por el individuo como tristeza intensa que le evita o dificulta llevar a cabo su vida cotidiana con satisfacción. La persona puede presentar alteraciones físicas como dolor de cabeza, diarrea, insomnio, somnolencia o llanto frecuentes, falta de deseos de hacer sus actividades cotidianas, insatisfacción con lo que hace, falta de apetito, descuido en la higiene personal y deseos de morir ²³.

En la actualidad, la depresión y sus manifestaciones sintomatológicas son uno de los principales problemas de salud en la población a nivel mundial, tanto por su impacto en la vida productiva de los individuos como por su prevalencia respecto a otras enfermedades, la cual es cada vez mayor. Se estima que para el año 2020 será la segunda causa de años de vida saludable perdidos a escala mundial y primera en países desarrollados ²⁴.

En nuestro país, según datos de la Escuela Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, la prevalencia general de depresión es de 4.5%, 5.8% entre las mujeres y 2.5% entre los hombres ²⁵. Las mujeres de todas las edades presentan una mayor incidencia de depresión comparada con los hombres ⁷. De las mujeres menopáusicas, un 30% tienen síntomas depresivos, varias dolencias físicas y somáticas como consecuencia de los cambios hormonales y del proceso de envejecimiento, algunos de estos síntomas afectan la calidad de vida de las mujeres durante la pre y posmenopausia ¹⁴. En nuestro estudio se encontró una prevalencia de 22% de mujeres menopáusicas deprimidas y un 19% de mujeres premenopáusicas deprimidas. Los niveles disminuidos de estrógenos, pueden jugar un papel importante en la depresión perimenopáusica, es por tanto, que éstos se han asociado como las hormonas más importantes involucradas en la patogénesis de la depresión menopáusica.

Por otro lado, los estrógenos además de su asociación con el sistema serotoninérgico ^{13-15, 19, 26-29} se les ha considerado como un potente antioxidante ^{1-4, 9-10}. Por tal motivo, en este estudio se analizó la relación de los niveles séricos de estrógenos con el estrés oxidativo y la depresión en mujeres pre y posmenopáusicas.

En este sentido, no hay evidencia científica que asocie el estrés oxidativo con la menopausia y la depresión, sin embargo, hay evidencia que asocia el estrés oxidativo con la menopausia, evidencia que asocia el estrés oxidativo con la depresión y evidencia que asocia el sistema serotoninérgico con los estrógenos.

IX. 1. Parámetros bioquímicos, clínicos, antropométricos y factores pro oxidantes en la menopausia.

Los resultados de este estudio respecto a la biometría hemática realizada, muestran que la hemoglobina, hematocrito, eritrocitos y CMHG en mujeres posmenopáusicas tienen concentraciones significativamente más altas vs las premenopáusicas. Al respecto, no hay evidencia científica que respalde estos hallazgos.

Respecto a la química sanguínea se observó que los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL aumentaron significativamente en las mujeres posmenopáusicas respecto a las premenopáusicas. Estas alteraciones metabólicas se pueden explicar porque durante la menopausia no solo hay una reducción del número de receptores de LDL en el hígado, sino también una disminución en la actividad de los receptores restantes, habiendo entonces un incremento de lipoproteínas LDL y lípidos en mujeres posmenopáusicas ¹¹. Respecto a la albúmina y la urea, estas se vieron aumentadas significativamente en las posmenopáusicas, la albúmina es una molécula del sistema antioxidante primario que previene la formación de radicales libres ¹, el aumento de este antioxidante extracelular puede ser debido a que se encuentra en funcionamiento ya que es capaz de captar entre el 10 y el 50% del total de radicales peroxilo que se generan en el plasma humano ³. Respecto a la urea no hay evidencia científica que respalde este hallazgo.

En la posmenopausia, la secreción de estradiol ovárico es casi nula y sus concentraciones en suero van de 5 a 25 pg/mL. En la gran mayoría de las mujeres posmenopáusicas, las gonadotropinas se mantienen elevadas por el resto de la vida (FSH ≥ 40 mUI/mL⁴) ⁸. En este estudio se observó los niveles de la FSH más altos (54.0 ± 25.1 vs 10.4 ± 13.1 mUI/mL, $p < 0.0001$) y el estradiol más bajo (11.9 ± 5.8 vs 101.9 ± 79.4 pg/mL, $p < 0.0001$) en las mujeres posmenopáusicas respecto a las premenopáusicas.

IX. 2. Marcadores de estrés oxidativo, menopausia y depresión

Los lípidos son las moléculas probablemente más susceptibles a ser atacadas por los radicales libres, específicamente los poli-insaturados que son fácilmente oxidables, puesto que las membranas celulares son ricas en ácidos grasos poli-insaturados éstas son dañadas directamente y directamente dañan otros componentes celulares por la producción de aldehídos reactivos ².

Respecto a los antioxidantes enzimáticos, se puede señalar que en las células se presentan tres sistemas principales de enzimas antioxidantes: SOD, CAT y GPx ². Las superóxido dismutasa son una familia de las metaloenzimas, que contienen cobre y zinc, de ellas se conocen al menos tres formas diferentes, que se ubican en el citoplasma de la célula, en las mitocondrias y en los fluidos extracelulares respectivamente ³. La actividad disminuida de SOD con respecto a la actividad de GPx favorece la acumulación de $O_2^{\cdot-}$ que es tóxico para las macromoléculas ³⁶. Puesto que la SOD es una enzima que previene la formación de radicales libres, si ésta se encuentra baja, el sistema antioxidante enzimático no está funcionando de manera adecuada.

En este estudio pudimos observar que no hay diferencia estadísticamente significativa en los valores de los marcadores de estrés oxidativo entre el grupo de posmenopáusicas deprimidas y premenopáusicas no deprimidas. Sin embargo, el promedio del valor de los lipoperóxidos fue más alto en las mujeres posmenopáusicas deprimidas con relación a las premenopáusicas no deprimidas. Según evidencia científica se ha encontrado un incremento en la peroxidación lipídica en mujeres posmenopáusicas respecto a las premenopáusicas ^{11, 30-32}, atribuyéndose a que los estrógenos tienen una influencia en los niveles de lipoperóxidos ³³, así mismo se ha observado que estos marcadores de oxidación se encuentran incrementados en pacientes deprimidos ³⁴⁻³⁵, hay evidencia que muestra una relación positiva entre los síntomas depresivos y niveles de LPO en una población femenina en el cual sugieren que los LPO pueden afectar los síntomas depresivos ¹⁶. En nuestro estudio se encontraron resultados similares a la literatura al observar una correlación positiva entre la depresión y los lipoperóxidos en el grupo de las mujeres posmenopáusicas. De acuerdo a los hallazgos de esta investigación y a la evidencia científica, se puede suponer que los niveles altos de lipoperóxidos están estrechamente relacionados con la depresión en mujeres posmenopáusicas.

Con relación a las enzimas, se observó que las mujeres posmenopáusicas deprimidas presentaron una baja actividad de la SOD comparándolas con las mujeres premenopáusicas no deprimidas. Respecto a la GPx no se observó diferencia estadísticamente significativa. Al respecto, en la literatura se encontraron resultados contradictorios, en la actividad de la SOD no hubo diferencia entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas ³², otro estudio indica que la actividad de la SOD fue similar entre estos dos grupos ³⁰, respecto a la GPx, su actividad fue más baja en las posmenopáusicas ^{11, 30, 32} en pacientes con desordenes afectivos se observó una actividad baja en la GPx ³⁴, y en mujeres con desorden depresivo se encontró que la actividad de las enzimas SOD y GPx se encontraban bajas ³⁷. De acuerdo a los hallazgos de nuestra investigación y a la evidencia científica, observamos resultados paradójicos, sin embargo, la baja actividad de estas dos enzimas se ha podido observar tanto en mujeres posmenopáusicas como en pacientes deprimidos, por lo que se sugeriría hacer estudios longitudinales para confirmar o refutar los resultados encontrados.

IX. 3. Estilo de vida (factores pro oxidantes), menopausia y depresión

Los estilos de vida son un conjunto de conductas, valores y actitudes adoptadas por el individuo en respuesta a su ambiente social, cultural y económico que tienen impacto en la salud. Abarca opiniones, posiciones políticas, culturales, creencias filosóficas, convicciones morales, preferencias estéticas, prácticas sexuales, alimentarias y vestimentas. Los factores pro-oxidantes del estilo de vida son aquellos que contribuyen a generar mayor cantidad de radicales libres, como lo son: tabaquismo, alcoholismo, sedentarismo, horas de sueño, obesidad, etc. ²³.

En este estudio se observó que la proporción de mujeres premenopáusicas deprimidas son más sedentarias que las posmenopáusicas deprimidas, de tal manera que se sugiere que el sedentarismo está asociado a la depresión en mayor proporción a mujeres premenopáusicas, en otros estudios se observó que las mujeres que estaban deprimidas presentaban más síntomas menopáusicos que aquellas que no estaban deprimidas, las mujeres que realizaban ejercicio regularmente estuvieron menos deprimidas y con menos sintomatología que aquellas que no hacían ejercicio ³⁸⁻³⁹.

IX 4. Estrés oxidativo, menopausia y depresión

El estrés oxidativo es el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y los radicales libres que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes ².

En este sentido, en este estudio se evaluó el estrés oxidativo en mujeres pre y posmenopáusicas. En las distintas categorías de estrés oxidativo (leve, moderado y severo) no se observó diferencia estadísticamente significativa comparándolos con el grupo sin estrés, esto puede ser debido a la muestra reducida de pacientes que hay en la variable a estudiar. Sin embargo, se observó dentro del grupo de mujeres con estrés oxidativo severo una diferencia estadísticamente significativa entre las posmenopáusicas deprimidas vs las premenopáusicas deprimidas, viendo entonces, que hay 3.5 veces más riesgo clínico de tener daño oxidativo severo en las mujeres posmenopáusicas deprimidas; debido a la clasificación del estrés oxidativo en este estudio, no hay evidencia científica que describa tales niveles de estrés. Por otro lado, se analizó a la población en dos grupos: con y sin estrés oxidativo, en el cual no se observó diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, se observa una mayor proporción de estrés oxidativo en mujeres posmenopáusicas deprimidas contra las premenopáusicas deprimidas. Hallazgos similares a este estudio se han encontrado, el estrés oxidativo es mayor en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas ^{11, 40}, por otro lado, se ha observado que la depresión está acompañada de un incremento en el estrés oxidativo ^{17, 35}.

De forma general, se puede señalar que los resultados apoyan la hipótesis de la asociación entre los niveles disminuidos de estrógenos, con el estrés oxidativo y la depresión en mujeres posmenopáusicas.

Los resultados no pueden considerarse del todo concluyentes, debido a lo limitado del tamaño de la muestra y por tratarse de un estudio transversal, sin embargo, estos hallazgos permiten continuar la línea de investigación.

Por otro lado, estos resultados deben ser de interés para los profesionales de la salud puesto que la depresión se convertirá en uno de los problemas de salud más importantes y las mujeres en el proceso climatérico serán las más vulnerables.

X. CONCLUSIONES

Hipótesis:

En la vida reproductiva de la mujer la transición del estado fértil a uno no fértil está acompañado de la disminución de la producción de hormonas ováricas principalmente de estrógenos. Durante la posmenopausia, se presentan una serie de síntomas ligados a esta deficiencia hormonal como la depresión. Los estrógenos por sus características químicas se le ha considerado como un potente antioxidante y se le ha relacionado con actividad en el sistema serotoninérgico. Por lo que suponemos que el estrés oxidativo estará incrementado en las mujeres posmenopáusicas deprimidas en comparación con las premenopáusicas no deprimidas.

Conclusiones:

- Los niveles más altos de lipoperóxidos en las mujeres posmenopáusicas deprimidas en comparación con las premenopáusicas no deprimidas, demuestran un mayor estrés oxidativo, correlacionado con la depresión en mujeres posmenopáusicas.
- Las mujeres posmenopáusicas deprimidas presentaron una baja actividad de la enzima SOD en comparación con las premenopáusicas no deprimidas, indicándonos que el sistema antioxidante enzimático no está funcionando adecuadamente.
- La proporción de mujeres premenopáusicas deprimidas hacen menos ejercicio que las posmenopáusicas deprimidas.
- El estrés oxidativo es mayor en mujeres posmenopáusicas deprimidas que en las premenopáusicas no deprimidas, siendo mayor el riesgo de estrés oxidativo severo.

XI. PERSPECTIVAS

- Es conveniente continuar con la línea de investigación incrementando el tamaño de muestra, además de diseñar un estudio de tipo longitudinal, con el fin de obtener resultados estadísticamente significativos y concluyentes.
- Sería útil medir otros marcadores de estrés oxidativo, así como la cuantificación de neurotransmisores como la serotonina, para establecer más claramente la asociación del daño oxidativo y la depresión en mujeres perimenopáusicas.
- Los resultados justifican la necesidad de implementar programas de promoción de la salud para disminuir síntomas, signos y procesos crónicos que afectan la calidad de vida de las mujeres en el proceso climatérico, así como mejorar los hábitos y estilos de vida pro-oxidantes en este grupo.
- Los hallazgos respecto al rol de los estrógenos con la depresión en mujeres posmenopáusicas pueden sustentar el uso de terapias hormonales con estrógenos para mejorar la calidad de vida de las mujeres en esta etapa. Estudios longitudinales con terapias hormonales serían convenientes para demostrar esta hipótesis.

XII. REFERENCIAS

1. Sánchez Rodríguez MA, Mendoza Núñez VM. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2003.
2. Sánchez Rodríguez MA, Santiago Osorio E, Alberto Vargas L, Mendoza Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquimia* 2004; 29 (3): 81-90.
3. González Torres MC, Betancourt Rule M, Ortiz Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquimia* 2000; 25 (1): 3-9.
4. Pansini F, Mollica G, Bergamini CM. Management of the Menopausal Disturbances and Oxidative Stress. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2063-2073.
5. Northrup C. Menopause. *Prim Care* 1997; 24 (4): 921-948.
6. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-580.
7. Decherneu AH, Nathan L, Goodwin TM. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. 9 Ed. México: El Manual Moderno; 2007.
8. Dorantes Cuéllar AY, Matínez Sibaja C, Guzmán Blanno A. Endocrinología clínica. 2nd. Ed. México: El Manual Moderno; 2005.
9. Mendoza Patiño N, De León Rodríguez JA. ¿Sigue siendo válida la recomendación de la terapia hormonal sustitutiva?. *Rev Fac Med* 2005; 48 (4): 163-164.
10. Morimoto K, Morikawa M, Kimura H, Ishii N, Takamata A, Hara Y, et al. Mental stress induces sustained elevation of blood pressure and lipid peroxidation in postmenopausal women. *Life Sci* 2008; 82: 99-107.
11. Signorelli SS, Neri S, Sciscchitano S, Di Pino L, Costa MP, Marchese G, et al. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas* 2006; 53: 77-82.
12. Moreno J, Campos MG, Lara C, Torner C. El sistema serotoninérgico en el paciente deprimido, primera parte. *Salud Mental* 2005; 28 (6): 20-26.
13. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and Mood Disturbance: Where Is the Therapeutic Bridge?. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 798-811.
14. Rajewska J, Janusz K, Rybakowski. Depression in premenopausal women: gonadal hormones and serotonergic system assessed by D-fenfluramine challenge test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 705-709.
15. Birkhauser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation?. *Maturitas* 2002; 41 Supl 1: S3-S8.
16. Tsuboi H, Shimoi K, Kinase N, Oguni I, Hori R, Kobayashi F. Depressive symptoms are independently correlated with lipid peroxidation in a female

- population, Comparison with vitamins and carotenoids. *J Psychosom Res* 2004; 56: 53-58.
17. Tapia-Saavedra A. Estrés oxidativo y depression. ¿Un possible rol etiológico?. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* 2005; 43 (4): 329-336.
 18. Masahiro I, Asami S, Ikeda M, Kasai H. Depressive state relates to female oxidative DNA damage via neutrophil activation. *BBRC* 2003; 311: 1014-1018.
 19. Rubinow DR, Schmidt PJ, Roca CA. estrogen-Serotonin Interactions: Implications for Affective Regulation. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 839-850.
 20. Knight JA. The aging process. En Knight JA. Free radicals, antioxidants, aging and disease. Washington: AACC Press; 1999. p. 62.
 21. Laukkanen P, Leskinen E, Kauppinen M, Sakari-Rantala R, Heikkinen E. Health and functional capacity as predictors of community dwelling among elderly people. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 257-265.
 22. Jentsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 251-256.
 23. Arronte Rosales A, Beltrán Castillo N, Correa Muñoz E. Manual para la evaluación gerontológica integral en la comunidad. 2nd. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.
 24. González Forteza C, Solís Torres C, Jiménez Tapia A, Hernández Fernández I, González González A. Confiabilidad y validez de la escala de depresión CES-D en un censo de estudiantes de nivel medio superior y superior, en la Ciudad de México. *Salud Mental* 2011; 34(1): 53-59.
 25. Belló M, Puentes Rosas E, Medina Mora ME, Lozano R. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Pública Mex* 2005; 47 Supl 1:S4-11.
 26. Riccardo Genazzani A, Bernardi F, Pluchino N, Begliuomini S, Lenzi E, Casarosa E, Luisi M. Endocrinology of menopausal transition and its brain implications. *CNS Spectrums* 2005; 10(6): 449-456.
 27. Rybaczyk L, Bashaw M, Pathak D, Moody S, Gilders R, Holzshu D. An overlooked connection: serotonergic mediation of estrogen-related physiology and pathology. *BMC Women's Health* 2005; 5(12): 1-10.
 28. Soares C, Prouty J, Born L, Steiner M. Treatment of menopause related mood disturbances. *CNS Spectrums* 2005; 10(6): 489-496.
 29. Lasiuk GC, Hegadoren KM. The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women. *Biol Res Nurs* 2007; 9(2): 147-60.
 30. Bednarek-Tupikowska G, Tworowska U, Jedrychowska I, Radomska B, Tupikowski K, Bidzinska-Speichert B, Milewicz A. Effects of oestradiol and

- oestropogestín on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 2006; 64(4):463-8.
31. Pereira IR, Bertolami MC, Faludi AA, Campos MF, Ferderbar S, Lima ES, Aldrighi JM, Abdalla DS. Lipid peroxidation and nitric oxide inactivation in postmenopausal women. *Arq Bras Cardiol* 2003; 80(4):406-23.
 32. Bednarek-Tupikowska G, Bohdanowicz-Pawlak A, Bidzińska B, Milewicz A, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. Serum lipid peroxide levels and erythrocyte glutathione peroxidase and superoxide dismutase activity in premenopausal and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2001;15(4):298-303
 33. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzińska B, Kuliczowska J, Filus A, Milewicz A. The effect of estrogen deficiency, estrogen and estroprogestagene therapy on total plasma homocysteine and serum lipid peroxide levels in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 2005;76(9):687-92.
 34. Ozcan ME, Gulec M, Ozerol E, Polat R, Akyol O. Antioxidant enzyme activities and oxidative stress in affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(2):89-95.
 35. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Increased plasma peroxides and serum oxidized low density lipoprotein antibodies in major depression: markers that further explain the higher incidence of neurodegeneration and coronary artery disease. *Affect Disord* 2010;125(1-3):287-94.
 36. de Haan JB, Cristiano F, Iannello R, Bladier C, Kelner MJ, Kola I. Elevation in the ratio of Cu/Zn-superoxide dismutase to glutathione peroxidase activity induces features of cellular senescence and this effect is mediated by hydrogen peroxide. *Hum Mol Genet* 1996; 5(2):283-92.
 37. Kodytková J, Vávrová L, Zeman M, Jiráček R, Macásek J, Stanková B, Tvrzická E, Zák A. Antioxidative enzymes and increased oxidative stress in depressive women. *Clin Biochem* 2009; 42(13-14):1368-74.
 38. Lee Y, Kim H. Relationships between menopausal symptoms, depression, and exercise in middle-aged women: a cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud* 2008; 45(12):1816-22.
 39. Ağıl A, Abike F, Daşkapan A, Alaca R, Tüzün H. Short-term exercise approaches on menopausal symptoms, psychological health, and quality of life in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010. pii: 274261.
 40. Pansini F, Cervellati C, Guariento A, Stacchini MA, Castaldini C, Bernardi A, Pascale G, Bonaccorsi G, Patella A, Bagni B, Mollica G, Bergamini CM. Oxidative stress, body fat composition, and endocrine status in pre- and postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15(1):112-8.

XIII. ANEXOS

Anexo 1

Consentimiento Informado



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

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

Relación de los niveles séricos de estrógenos con el estrés oxidativo, depresión, autoestima, insomnio y calidad de vida en mujeres menopáusicas

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 de reemplazo hormonal 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. Por tal motivo, en el presente estudio se medirá la efectividad antioxidante de los estrógenos y su efecto sobre el estado de ánimo, la autoestima, trastornos del sueño y la calidad de vida en general en mujeres de de 45 a 52 años. Para tal efecto, las mujeres participantes recibirán un tratamiento de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA), 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 las concentraciones de hormonas y los marcadores biológicos de estrés oxidativo al inicio del tratamiento, 3, 6, 9 y 12 meses.

Procedimiento

Se seleccionarán mujeres de 45 a 52 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 prooxidantes, 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 52 años.
- Clínicamente sanas que estén cursando con perimenopausia.
- Pacientes con estudio citológico vaginal normal (hasta Negativo II)
- Pacientes con mastografía normal.
- Firmar o poner su huella digital en esta carta de compromiso.

Riesgos

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

Beneficios

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

Confidencialidad

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

Preguntas

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

Derecho a rehusar

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

Pago por participación en el estudio

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

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

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.

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 2

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 qué 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 3

Cuestionario de Estado de salud y Polifarmacia

Estado de Salud y Polifarmacia

Objetivo: Determinar el estado de salud y polifarmacia.

Características: Es un cuestionario semi-estructurado de autoreporte integrado y validado por consenso de expertos.

Estructura: El cuestionario está conformado por 19 preguntas integradas en 3 secciones.

Tiempo aproximado de aplicación: 10 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

Espacio físico recomendado: No se requiere privacidad, puede aplicarse en pequeños grupos (máximo 10 personas).

Protocolo de aplicación:

1. Explique a la persona el objetivo y relevancia del cuestionario: *“Le haremos algunas preguntas de tipo personal sobre fecha y lugar de nacimiento, religión, escolaridad, con quién vive, ingresos económicos, enfermedades que padece y medicamentos que consume”*. *“Es muy importante que responda correctamente, ya que la orientación o apoyo que se le proporcionará para mantener o mejorar su estado de salud y bienestar depende de la veracidad de las mismas”*. *“Esta información no será utilizada en programas gubernamentales de apoyo para personas adultas mayores”*. *“¿Está usted de acuerdo en responder el cuestionario?”*.
2. Especifique a la persona el número de preguntas que tiene el cuestionario y el tiempo aproximado de aplicación.
3. Pregúntele si sabe leer y escribir sin dificultad y si podría responderlo sin ayuda. Si la respuesta es afirmativa, indíquele que lo conteste, aclarándole que si tiene alguna duda usted está a sus órdenes para resolvérsela. Si la persona tiene dificultad para leer o escribir o usted considera que tendrá dificultades para responderlo, aplíquelo usted.
4. Asegúrese de que la persona no tiene problemas auditivos o cognitivos severos que le impidan escuchar o comprender las preguntas.
5. Preferentemente aplique el cuestionario sin la presencia de familiares.
6. Si la persona no puede responder el cuestionario, las respuestas las podrá emitir el cuidador primario, lo cual deberá especificar en el apartado de observaciones.
7. Proporcione el tiempo suficiente para responder a cada una de las preguntas.

8. Si nota alguna duda o vacilación en la respuesta, pregúntele nuevamente para asegurarse que la respuesta es correcta. **No induzca la respuesta.**
9. Debe considerar la escolaridad de la persona para utilizar el lenguaje apropiado, podrá hacer la pregunta de manera diferente a lo establecido en el cuestionario, siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta, si tiene alguna duda corrobórela con el supervisor.
10. Si en el apartado de ingresos económicos, usted observa que la persona no quiere responder, explíquele que la información es confidencial y que no será utilizada para otros fines, aunque si no quiere responder no insista.
11. Respecto a los medicamentos que consume, la persona deberá llevarlos el día que se aplique el cuestionario. Por tal motivo, usted tuvo que haberle informado en una sesión previa la necesidad de llevar los medicamentos. Si no se presenta con ellos, deje pendiente el apartado de medicamentos y cítelo en otra ocasión para completar con veracidad el cuestionario.
12. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación: Descriptiva



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

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

- <input type="checkbox"/> Ninguna	- <input type="checkbox"/> Bachillerato completo o incompleto
- <input type="checkbox"/> Sabe leer y escribir	- <input type="checkbox"/> Carrera técnica completa o incompleta
- <input type="checkbox"/> Primaria completa o incompleta	- <input type="checkbox"/> Estudios de licenciatura incompletos
- <input type="checkbox"/> Secundaria completa o incompleta	- <input type="checkbox"/> 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?: _____

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.

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:

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

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

Anexo 4

Cuestionario de Estilos de vida

Cuestionario de Estilos de Vida

Objetivo: Identificar los estilos de vida adoptados por la persona en el presente y en el pasado. **Características:** Es un cuestionario semi-estructurado integrado y validado por consenso de expertos que evalúa los estilos de vida que la persona mantiene

Estructura: El cuestionario está conformado por 12 apartados que exploran el tabaquismo, el consumo de cafeína, bebidas alcohólicas, ejercicio físico, horas de sueño al día e higiene personal.

Tiempo aproximado de aplicación: 15 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

Espacio físico recomendado: Se requiere privacidad, para que responda con veracidad.

Protocolo de aplicación:

1. Para la evaluación de los estilos de vida que la persona mantiene en el presente, se considerarán los estilos adoptados durante el último año de manera ininterrumpida. Con respecto al pasado se evaluarán los estilos de vida adoptados de los 45 años a la fecha si fueron mantenidos por más de un año. En el caso de que la persona mantenga los estilos de vida desde los 45 años a la fecha se deberá anotar tanto en el apartado del pasado como del presente.
2. Los estilos de vida de menos de un año serán anotados en el apartado de observaciones.
3. Explique a la persona el objetivo y relevancia del cuestionario: *“Le haremos algunas preguntas de tipo personal sobre sus estilos de vida adoptados de los 45 años a la fecha”. “Es muy importante que responda correctamente, ya que la orientación o apoyo que se le proporcionará para mantener o mejorar su estado de salud y bienestar depende de la veracidad de las mismas”. “Esta información es confidencial”. ¿Está usted de acuerdo en responder el cuestionario?*
4. Especifíquese a la persona el número de preguntas que tiene el cuestionario y el tiempo aproximado de aplicación.
5. El cuestionario no es de auto-aplicación, debido a la confusión que pueden generar algunas preguntas.
6. Asegúrese de que la persona no tiene problemas auditivos o cognitivos severos que le impidan escuchar o comprender las preguntas.
7. Preferentemente aplique el cuestionario sin la presencia de familiares.

8. Si la persona no puede responder el cuestionario, las respuestas las podrá emitir el cuidador primario, lo cual deberá especificar en el apartado de observaciones.
9. Dé el tiempo suficiente para responder a cada una de las preguntas.
10. Si nota alguna duda o vacilación en la respuesta, vuelva a plantearla para asegurarse que la respuesta sea veraz.
11. Debe considerar la escolaridad de la persona para utilizar el lenguaje apropiado, podrá hacer la pregunta de manera diferente a lo establecido en el cuestionario, siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta. Si tiene alguna duda corrobórelo con el supervisor.
12. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación: Descriptiva.



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

CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA Clave:

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de aplicación: _____

1. ¿Fuma de manera ininterrumpida **durante el último año**? SI NO
Si su respuesta es **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 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 5

Cuestionario de Depresión

Escala de depresión de Zung (SDS)

Escala de Depresión de Zung (SDS)

Objetivo: Determinar el estado depresivo en personas adultas.

Características: Es un cuestionario de auto-aplicación para la detección y medida de la gravedad de la depresión. Consta de frases relacionadas con la depresión, formuladas la mitad en términos positivos y la otra mitad en términos negativos, completándose la escala con dos ítems referentes al estado de ánimo y otros dos a síntomas psicomotores, y evalúa si la característica está en el momento actual o recientemente. Se mide la intensidad, duración y frecuencia de los síntomas.

Estructura: Es un cuestionario de 20 frases en formato tipo *likert* con 4 opciones de respuesta, desde 1 (raramente o nunca) hasta 4 (casi todo el tiempo o siempre).

Tiempo aproximado de aplicación: 15 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

Espacio físico recomendado: No se requiere de un espacio privado para su aplicación.

Protocolo de aplicación:

1. Explique a la persona el objetivo y relevancia del cuestionario.
2. Especifíquese a la persona el número de preguntas que tiene el cuestionario y el tiempo aproximado de aplicación.
3. Asegúrese de que la persona no tiene problemas auditivos o cognitivos severos que le impidan escuchar o comprender las preguntas.
4. Preferentemente aplique el cuestionario sin la presencia de familiares.
5. Debe considerar la escolaridad de la persona para utilizar el lenguaje apropiado, podrá hacer la pregunta de manera diferente a lo establecido en el cuestionario, siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta. Si tiene alguna duda corrobórela con el supervisor.
6. Pregúntele, nombre, la edad y anote la fecha de aplicación. Proceda a aplicarlo.
7. Dé el tiempo suficiente para responder a cada una de las preguntas.
8. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación

La escala likert de cada ítem puntúa de 1 a 4 para los de sentido negativo o de 4 a 1 para los de sentido positivo. Un ítem es puntuado como positivo y presente cuando: a) se observa un comportamiento, b) el comportamiento es descrito por un paciente como que ha ocurrido, y c) el paciente admite que el síntoma es un problema. Un ítem es puntuado como negativo y no presente cuando: a) el síntoma no ocurre y no es un problema, b) la respuesta es ambigua incluso después de un sondeo, y c) el paciente no da ninguna información relevante al ítem. El rango de puntuación es de 20 a 80 puntos. El resultado puede presentarse como la suma de estas puntuaciones o como una puntuación normalizada obteniéndose un índice porcentual:

$$\text{Índice SDS} = \frac{p \times 100}{80}$$

En donde p = puntuación.

Los puntos de corte usuales son:

No depresión: $\leq 50\%$ (< 40 puntos).

Depresión leve: 50 – 59% (40 – 47 puntos)

Depresión moderada: 60 – 69% (48 – 55 puntos)

Depresión grave: $> 69\%$ (> 55 puntos).



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

2009

ESCALA DE DEPRESIÓN DE ZUNG
(SDS)

Clave:

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.

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____