



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA
CALIDAD DE VIDA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME
METABÓLICO

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A
QFB LIZETT CASTREJÓN DELGADO

TUTORA: DRA. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
FES ZARAGOZA, UNAM

MÉXICO D.F., SEPTIEMBRE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

RECONOCIMIENTOS

Esta investigación se llevó a cabo en el Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, odontológicas y de la Salud de la UNAM con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología; número de becario/CVU: 482242.

Para realizar la investigación se recibió apoyo de la Dirección General de Personal Académico (DGAPA), Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con el registro IN222213.

DEDICATORIAS

A mis papás por su gran apoyo y confianza, y sobre todo por creer en mí. A ti mami, por tu gran amor y por tu ejemplo de perseverancia y fortaleza. A ti papá por estar siempre a mi lado. Gracias a ambos por su motivación a seguir adelante.

A mis hermanos con todo mi cariño, por todo su apoyo y buenos consejos, por darme ánimo en cada momento.

A ti amor, por tu gran apoyo y confianza. Gracias por no dejarme nunca sola.

AGRADECIMIENTOS

Con cariño y respeto a la Dra. Martha A. Sánchez, por todo su apoyo y confianza en la elaboración de este trabajo, por su gran ejemplo y, sobre todo por toda su enseñanza que me ha permitido crecer profesionalmente.

A la Mtra. Elsa Correa, a la Dra. Alicia Arronte y al Dr. Mariano Zacarías, por cada una de sus valiosas contribuciones en la realización de este trabajo.

A los miembros de la Unidad de Investigación en Gerontología de la FES Zaragoza y de las clínicas Estado de México y FES Zaragoza, por que directa o indirectamente participaron en la realización de este trabajo.

A mis amigos y profesores del programa de maestría en ciencias de la salud.

A todas las mujeres participantes del proyecto de menopausia.

CONTENIDO

	Página
Resumen	1
Abstract	2
I. Introducción	3
II. Marco teórico	5
II.1. Estrés oxidativo	5
II.1.1. Antioxidantes	6
II.1.2. Marcadores biológicos de estrés oxidativo	8
II.1.3. Factores pro oxidantes	9
II.2. Climaterio y menopausia	12
II.2.1. Fisiopatología	12
II.2.2. Cambios físicos y condiciones clínicas	13
II.2.3. Estrógenos y estrés oxidativo	14
II.3. Síndrome metabólico y menopausia	15
II.4. Calidad de vida y menopausia	17
II.5. Terapia y sintomatología menopáusica	19
II.6. Evidencia del efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida	27
III. Justificación	32
IV. Planteamiento del problema	33
V. Hipótesis	34
VI. Objetivos	34
VII. Material y métodos	35
VII.1. Tipo de estudio	35
VII.2. Población de estudio	35
VII.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	36
VII.4. Variables	37
VII.5. Descripción general del estudio	40
VII.6. Técnicas	44
VII.7. Plan de análisis	48
VIII. Consideraciones éticas	49
IX. Recursos, financiamiento y factibilidad	50
X. Resultados	51
X.1. Descripción de la población de estudio	51
X.2. Marcadores de Estrés oxidativo	51
X.3. Calidad de vida	55
X.4. Estrés oxidativo y calidad de vida	56
XI. Discusión	60
XII. Conclusiones	67
XIII. Perspectivas	68
XIV. Referencias	69
XV. Anexos	76
1. Cuestionario de climaterio	77
2. Carta de Consentimiento informado	79
3. Cuestionario de Estado de salud y Polifarmacia	83
4. Cuestionario de Estilos de vida	89
5. Cuestionario WHOQol Breve en español	95
6. Escala de calificación de menopausia (MRS)	108
7. Descripción general del estudio	114

ABREVIATURAS

Acido desoxirribonucleico	ADN
Alcohol deshidrogenasa	ADH
Antioxidantes	AO
Brecha antioxidante	GAP
Catalasa	CAT
Capacidad sérica antioxidante total	AT
Citocromo p450 2E1	CYP2E1
Compuestos fenólicos policíclicos	PPCs
Escala de calificación de menopausia	MRS
Especies reactivas	ER
Especies reactivas de nitrógeno	ERNs
Especies reactivas de oxígeno	EROs
Estrés oxidativo	EO
Estrógenos	E2
Estrona	E1
Federación Internacional de diabetes	IDF
Glutación peroxidasa	GPx
Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up	HERS II
Hormona adenocorticotrópica	ACTH
Hormona folículo estimulante	FSH
Hormona liberadora de gonadotropinas	GnRH
Hormona luteinizante	LH
Lipoproteínas de alta densidad	HDL
Lipoproteínas de baja densidad	MPA
Medroxiprogesterona	LDL
Organización Mundial de la Salud	OMS
Radicales libres	RL
Síndrome metabólico	SM
Sociedad Norteamericana de Menopausia	NAMS
Superóxido dismutasa	SOD
Terapia combinada con estrógenos y progestágenos	TEP
Terapia estrogénica	TE
Terapia hormonal (comprende TE y TEP)	TH
Tercer Panel para el tratamiento de adultos	ATP III
Women's Health Initiative Observational Study	WHI

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

- Cuadro II. 1. Criterios del 3er Panel del Programa Nacional de Educación en Colesterol, tratamiento de Adultos (NCEP-ATP III).
- Cuadro II. 2. Terminología para la dosificación de diferentes estrógenos en las formulaciones de reemplazo hormonal.
- Cuadro II. 3. Dosis mínimas de progestágeno requerido para protección endometrial con dosis convencional de estrógenos.
- Cuadro II. 4. Terminología que define algunos tipos de esquemas de terapia combinada con estrógenos y progestágenos (TEP).
- Cuadro II. 5. Evidencia del efecto antioxidante de la terapia hormonal estrogénica.
- Cuadro II. 6. Evidencia del efecto de la terapia hormonal sobre la calidad de vida.
- Cuadro X. 1. Parámetros bioquímicos, antropométricos y estilos de vida antes del tratamiento.
- Cuadro X. 2. Marcadores de estrés oxidativo y calidad de vida por grupo de estudio, basal, seis y doce meses de seguimiento.
- Cuadro X. 3. Marcadores de estrés oxidativo y calidad de vida por grupo de estudio, basal, seis y doce meses de seguimiento.
-
- Figura II. 1. Clasificación de los sistemas antioxidantes.
- Figura VII. 1. Diagrama de seguimiento de las participantes en el ensayo clínico.
- Figura X. 1. Proporción de mujeres por grupo de estudio estratificadas por estrés oxidativo (EO) y nivel de calidad de vida (CV) medido con el WHOQoL breve. Basal, seis y doce meses de seguimiento.
- Figura X. 2. Proporción de mujeres por grupo de estudio estratificadas por estrés oxidativo (EO) y nivel de calidad de vida (CV) medido con el Menopause Rating Scale, Basal, seis y doce meses de seguimiento.
- Figura X. 3. Media \pm error estándar de los valores de lipoperóxidos de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV) medido con el WHOQoL breve. Basal, seis y doce meses de seguimiento.
- Figura X. 4. Media \pm error estándar de los valores de lipoperóxidos de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV) medido con el MRS. Basal, seis y doce meses de seguimiento.
- Figura X. 5. Media \pm error estándar de los puntos de estrés oxidativo de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV), medido con el WHOQoL breve. Basal, seis y doce meses de seguimiento.
- Figura X. 6. Media \pm error estándar de los puntos de estrés oxidativo de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV) medido con el MRS. Basal, seis y doce meses de seguimiento.

RESUMEN

Antecedentes: La depleción de estrógenos (E2) en la menopausia (principalmente estradiol), provoca que se presenten signos y síntomas negativos en la mujer, modificando su calidad de vida; además de favorecer el riesgo de presencia de síndrome metabólico (SM). Los E2 además del efecto hormonal, son antioxidantes, por lo que la depleción posmenopáusica parece provocar un incremento en el estrés oxidativo (EO) al disminuir la defensa antioxidante. Por otro lado, la terapia hormonal con estrógenos (TH) ha mostrado efectos positivos sobre la sintomatología posmenopáusica y protección vs. algunas enfermedades en la vejez (como osteoporosis y enfermedades cardiovasculares); sin embargo, no está claro si mejora el EO y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con SM.

Objetivo: Evaluar el efecto de la terapia hormonal con estrógenos sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

Metodología: Se realizó un estudio clínico doble ciego en una población de 58 mujeres posmenopáusicas con útero íntegro y diagnóstico de síndrome metabólico (45 a 60 años de edad) de la Ciudad de México. Se conformaron dos grupos aleatoriamente, uno con 30 mujeres en terapia hormonal vía oral (0.625 mg/d de estrógenos conjugados + 10 mg de medroxiprogesterona/d cada mes) y otro con 28 mujeres con placebo. Antes de la intervención, a los seis y doce meses se midieron los marcadores bioquímicos de EO (lipoperóxidos séricos, enzimas antioxidantes SOD y GPx eritrocitarias y capacidad sérica antioxidante total). Así mismo, se evaluó la calidad de vida (CV) con el WHOQoL-Brief y el *Menopause Rating Scale* MRS.

Resultados: Se observó una disminución en los lipoperóxidos en la TH a los seis (0.315 vs. 0.280 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$) y doce meses (0.315 vs. 0.273 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$); no así en el placebo. Con el WHOQoL en el grupo TH se observó un aumento en la puntuación total a los seis (79 vs. 91, $p<0.05$) y doce (79 vs. 90, $p<0.01$) meses, también se observaron mejorías en las dimensiones física, psicológica y ambiental. Con el MRS en la TH se observó una disminución en la puntuación total a los seis (22 vs. 13, $p<0.01$) y doce (22 vs. 11, $p<0.01$) meses y de igual forma en sus tres dimensiones; el grupo placebo se observó un efecto placebo a los seis y doce meses en la puntuación total, en la dimensión psicológica y somática. Estratificando por EO y CV (con el WHOQoL y el MRS) en el grupo TH disminuyó la proporción de mujeres con EO y CV promedio–mala ($p<0.05$) a los seis y doce meses, así mismo los niveles de lipoperóxidos en las mujeres con CV promedio–mala a los seis y doce meses ($p<0.01$). En el grupo placebo no se encontró diferencia.

Conclusión: La terapia hormonal con estrógenos disminuye el estrés oxidativo y mejora la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico

Palabras clave: Estrés oxidativo, calidad de vida, síndrome metabólico, terapia hormonal.

ABSTRACT

Background: The depletion of estrogen (mainly estradiol) (E2) in menopause causes negative signs and symptoms. These occur in women, changing their quality of life; besides enhancing the risk of the development of metabolic syndrome (MS). The E2 in addition to their hormonal effect, are also antioxidants, so postmenopausal depletion of estrogens have been implicated to cause an increased oxidative stress (OS) by decreasing the antioxidant defense. On the other hand, estrogen hormone therapy (HT) has shown positive effects on menopausal symptoms and protection vs. some diseases in old age (eg. Cardiovascular disease and osteoporosis); however, it is unclear whether OS improves the quality of life in postmenopausal women with MS.

Objective: To evaluate the effect of estrogen hormone therapy on oxidative stress and quality of life in postmenopausal women with metabolic syndrome.

Methodology: A double-blind study was conducted in a population of 58 postmenopausal women with intact uterus and with a establish diagnosis of metabolic syndrome (age 45 to 60 years old) living in Mexico City. Women were randomly assigned into two groups, one with 30 women on oral hormonal therapy (0.625 mg/d of conjugated estrogens+10 mg of medroxyprogesterone 10/d each month) and one with 28 women on placebo. Biochemical markers of OS were measured before treatment, at six and twelve months (serum lipoperoxides, SOD and GPx erythrocyte antioxidant enzymes and serum total antioxidant capacity). Also, quality of life (QOL) with WHOQOL-Brief and the Menopause Rating Scale MRS was evaluated.

Results: Lipoperoxides levels were lower after six (0.315 vs. 0.280 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$) and twelve months (0.315 vs. 0.273 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$) in women taking HT respectively; these changes were not seen in the placebo group. In the HT group an increase in the WHOQoL total score after six (79 vs. 91, $p<0.01$) and twelve months (79 vs. 90, $p<0.01$) was observed, improvements were also observed in the physical, psychological and environmental dimensions. With the MRS in the HT a decrease was observed in the total score after six (22 vs. 13, $p<0.01$) and twelve (22 vs. 11 $p<0.01$) months and similarly in the three dimensions; in the placebo group a placebo effect was seen at six and twelve months in total score on the psychological and somatic dimension. A Stratified analysis by OS and QoL (with WHOQoL and MRS) in the HT group the proportion of women with low-average OS and QoL ($p<0.05$) at six and twelve months decreased, likewise lipoperoxides levels in women with low-average QoL at six and twelve months ($p<0.01$). In the placebo group, no difference was found.

Conclusion: Hormone therapy with estrogen reduces oxidative stress and improves quality of life in postmenopausal women with metabolic syndrome

Keywords: oxidative stress, quality of life, metabolic syndrome, hormonal therapy.

I. INTRODUCCIÓN

En México, en 2010 se contabilizó 112.3 millones de personas, de las cuales 51.2% son mujeres. La esperanza de vida en la población femenina ha aumentado, de ahí que en el año 2000 era de 77.6 años y se estima para el año 2050 será de 85.5 años, con este aumento en la población adulta madura y mayor, es que se requiere de especial atención en el proceso de envejecimiento.

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 acumulación de daño oxidativo, que propician una mayor susceptibilidad a la enfermedad y a la muerte, de ahí que la teoría de los radicales libres propone que el envejecimiento es el resultado de la acumulación de daño oxidativo en células y tejidos del cuerpo que se incrementa como producto del metabolismo aeróbico.

En general se acepta que el envejecimiento comienza en la cuarta década de la vida y finaliza con la muerte, por lo que en la mujer, el envejecimiento reproductivo coincide, en cierto momento, con el envejecimiento fisiológico y general. En este sentido, la menopausia puede considerarse como el inicio del envejecimiento.

La menopausia corresponde al último sangrado endometrial que ocurre durante el climaterio, debido a la pérdida de los niveles hormonales de los esteroides sexuales fundamentalmente estrógenos (E2). La menopausia, aunque es un proceso natural significativo para la mujer, no es del todo comprendida ni aceptada debido a sus implicaciones biológicas, psicológicas y sociales. Con la pérdida de las hormonas ováricas, principalmente E2, y el incremento de las gonadotropinas, algunas mujeres presentan cambios físicos, psicológicos y sociales que afectan su calidad de vida. Estos síntomas son muy variables de una mujer a otra y afectan en mayor o menor grado su bienestar físico y psíquico. Se consideran varios grupos de síntomas y alteraciones; síntomas vasomotores, genitourinarios, alteraciones psicosexuales, alteraciones en el sistema cardiovascular y nervioso central así como alteraciones metabólicas.

En este sentido, las mujeres en la posmenopausia a causa de la pérdida de los E2, son más susceptibles a padecer trastornos metabólicos como resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y dislipidemia entre otros, estas alteraciones metabólicas aumenta en un 60% el riesgo de padecer síndrome metabólico (SM) en esta población; sugiriéndose que se presenta como resultado de la deficiencia de E2 en la menopausia.

Como se ha mencionado, la sintomatología posmenopáusica afecta la calidad de vida de la mujer, muchos de los síntomas son auto-limitantes y producen solo un moderado malestar, pero otros pueden causar un distrés extremo. Respecto al SM, se ha observado también una disminución en la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas, sin embargo, no hay suficientes estudios que respalden dicha aseveración.

Por otro lado, el estrés oxidativo (EO) es el desequilibrio propiciado por una producción excesiva de radicales libres (RL) y las especies reactivas (ER) que provocan daño oxidativo a las biomoléculas como lípidos, proteínas y ADN, y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes (AO). En este sentido, se ha observado que las alteraciones en el SM favorecen la generación de RL convirtiéndose en un factor de riesgo para EO. Además, con lo que respecta a calidad de vida, los factores pro-oxidantes del estilo de vida también contribuyen a generar mayor cantidad de RL.

Así mismo, existen evidencias que demuestran que los E2 son potentes antioxidantes, proporcionando una protección vs. el EO durante la etapa reproductiva.

De acuerdo a lo mencionado anteriormente, para minimizar los efectos producidos por el proceso menopáusico normal, el tratamiento con E2 es el de elección dada su eficacia. La terapia hormonal (TH) ha mostrado efectos positivos sobre la sintomatología posmenopáusica y protección vs. algunas enfermedades comunes en la vejez; además, nuestro grupo de investigación ha encontrado que tiene un potente efecto antioxidante, proporcionado por E2. Sin embargo, no hay evidencia consistente del efecto de la TH sobre el EO y la calidad de vida y más aún, no es claro el efecto de la TH sobre el EO y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con SM, lo cual, es motivo de esta investigación.

II. MARCO TEÓRICO

II.1. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo (EO) se conoce como 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 (AO); los RL son 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 ^{1,2}.

El oxígeno (O_2) contenido en el aire que normalmente respiramos es fundamental para la vida, sin embargo, muchas reacciones en las que participa el O_2 generan RL, de ahí que el oxígeno sea una molécula potencialmente tóxica. La reducción de O_2 genera intermediarios reactivos en una serie de reacciones que involucran cuatro electrones, produciendo tres compuestos denominados especies reactivas de oxígeno (EROs): el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^{\cdot}). El H_2O_2 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 O_2 , el nitrógeno también es capaz de formar RL como dos óxidos: óxido nítrico (NO^{\cdot}) y dióxido nítrico (NO_2^{\cdot}), conformando las llamadas especies reactivas del nitrógeno (ERNs). A su vez, los radicales OH^{\cdot} son capaces de reaccionar con las biomoléculas produciendo RL orgánicos menos reactivos, como los peroxilos (ROO^{\cdot}) y radicales tiol (RS^{\cdot}) y el $O_2^{\cdot-}$ y NO^{\cdot} reaccionan entre sí para formar peroxinitrilo ($ONOO^-$), entre otros ¹. Aunque en general se considera que los RL tienen una alta reactividad, ésta 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 ².

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. Así mismo, 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 ².

La literatura sugiere que las EROs desempeñan una función importante en la señalización y regulación celular, tanto en procesos fisiológicos como en los procesos patológicos. Sin embargo, por su alto carácter oxidante se les ha considerado como productos tóxicos del metabolismo que pueden potencialmente ocasionar daño a macromoléculas (lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN) ^{3,4}.

Este daño oxidativo a macromoléculas favorece la 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-reperusión, sepsis, insuficiencia renal, pancreatitis aguda, cirrosis hepática, osteoporosis, enfermedad periodontal y caries entre otros ⁵.

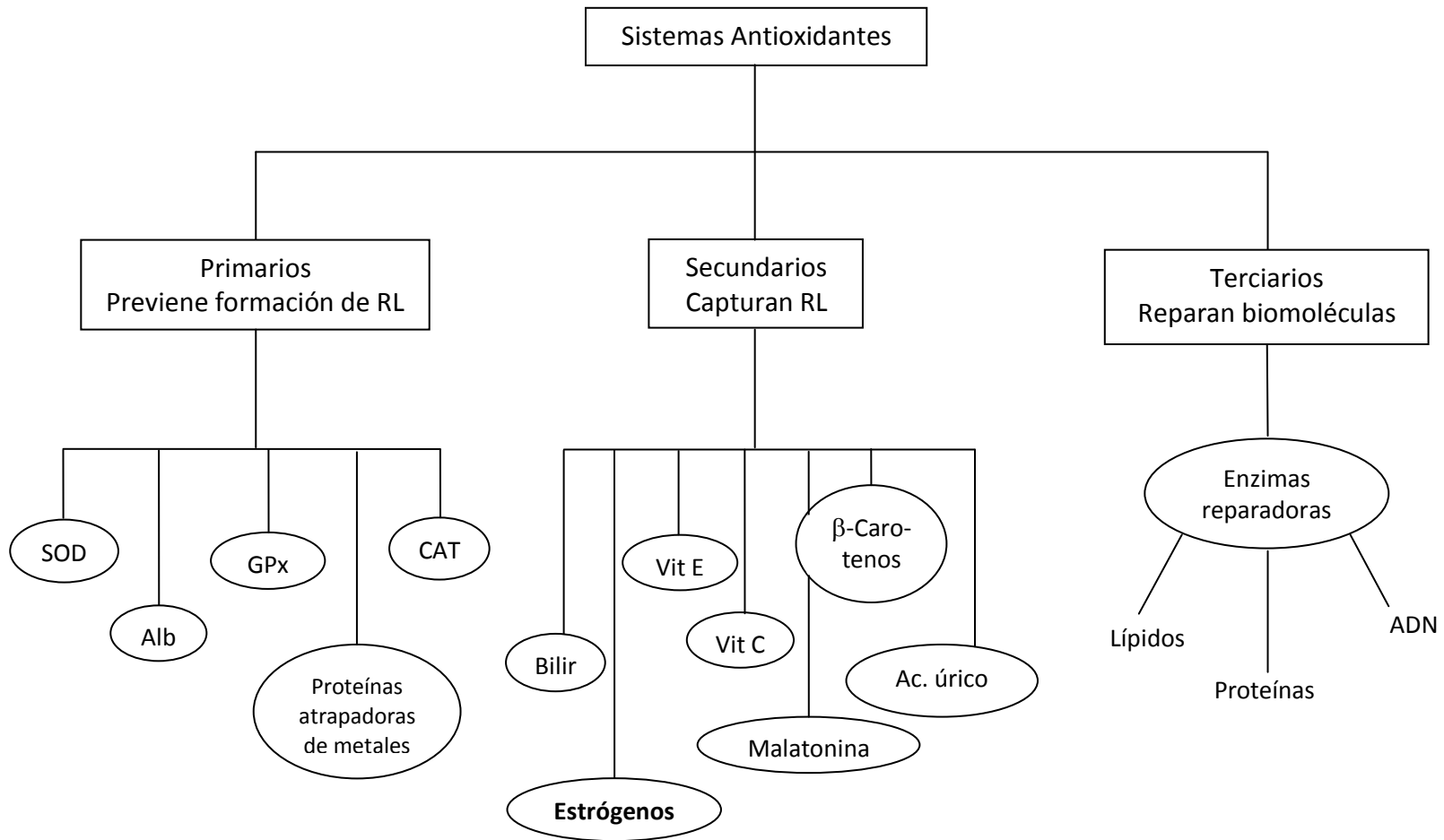
II.1.1. Antioxidantes

Para prevenir la formación de moléculas oxidantes y reparar el daño oxidativo a los tejidos y biomoléculas, todos los organismos aeróbicos poseen sistemas de defensa antioxidante. Así, un antioxidante es una entidad química que a bajas concentraciones, en comparación con el oxidante, retarda o previene significativamente la oxidación de un sustrato incluyendo a las macromoléculas ¹.

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 ⁵.

- *Antioxidantes celulares.* Constituido básicamente por enzimas, por lo que, la protección antioxidante ocurre a diferentes niveles, por ejemplo, previniendo la formación de RL, interceptando los radicales cuando son formados, reparando el daño oxidativo causado por los radicales entre otros ⁵.
- *Antioxidantes de la membrana celular.* Moléculas liposolubles en el interior de la membrana e hidrosolubles en la parte externa ⁵.
- *Antioxidantes extracelulares.* Se han clasificado de acuerdo a su función, dividiéndolas en tres grupos: primarios, secundarios y terciarios (Figura II.1.) ⁵.

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. Algunas proteínas que se ligan a metales son 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 ².



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

Figura II. 1. Clasificación de los sistemas antioxidantes (Tomado de Envejecimiento, Enfermedades Crónicas y Antioxidantes, Sánchez-Rodríguez y Mendoza Núñez, 2003)

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 ^{1,2}.

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 ¹.

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 ².

II.1.2. Marcadores biológicos de estrés oxidativo

Se han propuesto una gran variedad de marcadores biológicos para evaluar el EO, cuyos indicadores han sido desarrollados para determinar el daño mediado por RL o la generación de RL in vivo, dentro de los cuales se incluyen las mediciones de lípidos, proteínas y ADN oxidados ¹.

También, se han propuesto como marcadores biológicos de EO al sistema antioxidante a través de las medición de 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, recientemente el GAP o brecha antioxidante, este último definido como los antioxidantes diferentes de albúmina y ácido úrico, no medidos en las técnicas para la determinación de AT ¹.

II.1.3. Factores pro-oxidantes

Se estima que las células humanas sufren diariamente 10 000 reacciones o “hits” de RL ⁶, los cuales se pueden incrementar en función al número de factores pro-oxidantes, propiciando un aumento en el riesgo de aparición de enfermedades agudas y crónicas ⁷. En este sentido, se ha observado una asociación entre el EO y factores pro-oxidantes del estilo de vida como la contaminación ambiental, el alcoholismo, el hábito de fumar, la radiación ultravioleta y el estrés psicológico, entre otros ^{5,8}.

El estilo de vida hace referencia a la manera de vivir, siendo un conjunto de conductas, actividades, rutinas cotidianas o hábitos, con 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 ^{9,10}.

En epidemiología, el estilo de vida, hábito de vida o forma de vida, se entiende como un conjunto de comportamientos que desarrollan las personas, que algunas veces son saludables y promueven la longevidad (factores protectores) y otras son nocivas para la salud y reducen la esperanza de vida (conductas de riesgo); por lo que la salud puede verse afectada por el estilo de vida ⁹.

► *Tabaquismo*

El consumo de tabaco es un problema de salud pública mundial. De acuerdo con la OMS, el tabaquismo, es la segunda causa principal de muerte en el mundo, con casi cinco millones de defunciones anuales ¹¹. De acuerdo con la Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos (2009) el 16% de la población fuma, de la cual el 8% son mujeres ¹², y un 36% de la población está expuesta al humo del cigarro ¹¹.

El humo del cigarro contiene numerosos gases, partículas y un sin número de componentes tóxicos capaces de provocar daños por inflamación, irritación, sofocación y carcinogénesis, entre otros. En cada fumada se liberan componentes como el cianuro de hidrógeno, benzo(a)pirina, monóxido de carbono y óxidos de nitrógeno, cuya toxicidad ha sido plenamente establecida. Se estima que cada fumada de cigarro contiene alrededor de 100 billones de RL en su fase de alquitrán y 1000 billones de RL en su fase gaseosa, por lo que, el tabaquismo es uno de los principales factores de riesgo para EO y para padecimientos asociados con dicha alteración bioquímica, tales como el cáncer, enfermedades cardiovasculares y pulmonares ^{13,14}.

➤ *Alcoholismo*

Los principales sitios en donde se metaboliza en alcohol son el hígado y, en menor grado, el tubo digestivo. En el hígado, la alcohol deshidrogenasa (ADH) y el citocromo p450 2E1 (CYP2E1) son las principales vías del metabolismo alcohólico. Se ha demostrado que la ingesta aguda y crónica de bebidas alcohólicas incrementa la producción de EROs, se presume que su efecto dañino es debido al que el CYP2E1 se encarga de la oxidación del etanol, cuando los niveles de alcohol están muy elevados se satura la ADH que es la enzima que metaboliza en alcohol antes que el CYP2E1, generando EROs durante el proceso oxidativo. La exposición crónica al etanol provoca un incremento en la producción de peróxido de hidrógeno que puede reaccionar con los iones metálicos como el hierro, generándose grandes cantidades de hidroxilo que oxidan al ADN mensajero, esta oxidación puede estar relacionada con el envejecimiento prematuro de los alcohólicos y con el daño que sufren en el organismo, principalmente hígado y riñón ^{15, 16}.

Por el contrario, hay numerosos estudios que demuestran que el consumo moderado de vino tinto por su efecto antioxidante provee beneficios a la salud, debido a su alto contenido en polifenoles ¹⁷⁻¹⁹.

➤ *Actividad física*

Estudios recientes han propuesto que la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), e incluso la propia presencia de EO inducido por el ejercicio ejercen un papel relevante en la efectividad de la contracción muscular, favoreciendo, además, la remodelación de tejidos y constituyendo un estímulo natural que conduce a una mejora de las defensas antioxidantes y a un descenso en la activación de la vías inflamatorias, lo que se traduce en una mayor resistencia de los organismos a la toxicidad de los RL ²⁰.

Mientras que el ejercicio extenuante incrementa el metabolismo oxidativo y produce un ambiente pro –oxidante, la actividad física regular, con una duración e intensidad moderada tiene efecto benéfico en el cuerpo, activando las defensas antioxidantes. El ejercicio moderado, mejora la función endotelial y cardiovascular, disminuyendo el índice aterosclerótico, también regula el sistema inmune, y en general mejora la función fisiológica, disminuyendo la incidencia de enfermedades con lo que mejora la calidad de vida ²¹⁻²³. El ejercicio moderado, podría ser considerado por sí mismo un antioxidante ²⁴.

➤ *Horas de sueño*

El sueño es un estado fisiológico activo en el que se llevan a cabo funciones encaminadas a la recuperación y reparación de células, tejidos, órganos y

sistemas, de ahí que se ha señalado que durante el sueño se incrementan los niveles séricos de antioxidantes con el fin de eliminar el exceso de RL generados durante del estado de vigilia ²⁵.

Durante el sueño, la glándula pineal produce la hormona melatonina, la cual es un potente antioxidante, primero capta radicales hidroxilo protegiendo moléculas del daño oxidativo, especialmente ADN, y segundo, estimula la actividad de la GPx la cual metaboliza el precursor del radical hidroxilo. Esta actividad de destoxificación puede explicar la necesidad bioquímica de dormir en los seres humanos y animales ²⁶⁻²⁸. Por otro lado, la privación del sueño provoca que el hipotálamo disminuya la producción de glutatión, por lo que hay una mayor vulnerabilidad al daño oxidativo ²⁵.

► *Obesidad*

Las cifras de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 indican que cerca de 30% de la población mexicana adulta mayor de 20 años de edad, está en su peso adecuado, mientras que 69% de los mexicanos adultos tiene exceso de peso corporal: 40% sufre preobesidad y 29% obesidad ²⁹.

Diversas investigaciones han relacionado la obesidad y el sobrepeso con bajos niveles plasmáticos de antioxidantes como las vitaminas C y E, los carotenoides, el zinc, selenio y cobre ³⁰.

De igual manera se ha relacionado la obesidad con una modificación en la actividad de las principales enzimas antioxidantes; se ha observado que una vez establecida la obesidad se produce una disminución tanto de la actividad como de la expresión de ambas isoformas de la SOD, se ha observado una disminución en la actividad de la GPx, CuZnSOD y CAT en personas obesas, en modelos animales de obesidad se observó una disminución tanto de la actividad como de la expresión de las enzimas SOD, GPx y CAT. Así también se ha observado una disminución del poder antioxidante reductor del hierro y de la capacidad antioxidante total del plasma (TAS) ³⁰.

En este sentido, se ha demostrado un aumento en la producción de diferentes especies de RL, principalmente de ROS asociados a situaciones de obesidad ³⁰.

Finalmente, se calcula que en la actualidad, el efecto que produce el vivir una vida sana, sin riesgos, es tan importante, que influye notablemente en una mayor esperanza de vida. Los individuos que adoptan un estilo de vida sano, alcanzan a aumentar su longevidad entre el 30 y el 40%, en relación a la longevidad actual ⁹,

³¹.

II.2. 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^{32,33}. 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. 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 abrupta. 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. La **posmenopausia** se refiere a la fase del ciclo vital que comienza después de la menopausia³³⁻³⁶.

II.2.1. 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^{35,36}.

El periodo reproductivo se caracteriza por menstruación generalmente regular y un decremento lento y progresivo en la longitud del ciclo. 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. 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 menstrual ^{35,36}.

Durante la transición menopáusica, el desarrollo y la maduración de los folículos se realiza de manera errática (hay un agotamiento y atresia de éstos), 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. 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 ³⁶. En la perimenopausia las concentraciones de FSH son variables, la concentración de esta hormona como la del estrógeno pueden elevarse en la transición hacia la menopausia ³⁴.

En la posmenopausia, la secreción de estradiol ovárico es casi nula y su concentración en suero va 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 ³⁶.

II.2.2. Cambios físicos y condiciones clínicas

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. Debido a que los tejidos sensibles a las hormonas se ven privados de los estrógenos, los receptores de estrógenos no ejercen su efecto sobre los órganos urogenitales, los huesos, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central, lo que produce atrofia de los tejidos, que se traduce clínicamente, en los síntomas disfuncionales de la posmenopausia ³⁷.

En este sentido, se pueden considerar varios grupos de síntomas y signos como los vasomotores, genitourinarios, menstruales, psicológicos y metabólicos ^{32, 36}:

- a. 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.
- b. En el tracto genitourinario hay atrofia de los epitelios vaginal y urinario, susceptibilidad a infecciones vaginales, disuria, urgencia, sequedad vaginal y dispareunia.
- c. Las 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.
- d. Las alteraciones psicosexuales comprenden los trastornos del sueño, inestabilidad emocional, trastornos ansioso-depresivos, y alteraciones en la memoria; otros síntomas frecuentemente mencionados son cefalea, disminución de la libido y dolores musculares.
- e. 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.
- f. En el sistema nervioso central se han observado lesiones degenerativas, trastornos en la transmisión neuronal, emocionales, cognitivos y síntomas neuromusculares con posibilidad de aumentar el riesgo de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

II.2.3. Estrógenos y estrés oxidativo

Se ha documentado que los estrógenos son potentes antioxidantes. La estructura que confiere el efecto antioxidante es un anillo fenólico en la posición A; lo cual les permite comportarse como “atrapadores” de RL previniendo el daño oxidativo. Los estrógenos pueden clasificarse como Compuestos Fenólicos Policíclicos (PPCs), moléculas capaces de intercalarse en membranas celulares y mitocondriales en donde interrumpen la lipoperoxidación ³².

La actividad antioxidante de los estrógenos y sus metabolitos ha sido demostrada tanto *in vivo* como *in vitro*. 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 ⁵.

➤ *Evidencias cardiovasculares*

Distintos estudios 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 efectos favorables en la homeostasis de la glucosa e insulina. La administración de estrógenos aumenta los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuye los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL). También, la administración crónica de estrógenos está asociada a 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 es reducir la oxidación de LDL, ya que la LDL oxidada juega un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis ³².

También, los estrógenos regulan la producción de óxido nítrico (NO) mediante la activación y expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Además, el estradiol puede aumentar la biodisponibilidad del NO mediante la disminución de los niveles de superóxido vascular (O_2^-) ³⁸.

➤ *Evidencias metabólicas*

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 ³⁹.

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 ³².

II.3. Síndrome metabólico y menopausia

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular, que se distingue por la acumulación de grasa abdominal, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajas concentraciones de colesterol HDL y elevadas concentraciones de colesterol LDL) ^{40, 41}.

La causa de este síndrome no se conoce con certeza, pero se postulan tres posibles etiologías: la obesidad, alteraciones en el metabolismo del tejido adiposo con resistencia a la insulina y una constelación de factores independientes (moléculas de origen hepático, vascular, inmunológico, etc.) que intervienen en la

aparición de componentes específicos del SM. Otros factores como el envejecimiento, un estado proinflamatorio, cambios hormonales, conductas del estilo de vida (sobrepeso, inactividad física, dietas altas en carbohidratos, alcoholismo y tabaquismo) y predisposición genética también pueden contribuir al desarrollo de éste ^{42, 43}.

Aunque los componentes del SM se consideran en conjunto, es muy probable que exista una relación causal entre ellos, es decir que mientras algunos de los componentes pueden ser la causa del síndrome, otros probablemente sean la consecuencia de los primeros, aún más, es posible que exista una secuencia temporal en la aparición de los distintos componentes, según sea la relación causa/efecto entre ellos ⁴⁴.

Actualmente existen varios criterios para definir el SM. La primera definición oficial fue de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1999 ⁴⁵, posteriormente la del *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel* (NCEP-ATPIII) en 2001 ⁴⁶, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina en 2002 ⁴⁷, el *American Association of Clinical Endocrinologists* en 2003 ⁴⁸ y una definición más reciente fue hecha por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) en 2005 ⁴⁹.

Todos estos criterios concuerdan con los componentes intolerancia a la glucosa, obesidad, hipertensión y dislipidemia, sin embargo, difieren en los valores de corte, con lo que los rangos del SM varían de acuerdo a la definición usada ⁵⁰.

En México, la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología recomienda utilizar la definición del NCEP-ATP III para estudios epidemiológicos y de investigación ⁴³. De acuerdo a estos criterios, el diagnóstico se establece cuando al menos tres de los cinco se cumplan (Cuadro II.1.) ⁴⁶.

En este sentido, en América Latina la prevalencia de este síndrome es de 25% (NCEP-ATP III), siendo ligeramente más alta en mujeres (25%) que en hombres (23%). De acuerdo a la edad, es más alta en mayores de 50 años ⁵¹.

En México, la prevalencia del SM fue de 14% (OMS) y 27% (NCEP-ATP III) en 2004 ⁵². En 2006, con resultados del ENSANUT, la prevalencia en mujeres fue de 42% (NCEP-ATP III) y de 53% (IDF) ⁵³. Para 2011 en la ciudad de México se encontró una prevalencia de 67% en mujeres ⁵⁴.

Cuadro II.1. Criterios del 3er Panel del Programa Nacional de Educación en Colesterol, tratamiento de Adultos (NCEP-ATP III).

Criterios de diagnóstico para síndrome metabólico
Obesidad abdominal:
Circunferencia de cintura
<ul style="list-style-type: none"> • Hombres >102 cm • Mujeres >88 cm
Triglicéridos \geq 150 mg/dL
Colesterol HDL
<ul style="list-style-type: none"> • Hombres <40 mg/dL • Mujeres <50 mg/dL
Presión arterial \geq 130/85 mmHg
Glucosa en ayuno \geq 110 mg/dL

En este sentido, las mujeres en la posmenopausia son un grupo de alto riesgo para el desarrollo de SM con un incremento de riesgo hasta en un 60%, lo que hace pensar que este grupo posee características intrínsecas que le confieren una mayor propensión al desarrollo de anormalidades metabólicas ^{41, 55-56}.

Se ha sugerido que hay SM como resultado de la deficiencia de estrógenos en la menopausia, así como factores de riesgo que son más prevalentes en esta etapa (adiposidad abdominal, resistencia a la insulina y dislipidemia) que incrementan el riesgo de padecer enfermedades crónico-degenerativas como la enfermedad cardiovascular ^{41, 57-59}.

Se ha observado que el riesgo de desarrollar este síndrome va en aumento con respecto a la transición menopáusica ⁶⁰, pudiendo presentarse hasta en un 40% en estas mujeres ⁶¹. La prevalencia en mujeres posmenopáusicas en América Latina en 2005 fue de 35% (NCEP-ATP III) ⁶².

II.4. Calidad de vida y menopausia

La calidad de vida es “la percepción individual de la propia posición en la vida dentro del contexto del sistema cultural y de valores en que se vive y en relación con sus objetivos, esperanzas, normas y preocupaciones. Es un concepto de amplio espectro, que incluye de forma compleja la salud física de la persona, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, sus creencias personales y su relación con las características destacadas de su entorno” (OMS,1994) ⁶³.

Más que construir un concepto, la calidad de vida relacionada con la salud se ha centrado en la elaboración de indicadores que midan y evalúen las diferentes formas de enfermar y morir de la población; para ello convoca otras disciplinas que le permitan una mejor comprensión del fenómeno. La multidimensionalidad de la calidad de vida abarca aspectos subjetivos que parten de la percepción que cada persona tiene de su propio estado de salud, independientemente de la discrepancia con el concepto médico que permite la efectividad de un tratamiento, una terapia o un cambio de su estilo de vida ⁶⁴.

En este sentido, existen múltiples instrumentos que se han diseñado para evaluar las dimensiones que integran las mediciones de salud y de calidad de vida. Se deben considerar algunos conceptos básicos al evaluar calidad de vida ya que, siendo un concepto multidimensional, es difícil decidir qué variables deben incluirse y ello depende de la finalidad del estudio ⁶⁵.

La OMS en la década de 1990 comenzó a desarrollar un cuestionario multifacético para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud. Dos instrumentos, el WHOQoL-100 y la versión más corta WHOQoL-BREF, el cual evalúa la percepción de la calidad de vida tomando como indicadores a la salud física, aspectos psicológicos, relaciones sociales y medio ambiente ⁶⁶.

Para valorar la calidad de vida en el climaterio y posmenopausia se deben considerar los fenómenos que ocurren en las áreas física, psicológica, sexual, social y familiar de la mujer. Tradicionalmente, la evaluación de las consecuencias que la menopausia tiene sobre la mujer se ha hecho a partir de escalas clínicas; las cuales han pretendido proporcionar una cuantificación numérica que pueda ser usada para la evaluación de la eficacia de las intervenciones médicas. Existen en la literatura diferentes propuestas como: el *Women's Health Questionnaire* (WHQ), la Escala de Greene, la *Menopausal Symptoms List*, *Menopause Rating Scale* (MRS), la *Utian Menopause Quality of Life Scale* (UMQLS), la *Menopausal Specific Quality of Life* (MEQOL); una versión en lengua castellana del MEQOL, el cuestionario MENCAV, el cuestionario de calidad de vida incluido en el PAIMC y recientemente la Escala Cervantes, entre otros ⁶⁷.

En este sentido, un estudio multicéntrico llevado a cabo en América Latina demostró que la prevalencia de la puntuación moderada a severa en el MRS fue más del 50% en todos los países ⁶⁸.

II.5. Terapia y sintomatología menopáusica

Los avances científicos en endocrinología y farmacología reproductiva ofrecen la posibilidad de prevenir y manejar las consecuencias de la deprivación hormonal ovárica en la menopausia. Diversos esquemas terapéuticos contemporáneos hormonales y no hormonales, han demostrado su efectividad en la prevención y control de síntomas y signos del síndrome climatérico⁶⁹. Se ha observado que los síntomas de la menopausia también pueden ser manejados efectivamente con modificaciones en estilos de vida de la mujer, incluyendo ejercicio, control de peso, dejar de fumar y una dieta saludable, entre otros⁷⁰.

En este sentido, el uso de la terapia hormonal (TH) se ha empleado como tratamiento eficaz de los síntomas climatéricos, su uso debe ser consistente con los objetivos del tratamiento, los beneficios y los riesgos para una mujer individual. Los factores de riesgo están relacionados con los riesgos basales de enfermedad de una mujer, su edad, su edad al momento de la menopausia, la causa de la misma, el tiempo después de la menopausia y la administración previa de cualquier hormona, lo que comprende el tipo, vía de administración, la dosis y las enfermedades que ocurrieron durante el tratamiento⁷¹.

A partir de que en el 2002 el *Women's Health Initiative Observational Study* (WHI) y el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up* (HERS II) lanzaron la advertencia de que la TH era un factor de riesgo para la aparición y desarrollo de una serie de enfermedades cardiovasculares, trombosis, cáncer de mama y ovario, entre otros⁷²⁻⁷⁴, han surgido una gran cantidad de estudios relacionados con el tema, sin embargo, el efecto de la TH aún sigue siendo controversial. En este sentido, la Sociedad Norteamericana sobre la Menopausia (*The North American Menopause Society-NAMS*) publicó en el 2008 un consenso sobre el uso de estrógenos y progestágenos en mujeres posmenopáusicas en el que desmitifica muchas de las aseveraciones sobre los riesgos de la TH que surgieron en el 2002⁷⁵.

Actualmente, en 2012 la NAMS publicó un nuevo consenso el cual apoya el uso de la TH para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia. Se publicó también que los potenciales riesgos absolutos para la administración de la TH son bajos, y que existe suficiente evidencia que demuestra que los tipos de estrógeno y progestágenos, vía de administración y momento de la terapia tienen diferentes efectos benéficos y adversos^{71, 76}.

➤ *Dosis*

La dosis efectiva más baja de estrógenos consistente con las metas de tratamiento, los beneficios y los riesgos para cada mujer debe corresponder con una dosis baja de progestágeno para contrarrestar los eventos adversos de la terapia estrogénica (TE) sistémica sobre el útero. Las dosis más bajas de TE y terapia combinada con estrógenos y progestágenos (TEP) son bien toleradas y pueden tener una razón de riesgo-beneficio más favorable que las dosis estándar. Sin embargo, las dosis más bajas no se han evaluado en estudios a largo plazo que apoyen una razón de riesgo-beneficio más favorable asumida ⁷¹.

La dosis de progestágeno varía con base en el progestágeno que se administre y la dosis de estrógenos (Cuadro II. 2.), existen opciones de dosis para la seguridad endometrial. Habitualmente se inicia con la dosis más baja eficaz: 1.5 mg de medroxiprogesterona (MPA), 0.1 mg de acetato de noretindroma, 0.5 mg de drospirenona y 100 mg de progesterona micronizada (Cuadro II. 3.) ⁷⁶.

Cuadro II. 2. Terminología para la dosificación de diferentes estrógenos en las formulaciones de reemplazo hormonal ⁷⁷.

	Alta	Estándar	Baja	Ultrabaja
Estrógenos equinos conjugados (mg)	1.25/0.9*	0.625	0.3/0.45	
17β-estradiol micronizado (mg)	4.0	2.0	1.0	0.5
Valerato de estradiol (mg)		2.0	1.0	
17β-estradiol transdérmico (µg)	100	50	25	14*

*Solo un producto vía oral (0.9mg de estrógenos equinos conjugados) y un producto transdérmico (14µg de 17β-estradiol) disponibles únicamente en Estados Unidos. 14µg de 17β-estradiol se indican sólo para la prevención de la osteoporosis.

➤ *Indicación de los progestágenos*

La principal indicación de los progestágenos en relación con la menopausia es evitar el aumento en el riesgo de cáncer endometrial por la administración sistémica de la TE. Las mujeres con útero intacto que reciben TE sistémica debe prescribírselas un progestágeno adecuado. Las mujeres posmenopáusicas que no tienen útero generalmente no deben recibir progestágeno con la TE sistémica ⁷¹.

➤ *Vías de administración*

Actualmente no hay una ventaja clara de una vía de administración en comparación con otra para la TE sistémica. Las vías de administración distintas a la oral pueden ofrecer ventajas y desventajas cuando se comparan con la vía oral, pero no se ha demostrado la razón de riesgo-beneficio a largo plazo. Las diferencias estarían relacionadas con el papel del efecto de primer paso del

hígado, las concentraciones alcanzadas de las hormonas en sangre con una vía específica y la actividad biológica de los ingredientes ⁷⁹.

Cuadro II.3. Dosis mínimas de progestágeno requerido para protección endometrial con dosis convencional de estrógenos * ⁷⁸.

	Dosis convencional TEP continua cíclica (diario 12 a 14 días)/mes	Dosis bajas TEP continua- combinada (diario)
Acetato de medroxiprogesterona	5 mg	2.5 mg
Progesterona	200 mg	100 mg
Clormadinona	5 mg	2 mg
Trimegestona	0.250 mg	0.125 mg
Drospirenona	-----	2 mg
Sistema intrauterino levonogestrel		20 µ/día

*Adaptado de *NAMS Position Statement Menopause 2003* y Consejo de grupo que elaboró la Guía de Referencia Rápida.

► Esquemas

Existen múltiples opciones de esquemas de dosificación para seguridad endometrial cuando se agrega un progestágeno a los estrógenos (Cuadro II. 4.). Se recomienda la vigilancia estrecha del endometrio. También hay múltiples opciones de esquemas de dosificación de donde elegir cuando se administra la TE en mujeres con histerectomía; no se cuenta con datos que den una guía sobre cuál es el mejor esquema para todas las mujeres ⁷⁹.

Cuadro II. 4. Terminología que define algunos tipos de esquemas de TEP

<i>Esquema</i>	<i>Estrógenos</i>	<i>Progestágeno</i>
Cíclico	Días 1 al 25	Los últimos 10 a 14 días del ciclo de la TE
Cíclico combinado	Días 1 al 25	Días 1 al 25
Cíclico continuo (continuo-secuencial)	Diario	10 a 14 días cada mes
Cíclico continuo(continuo-secuencial; de ciclo prolongado)	Diario	14 días cada 2 a 6 meses
Combinado-continuo	Diario	Diario
Combinado-intermitente(progestágeno pulsado; continuo pulsado)	Diario	Ciclos repetidos de 3 días si y 3 días no

➤ Riesgos y beneficios de la terapia hormonal ⁸⁰

La Sociedad de Endocrinología en 2010 evaluó los riesgos y beneficios de la TH en la menopausia juzgando el nivel de evidencia con un método validado, el sistema GRADE. Dado que sería de esperarse que las mujeres tomen TH durante aproximadamente cinco años, los cálculos se enmarcaron en ese periodo.

Se presentan las conclusiones en aquellas con mayor probabilidad de permanecer sin cambios a lo largo del tiempo (nivel de evidencia A) y aquellas con probabilidad de permanecer sin cambio, pero con un nivel menor de certidumbre (nivel de evidencia B).

❖ *Conclusiones con un nivel de evidencia A*

Bochornos

- El estrógeno a “dosis-estándar” con o sin un progestágeno disminuye notablemente la frecuencia y la intensidad de los bochornos y dosis menores de estrógeno también son efectivas en muchas mujeres.
- La tibolona (una alternativa hormonal ampliamente disponible en todo el mundo, pero no en Estados Unidos) Alivia los síntomas vasomotores posmenopáusicos.

Sistema urogenital

- Dosis muy bajas de estradiol vaginal alivian los síntomas y la atrofia vaginal.
- El estrógeno administrado por vía vaginal o sistémica reduce los síntomas de la vejiga hiperactiva.
- El estrógeno vaginal reduce la incidencia de infecciones recurrentes de las vías urinarias.
- La tibolona alivia la atrofia urogenital.

Hueso

- El estrógeno con o sin un progestágeno previene la pérdida ósea posmenopáusica temprana y aumenta la masa ósea en la posmenopausia tardía tan efectivo como los bisfosfonatos.
- El estrógeno solo y el estrógeno más un progestágeno previene fracturas vertebrales y de cadera.
- La tibolona reduce significativamente las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis mayores de 60 años.
- El raloxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno, mejora la densidad mineral ósea y reduce las fracturas vertebrales pero no las de cadera.

Cáncer de colon

- La TH con estrógeno más un progestágeno disminuye el riesgo de cáncer de colon.

Mama

- El raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama.
- El estrógeno y el estrógeno más un progestágeno aumentan la densidad mamográfica.
- La tibolona aumenta el riesgo de recurrencia del cáncer de mama.

Función sexual

- Cantidades fisiológicas de testosterona transdérmica incrementa el número de eventos sexualmente satisfactorios autorreportados por mes, así como el deseo, la excitación, la capacidad de respuesta y el orgasmo.
- La DHEA no mejora la función sexual.

Episodios de trombosis venosa

- La TH duplica el riesgo de episodios de trombosis venosa y es multiplicativo con factores de riesgo basales que incluyen la edad, el mayor índice de masa corporal, las trombofilias, la cirugía y la inmovilización.
- El raloxifeno aumenta la incidencia de episodios de trombosis venosa.

Accidente cerebrovascular

- La tibolona aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en las mujeres mayores pero no en las jóvenes.
- La administración de raloxifeno no incrementa los accidentes cerebrovasculares.
- La administración de hormonas no reduce la incidencia de accidentes cerebrovasculares en mujeres mayores con enfermedad vascular preexistente.

Endometrio

- El estrógeno solo sin un progestágeno aumenta el cáncer endometrial.
- La administración continua de estrógeno más un progestágeno no causa cáncer endometrial.
- La tibolona no induce hiperplasia o carcinoma endometrial.

Vesícula biliar

- El estrógeno solo y el estrógeno más un progestágeno aumentan el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar.

Cognición

- La TH iniciada después de los 60 años no mejora la memoria.

❖ *Conclusiones con un nivel de evidencia B*

Metabolismo

- La administración de estrógeno solo y estrógeno más un progestágeno en el WHI se asoció con disminución del riesgo de padecer diabetes tipo 2.
- El inicio de la TH se asocia con menor acumulación de peso, masa grasa o masa grasa central.

Articulaciones

- El estrógeno ejerce un efecto protector contra la osteoartritis.
- El estrógeno solo reduce la tasa total de artroplastia.
- La adición de un progestágeno al estrógeno parece contrarrestar los efectos benéficos del estrógeno en la tasa de artroplastia.

Calidad de vida

- La TH mejora la calidad de vida relacionada con la salud a través de la disminución de los síntomas, mejoría del sueño y, posiblemente, del estado de ánimo.

Función sexual

- La tibolona mejora el bienestar sexual en mujeres posmenopáusicas con libido baja con mayores mejorías en el deseo, la excitación, la satisfacción y la receptividad que las observadas con la terapia transdérmica con estrógeno más progestágeno.

Endometrio

- El estrógeno secuencial más un progestágeno reduce el riesgo de carcinoma endometrial en comparación con el estrógeno, pero no lo hace tan eficazmente como el estrógeno continuo más un progestágeno.
- El estrógeno vaginal a dosis de 7.5 a 25 µg dos veces por semana no estimula el endometrio.
- El raloxifeno reduce la incidencia de carcinoma endometrial.

Menopausia prematura

- Las mujeres con ooforectomía bilateral antes de los 45 años tienen mayor riesgo de efectos negativos en el sistema cardiovascular, el hueso, la cognición, el estado de ánimo y la sexualidad.

Mortalidad general

- La TH se asoció con una reducción de la mortalidad de 40% en mujeres en estudios en los que las participantes tenían una edad media menor a 60 años o estaban dentro de los primeros 10 años después de inicio de la menopausia.

Cardiopatía coronaria

- La ciencia básica, los modelos animales y estudios observacionales apoyan la hipótesis de que la TH puede prevenir la aterosclerosis y reducir los eventos coronarios.

- Los análisis de subgrupos sugieren que la falta de beneficio o el aumento en el riesgo de cardiopatía coronaria observados en el análisis global del WHI fueron resultado de los efectos nocivos de la TH en mujeres mayores que iniciaron la terapia muchos años después del inicio de la menopausia.

Mama

- La administración de estrógeno solo durante menos de cinco años puede reducir el riesgo de cáncer de mama en pacientes que inician el tratamiento muchos años después del inicio de la menopausia.
- La tibolona reduce el riesgo de cáncer de mama.
- Los estrógenos aumentan el riesgo de llegar a padecer cáncer de mama después de más de cinco años de administración, particularmente en mujeres que recientemente iniciaron la menopausia.
- La terapia combinada con estrógeno y progestágeno aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo, lo cual puede ocurrir en los primeros tres a cinco años del inicio y se eleva progresivamente después de ese tiempo.
- Para el subgrupo de mujeres que recibían por primera vez hormonas, estrógeno y un progestágeno, los datos del WHI indican que el riesgo no aumentó después de 5.2 años, particularmente en quienes iniciaron la TH varios años después del inicio de la menopausia.
- El riesgo de cáncer de mama asociado con estrógeno solo y estrógeno más un progestágeno vuelve, aproximadamente, al de las no usuarias en los primeros tres a cinco años a partir de la suspensión.
- Los datos sugieren una rápida disminución en la incidencia del cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, lo cual se asoció temporalmente con la disminución de la administración de la TH después de los primeros informes del WHI en 2002.
- Los estudios de autopsia indican que las mujeres de entre 50 y 80 años tienen una prevalencia de 7% de cáncer de mama no diagnosticado (6% *in situ* y 1% invasivo).

Cáncer colorrectal

- La tibolona se asocia con reducción del cáncer de colon.
- Los cánceres colorrectales diagnosticados en mujeres que están recibiendo estrógeno más un progestágeno en el WHI tendieron a exhibir un mayor porcentaje de diseminación local y metastásica.

Cambios en el estado de ánimo y la cognición

- La terapia con estrógeno iniciada al momento de la menopausia quirúrgica beneficia la memoria verbal en el corto plazo.
- Después de la menopausia, la TH probablemente no tiene un efecto importante en la función cognitiva de la mediana edad.
- La TH iniciada después de los 65 años de edad aumenta el riesgo de demencia.

Accidente cerebrovascular

- La dosis oral estándar de TH puede incrementar alrededor de un tercio el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres posmenopáusicas sanas en general.

Cáncer de ovario

- La terapia a largo plazo con estrógeno solo se asocia con un pequeño riesgo de cáncer de ovario.

La terapia hormonal ha sido empleada para disminuir la sintomatología de la posmenopausia, sin embargo, los resultados respecto al efecto sobre calidad de vida no son consistentes, más aún no hay evidencia acerca del efecto de la TH sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, lo cual es motivo de esta investigación.

II.6. Evidencia del efecto de la terapia hormonal estrogénica sobre el estrés oxidativo y calidad de vida.

Finalmente se presenta la evidencia que existe respecto al efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo; sin embargo es importante mencionar que no hay ninguno en pacientes posmenopáusicas con síndrome metabólico.

Método de búsqueda PUBMED: *Hormone therapy and menopause and oxidative stress* 95 artículos; Con SM 4 artículos, ninguno adecuado. Se eliminaron los estudios transversales, los que no tenían diseño de estudio y los que no tenían periodo de seguimiento (Cuadro II. 5).

Cuadro II.5. Evidencia del efecto antioxidante de la TH estrogénica.

Autor	País	Población	Diseño	Seguimiento	Terapia Hormonal	Marcador de EO	Resultados
Kim H, 2011 ⁸¹	Corea	102 pos	Ensayo clínico	3 meses	Terapia hormonal	8-OHdG en orina y sangre por HPLC	TH redujo el 8-OHdG en sangre.
Gökkusu C, 2010 ⁸²	Turquía	50 pos	Ensayo clínico	12 meses	2 mg de valerato de E2+1 mg de acetato de ciproterona	MDA, t-SH ácidos grasos GST, SOD	Algunos ácidos grasos disminuyeron. MDA, GST y SOD fueron más bajos después del tratamiento. El t-SH fue más alto después del tratamiento. Los resultados indican que la TH afecta en balance oxidante-antioxidante en las mujeres posmenopáusicas.
Hermenegildo C, 2008 ⁸³	España	61 pos	Ensayo clínico	4 semanas	TH oral (2mg/día) TH trans (50µg/día) + Progesterona oral (300mg/día) o MPA (5mg/día)	F2 alpha-isoprostanos	Sólo la TH transdérmica disminuyó los niveles de isoprostanos sólo o en combinación con MPA. Efecto benéfico del E2 en el EO.
Maffei, 2006 ⁸⁴	Italia	15 pos	Ensayo clínico	12 meses	TH oral: Didrogesterona (10mg/día, 12 días/mes) TH trans: (2mg/día de E2 micronizado ó 1.5 mg/día de E2 en gel)	8 isoprostano (8-epi PGF2alpha)	Los niveles de (8-epi PGF2alpha) no cambiaron. No hay relación entre TH y el EO.

Autor	País	Población	Diseño	Seguimiento	Terapia Hormonal	Marcador de EO	Resultados
Bednarek Tupikowska G, 2006 ⁸⁵	Polonia	80 pos	Ensayo clínico	4 meses	TH trans: estradiol TH oral: E2+MPA	Lipoperóxidos (LPO) SOD, GPx, CAT GSH , selenio	Los LPO disminuyeron después de la terapia oral y transdérmica. GPx y GSH incrementaron después de ambas terapias. La CAT disminuyó con ambas terapias. La administración de estrógenos a las mujeres posmenopáusicas disminuyó el EO e incrementó la potencia antioxidante celular.
Topcuoglu A, 2005 ⁸⁶	Turquía	45 pos; 30 pre	Ensayo clínico	6 meses	25 pos: 0.625 mg E2 conjugados/día+1 mg MPA/10días 20 pos: E2 2mg/día+5 mg noretisterona/10 días	MDA LDL oxidada (ox LDL) Paraoxonasa 1 (PON1)	Después de 6 meses MDA y oxLDL disminuyeron en el grupo con TH. La actividad de la PON 1 incrementó. La TH puede ser efectiva en el EO y en el metabolismo de las lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas aparentemente sanas.
Bednarek Tupikowska G, 2005 ⁸⁷	Polonia	80 pos; 40 pre	Ensayo clínico	4 meses	E2 transdérmico E2 + MPA	Homocisteína (Hcy) Lipoperóxidos	El tratamiento con E2 sólo o combinado con MPA disminuyó los LPO y la (Hcy) La TH inhibe la generación de RL aumentando el potencial antioxidante.
Rontu R, 2004 ⁸⁸	Finlandia	30 pos	Cohorte	10.5 ±3.2 años 11.3±3.6 años	2mg/día de valerato E2 + 0.25mg/día de levonogestrel (10 días)	Oxidación de LDL 8-iso-PGF _{2α} orina	El E2 y el E2+levonogestrel no disminuyeron la oxidación del LDL, no hubo cambio sobre el 8-iso-PGF _{2α} orina.
Radowicki S, 2003 ⁸⁹	Polonia	14 pos	Ensayo clínico	3 meses	TH oral TH trans	Cu/Zn SOD	Después de 3 meses de tratamiento, la actividad de ésta enzima fue más alta en los grupos con TH.
Kawano H, 2003 ⁹⁰	Japón	24pos	Ensayo clínico	3 meses	TH E2 transdérmico TH E2 conjugados	Tioredoxina	La tioredoxina disminuyó en los grupos.
Ke RW, 2003 ⁹¹	Memphis Tennessee	27 pos	Antes y después	6 semanas	E2+ progestina	Óxido nítrico NO 8 isoprostano (8-epi PGF _{2α})	Los niveles de 8 isoprostano (8-epi PGF _{2α}) disminuyeron después de las seis semanas de TH. El NO aumentó después de las seis semanas.

Autor	País	Población	Diseño	Seguimiento	Terapia Hormonal	Marcador de EO	Resultados
Telci A, 2002 ⁹²	Turquía	25 pos	Ensayo clínico	6 meses	0.625 mg E2+ 2.5 MPA No TH	Proteína carbonilada (PCO); Nitrosireno (NT) Tiol Total (T-SH) GSH eritrocitario, NO	Después de los 6 meses la PCO y el T-SH disminuyeron. GSH y NO incrementaron. En el NT no hubo cambios. Los E2 tienen efecto protector cardiovascular sugiriendo una interacción entre el efecto antioxidante y el rol preventivo sobre la oxidación de proteínas.
Hermenegildo C, 2001 ⁹³	España	33 pos	Ensayo clínico	2 meses 14 días	1 o 2 mg/día de valerato de E2 por dos meses.	Oxidación LDL Diámetro de partícula LDL	El estradiol tuvo un efecto protector contra la oxidación de LDL. MPA no limitó la acción del E2. Con E2 y MPA se disminuyó el tamaño de partícula de LDL.
Leal M, 2000 ⁹⁴	España	49 pos	Ensayo clínico	4 meses	Parches de estradiol 50µg/día dos veces a la semana+ 5mg/día de MPA por los primeros 12 días de cada mes.	Antioxidantes Totales Grupos sulfhidrilos reducidos liposperóxidos	Las mujeres con bochornos tuvieron una basal baja del estado antioxidante. Baja concentración de grupos sulfhidrilos reducidos y altos LPO comparadas con las que no tenían bochornos. Después de la TH el estado antioxidante y los grupos sulfhidrilos reducidos incrementaron, y los LPO disminuyeron. Los bochornos se asociaron con el EO. La TH disminuyó el EO.

Pos: mujeres posmenopáusicas

Pre: mujeres premenopáusicas

Por otro lado, con respecto al efecto de la terapia hormonal sobre la calidad de vida se han visto inconsistencias sobre si mejora o no este aspecto, cabe mencionar que igualmente no hay estudios enfocados al síndrome metabólico.

Método de búsqueda PUBMED: *Hormone therapy and postmenopause and quality of life* 392 artículos. Se eliminaron los estudios transversales, los que no tenían diseño de estudio y los que no tenían periodo de seguimiento (Cuadro II.6).

Cuadro II.6. Evidencia del efecto de la TH sobre la calidad de vida.

Autor	País	Población	Diseño	Seguimiento	Terapia Hormonal	Medición de Calidad de Vida (CV)	Resultados
Utian W, 2009 ⁹⁵	E.U.	318 pos	Ensayo multicéntrico doble ciego con placebo	12 semanas	Bazedoxifeno/E2 conjugados: BZA 20mg/E2 C 0.45mg, BZA 20mg/E2C 0.625 mg	Parámetros del sueño: <i>Medical Outcomes Study (MOS) Sleep Scale</i> QOL relacionada con la salud (HR-QOL): MENQOL específico de la menopausia, MS-TSQ satisfacción con tratamiento	Las mujeres que tomaron TH mejoraron en los parámetros del sueño, la reducción de los bochornos se asoció a mejoría del sueño. Las posmenopáusicas sintomáticas tratadas con BZA/CE mejoraron significativamente en los parámetros del sueño y en su calidad de vida.
Welton AJ, 2008 ⁹⁶	Inglaterra	3721	Ensayo clínico doble ciego	12 meses	1862 (0.625mg E2 combinado + 2.5/5mg MPA)	<i>Women'S Health Questionnaire (WHQ)</i> QOL: Instrumento europeo de CV (EuroQoL)	Con el WHQ, se observó después de un año mejoría en tres de los nueve componentes: síntomas vasomotores, función sexual. No hubo cambios significativos en la CV evaluada con el EuroQoL.
Veerus P, 2008 ⁹⁷	Estonia	1823	Ensayo clínico	3.6 años	0.625mg E2 combinado + 2.5/5mg MPA	Cuestionario para evaluar 17 síntomas de la menopausia. CV: EQ-5D	TH disminuyó síntomas vasomotores y problemas del sueño. La calidad de vida no depende del uso de la terapia hormonal.

Autor	País	Población	Diseño	Seguimiento	Terapia Hormonal	Medición de Calidad de Vida (CV)	Resultados
Pitkin J, 2007 ⁹⁸	Reino Unido	459	Estudio multicéntrico doble ciego	52 semanas	1 o 2 mg de valerato de E2 + 2.5 o 5mg de MPA	HRQoL: <i>Women'S Health Questionnaire</i> WHQ, cuestionario 15D y una escala visual análoga (VAS)	Mejóro 8 de los 9 dominios del WHQ. La media de la puntuación de 15D mejoró. La puntuación del VAS disminuyó en los bochornos, sudoraciones y problemas del sueño en la primera semana y alivió los síntomas climatéricos hasta la semana 52. La TH asociada con una mejoría en los síntomas vasomotores mejora la calidad de vida.
Adler G, 2005 ⁹⁹	EU	193	Estudio multicéntrico	12 semanas	TH trans: 0.05E2+0.14 de acetato de noretindrona	CV: cuestionario <i>Menopause-Specific Quality of Life</i> (MENQOL)	Disminuyó significativamente los bochornos Mejoró los dolores de cabeza, insomnio, irritación/sequedad vaginal hasta las 12 semanas. La calidad de vida mejoró significativamente con la terapia hormonal transdérmica.

Pos: mujeres posmenopáusicas

Pre: mujeres premenopáusicas

III. JUSTIFICACIÓN

Actualmente, la salud de una persona se evalúa más allá de su capacidad física, ahora se toman en cuenta su contexto social y su salud mental. En la mujer, durante el inicio del envejecimiento a causa de la depleción de estrógenos se presentan cambios físicos, psicológicos y sociales que afectan su bienestar. La TH mejora la sintomatología, sin embargo aún no es claro si mejora la calidad de vida.

Además, al EO, aspecto poco explorado y de gran importancia, se le ha relacionado con múltiples padecimientos agudos y crónicos, siendo uno de los padecimientos frecuentes la presencia de SM. En este sentido, en la posmenopausia posiblemente por la pérdida de estrógenos, el riesgo de tener SM aumenta en un 60%, el cual se ha señalado que favorece la generación de radicales libres, por lo que el EO puede estar aumentando tanto por la pérdida de los estrógenos como por la presencia de SM.

Este estudio nos permitirá conocer si la TH ayudará a mejorar la calidad de vida y el EO en mujeres posmenopáusicas con SM, además de tener un efecto favorable sobre éste, pudiendo corregirlo. Se podrá sustentar el uso de terapias con estrógenos para mejorar el EO, además de la calidad de vida de las mujeres en esta etapa, con el posible control de padecimientos relacionados con el SM.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La menopausia se caracteriza por la depleción de estrógenos; debido a esta deficiencia endócrina se presentan una serie de signos y síntomas negativos en la mujer modificando su calidad de vida. Estos síntomas vasomotores, genitourinarios, alteraciones psicosexuales, alteraciones en el sistema cardiovascular y nervioso central, así como alteraciones metabólicas afectan más a unas mujeres que a otras. En este sentido, las mujeres en la posmenopausia tienen un riesgo elevado de padecer síndrome metabólico, además se ha observado una repercusión negativa en la calidad de vida en posmenopáusicas con síndrome metabólico.

Se ha determinado que muchos componentes del estilo de vida en la era moderna son factores pro-oxidantes y conllevan al síndrome metabólico, que a su vez también es un factor de riesgo para estrés oxidativo. Así mismo, se reconoce que los estrógenos tienen un potente efecto antioxidante, contrarrestando el estrés oxidativo producido por la actividad aeróbica normal y el estilo de vida.

Por otro lado, puesto que la esperanza de vida ha aumentado y la mujer pasa aproximadamente un tercio de su vida en el periodo posmenopáusico; la terapia hormonal ha sido empleada para el control de la sintomatología posmenopáusica, siendo una manera de mejorar la calidad de vida, sin embargo los estudios son controversiales respecto a la mejora de la calidad de vida y más aún, en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

De acuerdo a lo anterior, es posible que las mujeres con síndrome metabólico que reciban terapia hormonal mejoren su su estado oxidativo y calidad de vida, de aquí que se plantee la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico?

V. HIPÓTESIS

Considerando la información científica sobre el efecto antioxidante e impacto positivo sobre la calidad de vida de la terapia hormonal estrogénica, suponemos que la administración de dicho tratamiento durante un año disminuirá el estrés oxidativo y mejorará la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

VI. OBJETIVOS

General.

Evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

Específicos.

- Determinar el estrés oxidativo mediante los marcadores de oxidación: Lipoperóxidos plasmáticos (LPO), actividad de enzimas antioxidantes Superóxido dismutasa (SOD) y Glutación peroxidasa (GPx), así como, Antioxidantes totales (AT) y brecha antioxidante (GAP) en mujeres posmenopáusicas con SM con y sin TH, al inicio del estudio, a los seis y doce meses.
- Evaluar la calidad de vida mediante los instrumentos WHOQol breve en español y Escala de Calificación de Menopausia (MRS) en mujeres posmenopáusicas con SM con y sin TH, al inicio del estudio, a los seis y doce meses.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

VII.1. Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado doble ciego.

VII.2. Población de estudio

Calculo del tamaño de la muestra. Se obtuvo a partir de un estudio previo realizado por nuestro grupo de investigación en donde se observó el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida, se encontró que después de 6 meses de tratamiento la proporción de mujeres posmenopáusicas con lipoperóxidos altos y calidad de vida baja disminuyó un 33% y con el placebo un 5%. Los resultados fueron presentados en el 63° Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. El trabajo se publicó en Ginecología y Obstetricia de México¹⁰⁰.

Cálculo para estudios comparativos:

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \bar{p} \bar{q}}{d^2} \quad \bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2} \quad \bar{q} = 1 - \bar{p} \quad d = p_2 - p_1$$

$$\bar{p} = \frac{0.33 + 0.05}{2} = \frac{0.38}{2} = 0.19$$

$$\bar{q} = 1 - 0.19 = 0.81$$

$$d = 0.33 - 0.05 = 0.28$$

$$n = \frac{2 (1.96 + 0.84)^2 (0.19) (0.81)}{(0.28)^2} = 30.7793$$

$$n = 31 \times 0.20 = 6.2$$

$$n = 31 + 6.2 = 37.2$$

Previendo una posible pérdida durante el seguimiento se aumentó un 20% al tamaño muestral calculado.

VII.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión

- Mujeres posmenopáusicas (40 a 59 años de edad)
- Que presenten SM
- Con útero íntegro
- Con enfermedades crónico-degenerativa controladas, excluyendo el cáncer de cualquier tipo.
- Con residencia en la Cd. de México
- Sin ingesta de suplementos antioxidantes
- Que hayan firmado el consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Hipersensibilidad conocida a los estrógenos o progestágenos
- Tratamiento actual con otros hormonales
- Antecedentes de hepatopatías
- Endometriosis
- Participación simultánea en algún otro estudio
- Pacientes con enfermedades mentales
- Pacientes con antecedentes de cirugía gástrica y problemas de absorción de tubo digestivo
- Pacientes con adicción a drogas o uso crónico de AINES o corticoides
- Antecedentes de enfermedad trombótica
- Pacientes con reporte de infección por Virus del Papiloma Humano
- Patología tumoral uterina o mamaria actual
- Presencia de cualquier cáncer hormono-dependiente
- Depresión patológica
- Que no deseen participar en el proyecto

Criterios de eliminación

- Participantes que abandonen el estudio por cualquier causa
- Participantes que no recojan al menos un mes de tratamiento
- Participantes que presenten reacciones adversas

VII.4. Variables

- ❖ Dependientes:
 - Estrés oxidativo
 - Calidad de vida

- ❖ Independiente:
 - Terapia Hormonal

- ❖ Variables intervinientes:
 - Estilo de vida (factores pro-oxidantes):
 - Tabaquismo
 - Ingesta de alcohol
 - Consumo de cafeína
 - Sedentarismo
 - Insomnio
 - Obesidad
 - Enfermedad: diabetes mellitus, hipertensión.

VII.4.1. Operacionalización de las variables

Variables	Definición	Nivel de medición	Categorías
<i>Dependientes:</i>			
➤ Estrés Oxidativo*	<p>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) ¹.</p> <p>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) ¹⁰¹.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua Lipoperóxidos SOD GPx AT GAP SOD/GPx • Cualitativa nominal Lipoperóxidos SOD GPx AT GAP SOD/GPx • Cualitativa nominal 	<p>μmol/L U/ gHb U/ gHb μmol/L μmol/L</p> <p>Lipoperóxidos altos ≥ 0.320 μmol/L SOD baja ≤ 1.18 U/gHb GPx baja ≤ 50.1 U/gHb AT bajos ≤ 1030 μmol/L GAP ≤ 696 μmol/L SOD/GPx ≥ 0.023</p> <p>Puntos obtenidos en la sumatoria de los riesgos de LPO, SOD, GPx, AT, GAP y SOD/GPx. (0 – 2 sin EO, 3 – 6 con EO).</p>
➤ Calidad de vida	<p>Percepción individual de la propia posición en la vida dentro del contexto del sistema cultural y de valores en que se vive y en relación con sus objetivos, esperanzas, normas y preocupaciones. Es un concepto de amplio espectro, que incluye de forma compleja la salud física de la persona, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, sus creencias personales y su relación con las características destacadas de su entorno ⁶³.</p> <p>Medido a través del instrumento calidad de vida de la OMS (WHOQoL breve en español) ¹⁰².</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua • Cualitativa nominal Global <p>Dimensión: Física Psicológica Social Medioambiente</p>	<p>Puntos obtenidos</p> <p>Calidad de vida Promedio – mala ≤95 pts</p> <p>≤26 pts ≤22 pts ≤11 pts ≤29 pts</p>

* 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.

VII.4.1. Operacionalización de las variables

Variables	Definición	Nivel de medición	Categorías
<i>Dependiente:</i>			
➤ Calidad de vida	Medido a través de la escala de calificación de menopausia (MRS) ¹⁰³ .	<ul style="list-style-type: none"> • Cuantitativa continua • Cualitativa nominal Total Dimensión: Psicológica Somática Urogenital	Puntos obtenidos Calidad de vida Promedio – mala ≥9 pts ≥4 pts ≥5 pts ≥ 2pts
<i>Independiente:</i>			
➤ Terapia hormonal	Sistema de tratamiento médico, a base de estrógenos y progestágenos el cual puede disminuir el malestar causado por la depleción de estrógenos ^{71, 79} .	<ul style="list-style-type: none"> • Cualitativa nominal 	Con TH Con placebo
<i>Intervinientes:</i>			
➤ 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 ⁹⁻¹⁰ .	<ul style="list-style-type: none"> • Cualitativa nominal 	a) El tabaquismo es positivo por más de 2 años, considerando el número de cigarrillos 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 semana ¹³⁶ . d) Dormir ≤6 h/día. e) Obesidad se considera cuando el IMC ≥ 25 kg/m ²

VII.5. Descripción general del estudio

Se planteó un estudio clínico doble ciego en una población de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico de la ciudad de México, de nivel socioeconómico medio. Se incluyeron en el estudio mujeres posmenopáusicas (FSH >50 mU/mL y estradiol <25 pg/mL) con útero íntegro, diagnosticadas por un médico ginecólogo. Se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se conformaron dos grupos por aleatorización y se les dio seguimiento por un año.

Se invitaron a mujeres de 40 a 59 años a participar en el proyecto. A todas las mujeres interesadas se les citó en la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM para que el grupo de investigación les informara sobre el proyecto. Las que decidieron participar llenaron el cuestionario de datos generales de climaterio (Anexo 1) y el consentimiento informado (Anexo 2); se les explicó que serían citadas en tres ocasiones para la toma de muestra sanguínea, evaluación antropométrica y aplicación de instrumentos, al inicio del estudio, a los seis y doce meses.

La aplicación de los instrumentos constó de los siguientes cuestionarios: estado de salud y polifarmacia (Anexo 3), estilos de vida (para evaluar factores pro-oxidantes) (Anexo 4), WHOQoL breve en español (Anexo 5) y escala de calificación de menopausia [MRS] (Anexo 6) (para evaluar calidad de vida). La aplicación de los instrumentos fue en una sola sesión y por autoaplicación.

A las participantes, 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]) y se les tomaron muestras sanguíneas en tubos al vacío con EDTA y heparina como anticoagulantes y sin anticoagulante, entre 8-9 am. con un ayuno de 8 horas. Se determinó la biometría hemática completa, química sanguínea de 8 elementos: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, HDLc y albúmina, como pruebas de tamizaje clínico. Además de la medición de TP, TTP e INR para verificar tanto el funcionamiento hepático como el estado de coagulabilidad sanguínea. Las tomas de muestra se llevaron a cabo en la Clínica de la FES Zaragoza UNAM. Enfermeras y Químicos Farmacéuticos Biólogos tesistas capacitados, realizaron toma de muestras, medidas antropométricas y apoyaron en el análisis bioquímico-hematológico así como en la entrega de tratamientos.

También se midieron las concentraciones plasmáticas de FSH y estradiol por medio de quimioluminiscencia y RIA respectivamente, para determinar el estado de menopausia. Así mismo se diagnosticó con síndrome metabólico a aquellas

mujeres que cumplieron con tres de los cinco criterios NCEP-ATP III. Se les practicó una mastografía y un papanicolaou al inicio y al final del estudio como control de tratamiento.

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:

$$\text{GAP} = [\text{AT} - ((\text{albúmina} \times 0.151) + (\text{ácido úrico} \times 59.5))]$$

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

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

Al final del manuscrito en anexo, se presenta un diagrama sobre la descripción general del estudio (Anexo 7).

VII.5.1. Intervención

Por un año, a todas las participantes se les entregó mes con mes dos frascos, uno con treinta tabletas de estrógenos conjugados 0.625 mg ó placebo (Frasco 1) y el otro con diez tabletas de medroxiprogesterona 10mg ó placebo (Frasco 2).

El esquema de dosificación es cíclico continuo (continuo-secuencial), el cual consiste en tomar una tableta diaria de estrógenos conjugados por mes y los últimos diez días del respectivo mes tomar una tableta de medroxiprogesterona (0.625 mg/d de estrógenos conjugados+10 mg de medroxiprogesterona/10d cada mes). Para tal efecto, se les explicó a las participantes cómo tomar sus comprimidos y se les entregó un calendario como control de tratamiento, así mismo, se les pidió que cada mes llevaran sus frascos para que las tabletas que no fueron consumidas pudieran ser contadas.

El nombre comercial del medicamento fue SIXDIN (estrógenos conjugados sintéticos) de Laboratorios Senosiain. El laboratorio de Desarrollo Farmacéutico de la casa comercial acondicionó los viales con el tratamiento y el placebo (ambos con las mismas características), asignando una numeración consecutiva aleatoriamente. Ni los investigadores ni las participantes supieron qué tipo de tratamiento era. Al final del estudio el laboratorio proporcionó las claves para poder realizar el análisis, con lo cual garantizamos el doble ciego.

SIXDIN.

Comprimidos

Denominación genérica: Estrógenos conjugados

Forma farmacéutica y formulación:

Cada comprimido contiene estrógenos conjugados (0.625 mg)

Contraindicaciones: Neoplasia mamaria o neoplasias dependientes de estrógenos tromboflebitis o alteraciones tromboembólicas o bien historia de dichas afecciones.

Reacciones secundarias y adversas: Náuseas y vómito, hemorragias vaginales, aumento del tamaño de tumores uterinos benignos, sensación de tensión e hipersensibilidad en las mamas, aumento del tamaño de las mamas, retención hidrosalina, ictericia colestática, dolor de cabeza, depresión metal, mareos, cloasma, erupciones o urticaria.

Vía de administración: Oral

VII.5.2. Aleatorización

Para la aleatorización de las pacientes se hizo un listado conforme fueron ingresando al estudio, sin orden alguno. Posteriormente y de manera consecutiva a las candidatas se les asignó un número de tratamiento, ya que la aleatorización de los tratamientos fue previa.

VII.5.3. Seguimiento

Una vez hecha la invitación, asistieron a las pláticas 230 mujeres, de las cuales 6 fueron excluidas por presentar algún factor de riesgo, 122 no tuvieron síndrome metabólico, 15 no tuvieron interés en participar y 29 tuvieron interés pero expresaron falta de tiempo.

Se tuvieron 58 participantes, 30 en el grupo terapia hormonal y 28 en el grupo placebo. En el grupo de terapia se retiraron en total 12 participantes: en el primer trimestre una descubrió antecedentes de cáncer cervicouterino en las mujeres de su familia, una tuvo problemas familiares y la tercera refirió presentar taquicardia tras comenzar a tomar el medicamento, en el segundo trimestre una expresó desinterés y otra cambió de domicilio, en el tercer trimestre dos expresaron desinterés, en el cuarto trimestre una refirió sangrado endometrial, una cambió de domicilio, una expresó falta de tiempo y con dos participantes se perdió el contacto al no responder llamadas ni asistir más. En el grupo placebo se retiraron 11 participantes: en el primer trimestre a una se le detectó cáncer cervicouterino y otra cambió de domicilio, en el segundo trimestre una expresó desinterés, en el tercero dos expresaron desinterés y una no tener mejoría, y en el cuarto trimestre tres se retiraron por no mejorar y dos sin expresar causa alguna (Figura VII.1.).

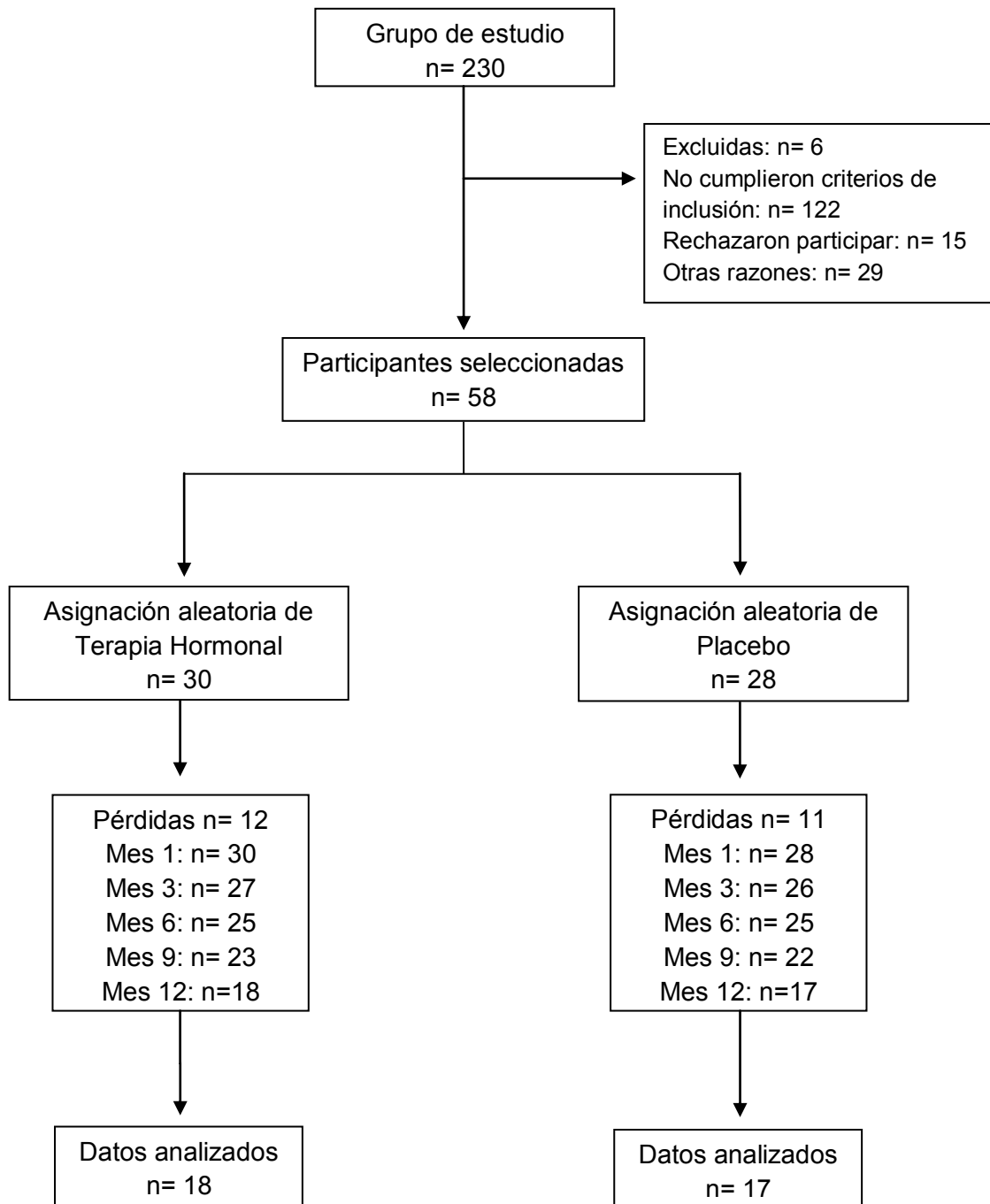


Figura VII.1. Diagrama de seguimiento de las participantes en el ensayo clínico.

VII.6. Técnicas.

VII.6.1. Lipoperoxidación (Método de ácido tiobarbitúrico [TBARS] modificado) ¹⁰⁴

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 destilada, 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

Los tubos tapados se pusieron en un baño de agua a 90°C durante 45 min. Se dejó enfriar y se extrajo con 1.2 mL de n-butanol, se tomaron 500 μL de la fase de butanol y se leyó a 535 y 572 nm.

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

Se colocaron 400 μ L de plasma, 50 μ L de BHT (12.6 mmol/L en etanol) y 400 μ L de ácido orto-fosfórico (0.2 mol/L) en un tubo de 12X75 mm y se mezclaron en vortex durante 10 seg. Se adicionó 50 μ L de TBA (0.11 mol/L en NaOH) y se mezcló en vortex nuevamente. Los tubos tapados se colocaron en un baño de agua a 90°C durante 45 min. Después de ese tiempo, se enfrió en hielo y se extrajo las TBARS con 1.2 mL de n-butanol y 100 μ L de solución saturada de NaCl. Los tubos se centrifugaron a 4789.75 g (5000 rpm) por 2 min. Se tomaron 600 μ L 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 en la gráfica, con la ecuación de la recta.

VII.6.2. 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 de control, los cuáles se trataron igual que los problemas. Se colocaron 20 μ L de agua, estándar, muestra de control o problema en tubos de 12X75 mm identificados, se agregó 1.0 mL del reactivo cromógeno (metahemoglobina, 6.1 μ mol/L; ABTS, 610 μ mol/L), se mezcló bien y se leyó la absorción a 600 nm (A_1). Después, se añadió 200 μ L del sustrato (H_2O_2 , 250 μ mol/L), se mezcló y se cronometró simultáneamente. Se leyó nuevamente la absorción al cabo de 3 min. exactamente (A_2).

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):
$$F = \frac{[\text{Estándar}]}{\Delta B - \Delta E}$$

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

VII.6.3. 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 μL de una muestra de sangre heparinizada durante 10 min. a 3000 rpm, se separó el plasma y se lavaron los eritrocitos con 3 mL de solución salina fisiológica (NaCl 0.9%), centrifugando durante 10 min a 3000 rpm después del lavado. Se repitió esta operación en 3 ocasiones.

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

Se colocó en tubos de 12X75 mm 50 μL de la muestra diluida y 50 μL del estándar S_1 (diluyente) y se agregó 1.7 mL de sustrato mixto de xantina/INT pH 10.2 y se mezcló. Se añadió 250 μL de solución de xantina oxidasa (80 U/L), se mezcló y se leyó la absorción (A_1) a 505 nm al cabo de 30 seg. y se cronometró el tiempo simultáneamente. Se leyó exactamente después de 3 min. de comenzada la reacción (A_2).

Cálculos: El índice de la muestra diluyente (S_1) 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 sustraídos del 100% para obtener el porcentaje de la inhibición:

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

Se realizó una gráfica con los porcentajes de inhibición de los puntos de la curva estándar contra el logaritmo (Log_{10}) 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:

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

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

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

VII.6.4. 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 50 μL de sangre heparinizada con 1.0 mL de solución diluyente, se incubó durante 5 min. y se añadió 1.0 mL de reactivo de Drabkin a doble concentración mezclando. Las muestras deben analizarse en los 20 min. después de la adición del reactivo de Drabkin.

Se colocó en un tubo de ensayo de 12X75 mm 20 μL de la muestra diluida a la cual se le agregaron 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 midió la absorción inicial a 340 nm al cabo de un minuto. Se repitió la medición al cabo de 1 y 2 minutos después de la primera lectura. Se preparó un tubo blanco con 20 μL de agua destilada, 1.0 mL de reactivo y 40 μL de hidroperóxido de cumeno y se hicieron las mismas mediciones. Se restó el valor obtenido para el blanco a la muestra y se obtuvo el promedio de la diferencia de las absorciones/min. (ΔA)

Cálculos:

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

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

VII.6.5. Puntuación de estrés

Se calculó una puntuación de estrés a partir de los valores de corte para cada biomarcador con base en el 90º percentil de un grupo de sujetos jóvenes sanos: lipoperóxidos plasmáticos $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$, SOD $\leq 1.18 \text{ U/g Hb}$, GPx $\leq 50.1 \text{ U/g Hb}$, AT $\leq 1030 \mu\text{mol/L}$, SOD/GPx ≥ 0.023 y brecha antioxidante $\leq 696 \mu\text{mol/L}$. Se asignó un valor de 1 a cada medición por arriba o abajo del valor de corte representando la severidad de la modificación del biomarcador. La puntuación de estrés refleja el dinamismo del proceso al considerar tanto el daño oxidativo como los sistemas antioxidantes enzimáticos y plasmáticos. Tiene un intervalo entre 1 y 6, considerándose como estrés oxidativo si el total es ≥ 3 ¹.

VII.7. Plan de análisis

❖ *Pruebas estadísticas descriptivas*

Los datos se analizaron utilizando, promedio y desviación estándar (DE) para las variables cuantitativas que describieron las características de la población: parámetros bioquímicos (química sanguínea, biometría hemática) y parámetros antropométricos (peso, talla, IMC, cintura, cadera, tensión arterial sistólica y diastólica). Para los factores pro-oxidantes tabaquismo, ingesta de alcohol, actividad física, horas de sueño y obesidad se calcularon frecuencias y porcentajes.

❖ *Pruebas de comparación*

Para las variables cuantitativas se realizó una t-Student y para las cualitativas una ji cuadrada (χ^2), para demostrar que al inicio del estudio entre los grupos no había diferencias significativas en los parámetros bioquímicos, antropométricos y factores pro-oxidantes.

Se realizó una ANOVA de medidas repetidas y prueba de Wilcoxon para conocer si existían cambios en los marcadores de estrés oxidativo (lipoperóxidos, las enzimas superóxido dismutasa-SOD y glutatión peroxidasa-GPx, los antioxidantes totales-AT, la brecha antioxidante-GAP y la razón SOD/GPx) y en la evaluación de calidad de vida (puntuaciones del WHOQoL y el MRS) al inicio, a los seis y doce meses de seguimiento.

Se utilizó ji cuadrada (χ^2) para muestras independientes y prueba de McNemar para muestras dependientes para conocer si existían cambios en las proporciones de los marcadores de estrés oxidativo y calidad de vida como riesgos, al inicio, a los seis y doce meses de seguimiento. Se calculó *t* pareada para comparar niveles de lipoperóxidos y puntos de estrés oxidativo en grupos estratificados por nivel de calidad de vida.

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

VIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS

➤ *Riesgo de la investigación.*

Se considera a este estudio con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17, ya que hubo una intervención con métodos comunes de diagnóstico y el tratamiento fue con un medicamento de uso común autorizado para su venta, empleando indicaciones, dosis y vías de administración establecidas. Esta investigación se apega a las normas éticas, a Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la Declaración de Helsinki, 59ª Asamblea General, octubre 2008. Los eventos adversos se atendieron por el médico especialista ginecólogo certificado por el Consejo correspondiente que participó en el proyecto.

➤ *Beneficios*

La participante con TH recibió como beneficio la mejora de su sintomatología, del estrés oxidativo y del síndrome metabólico. La participante con placebo tuvo el beneficio del seguimiento. No hizo un pago por su participación. Los resultados de este estudio permitirán clarificar la controversia respecto al efecto de la terapia hormonal sobre la calidad de vida en las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, además del efecto sobre el estrés oxidativo el cual está asociado a diversas enfermedades. Si los resultados son favorables serán útiles para sustentar el uso de terapias hormonales para mejorar la calidad de vida en esta población y para padecimientos relacionados con el estrés oxidativo.

➤ *Confidencialidad*

Toda la información obtenida durante el estudio se mantiene confidencial. Únicamente el grupo de investigación autorizado de la Unidad de Investigación en Gerontología de la FES Zaragoza tiene acceso a dicha información para la captura y procesamiento de ésta. Los datos obtenidos se utilizaron sin nombre (se asignó

una clave), en caso de que se publicaran los hallazgos de este estudio no se dará información que pueda revelar la identidad.

➤ *Consentimiento informado*

Se pidió a la participante su firma para el consentimiento informado, con la finalidad de autorizar su participación en el estudio. Se explicaron los procedimientos y objetivos del estudio, así como los riesgos, beneficios y confidencialidad del estudio. El consentimiento se extendió por duplicado, quedando un ejemplar en poder de la participante y otro en poder del investigador. El contenido del consentimiento informado se apega al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud artículos 13 al 27.

➤ *Selección de las potenciales participantes.*

Se reclutaron a las participantes por invitación abierta, se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. La conformación de los grupos fue por aleatorización.

IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Este proyecto es parte de un protocolo mayor, por lo que a este respecta la estudiante de maestría tuvo cierta participación.

Los recursos humanos involucrados, fue la estudiante de maestría que se encargó de conformar la muestra necesaria, así como de orientar a la participante sobre el proyecto, obtener los instrumentos y la carta de consentimiento informado, así mismo vigiló el seguimiento de las participantes. La toma de muestra, los análisis bioquímicos, el procesamiento de las pruebas especiales y las mediciones antropométricas se realizaron con apoyo de tesisas Químicos Farmacéuticos Biólogos y Lic. en Enfermería.

Además, junto con el investigador principal, la estudiante de maestría, participó en la dirección del proyecto, la vigilancia del desarrollo del mismo, la evaluación de la calidad de la información, el análisis de los datos y la realización de los informes correspondientes.

El financiamiento fue por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México a través de su programa PAPIIT con registro IN222213.

Fue factible la realización del proyecto ya la FES Zaragoza cuenta con los espacios y material necesarios para llevar a cabo el estudio, además de la disponibilidad de las participantes.

X. RESULTADOS

X.1. Descripción de la población de estudio

Los parámetros bioquímicos, antropométricos y estilos de vida basales se presentan en el cuadro X.1 observándose que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos terapia hormonal (TH) y placebo ($p>0.05$).

X.2. Marcadores de Estrés oxidativo

Se observa que los niveles de lipoperóxidos (LPO) fueron significativamente diferentes en el tiempo en el grupo de mujeres que tomaron terapia hormonal a los seis (0.315 vs. 0.280 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$) y doce meses (0.315 vs. 0.273 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$); y entre los grupos TH vs. placebo ($p<0.01$) (Cuadro X.2.). En el grupo de TH la proporción de mujeres con LPO altos disminuye a los seis meses de tratamiento (53% vs. 20%, $p<0.05$), no así a los doce meses; en el grupo placebo no se observan diferencias (Cuadro X.3.). Comparando los dos grupos de estudio se observa que tanto a los seis y doce meses, la proporción de mujeres con LPO altos es menor en el grupo que consumió los estrógenos ($p<0.01$) (Cuadro X.3.).

Se observó, aunque no de manera significativa, un aumento en la actividad de la enzima GPx a los seis (63.3 vs. 59.9 U/gHb) y doce meses (63.3 vs. 71.4 U/gHb) y una disminución en la razón SOD/GPx a los seis (0.025 vs. 0.021) y doce meses (0.025 vs. 0.020) (Cuadro X.2.).

Con respecto a la capacidad sérica antioxidante total (AT) y brecha antioxidante (GAP), se observó diferencias en el tiempo en el grupo de terapia hormonal, aumentando la concentración ($p<0.05$), no así en el placebo (Cuadro X.2.). La proporción de mujeres con GAP bajo disminuyó a los seis meses (40% vs. 12%, $p<0.05$) (Cuadro X.3.).

Cuadro X.1. Parámetros bioquímicos, antropométricos y estilos de vida antes del tratamiento.

Parámetros	Terapia Hormonal (n=30)	Placebo (n=28)
Edad	52±3.5	53±3.2
Hemoglobina (g/dL)	14.0±1.75	14.3±1.51
Hematocrito (%)	43±3.96	44±3.71
Leucocitos (cel/mm ³)	6153±1470	6310±1765
Eritrocitos (cel/mm ³)	4.8±0.54	4.9±0.45
CMHG (%)	32.45±1.86	32.54±1.71
<i>Glucosa (mg/dL)</i>	122±64	114±38
Colesterol (mg/dL)	225±55	202±41
<i>Triglicéridos (mg/dL)</i>	221±87	157±51
Ácido úrico (mg/dL)	4.6±1.5	4.6±1.1
Albúmina (g/dL)	4.4±0.3	4.6±0.5
<i>HDL (mg/dL)</i>	49±12	48±10
<i>LDL (mg/dL)</i>	132±45	121±35
Peso (Kg)	69.8±12.9	70.8±13.3
Talla (m)	1.53±0.05	1.53±0.06
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29.78±5	30.41±5
<i>Cintura (cm)</i>	97.2±10.1	99.5±13.0
Cadera (cm)	104.5±9.9	104.6±11.0
Índice cintura – cadera	0.93±0.05	0.95±0.06
<i>Tensión arterial sistólica (mmHg)</i>	126±19	135±23
<i>Tensión arterial diastólica (mmHg)</i>	81±10	87±12
Tabaquismo (≥2 cigarros/día)	3(10%)	1(4%)
Alcoholismo (≥2 copas/día)	2(7%)	1(4%)
Sedentarismo (≤30 min/día)	20(67%)	19(68%)
Sueño (≤6h/día)	14(47%)	7(25%)
IMC (≥25kg/m ²)	26(87%)	24(86%)

Promedio ± desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. CMHG: Concentración de hemoglobina corpuscular media, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, IMC: Índice de masa corporal.

Cuadro X.2. Marcadores de estrés oxidativo y calidad de vida por grupo de estudio basal, seis y doce meses de seguimiento.

Variable	Terapia Hormonal (n=30)			Placebo (n=28)		
	Basal	Seis meses	Doce meses	Basal	Seis meses	Doce meses
LPO ($\mu\text{mol/L}$)	0.315 \pm 0.060	0.280 \pm 0.041 *	0.273 \pm 0.042 *	0.335 \pm 0.065	0.340 \pm 0.060	0.349 \pm 0.094
SOD (U/gHb)	1.3 \pm 0.228	1.2 \pm 0.080	1.3 \pm 0.134	1.2 \pm 0.132	1.2 \pm 0.123	1.2 \pm 0.117
GPx (U/gHb)	63.3 \pm 26	59.9 \pm 13	71.4 \pm 20	56.7 \pm 18	53.7 \pm 8	58.6 \pm 13
AT ($\mu\text{mol/L}$)	995 \pm 270	1163 \pm 204	1105 \pm 287	1171 \pm 267	1063 \pm 204	1106 \pm 251
GAP ($\mu\text{mol/L}$)	700 \pm 293	880 \pm 192	863 \pm 288	899 \pm 259	768 \pm 213	821 \pm 227
SOD/GPx	0.025 \pm 0.010	0.021 \pm 0.005	0.020 \pm 0.008	0.024 \pm 0.010	0.023 \pm 0.005	0.020 \pm 0.004
WHOQoL Global (ptos)	79 \pm 19	91 \pm 17 ‡	90 \pm 17 †	85 \pm 13	88 \pm 13	92 \pm 10
WHOQoL físico (ptos)	21 \pm 6	25 \pm 7 †	25 \pm 6 ‡	23 \pm 5	24 \pm 4	25 \pm 4
WHOQoL psicológico (ptos)	19 \pm 5	22 \pm 4 ‡	21 \pm 4	21 \pm 4	21 \pm 4	22 \pm 3
WHOQoL social (ptos)	10 \pm 3	10 \pm 3	11 \pm 2	10 \pm 2	10 \pm 2	11 \pm 2
WHOQoL medioambiente	23 \pm 6	27 \pm 5 †	27 \pm 5 †	26 \pm 4	25 \pm 5	27 \pm 4
MRS total (ptos)	22 \pm 11	13 \pm 9 †	11 \pm 8 †	21 \pm 10	16 \pm 9 †	16 \pm 8 †
MRS psicológico (ptos)	8 \pm 5	5 \pm 4 †	3 \pm 3 †	7 \pm 4	5 \pm 4 †	5 \pm 4 ‡
MRS somático (ptos)	8 \pm 4	5 \pm 3 †	4 \pm 3 †	8 \pm 4	5 \pm 4 †	6 \pm 4 †
MRS urogenital (ptos)	6 \pm 4	3 \pm 3 †	4 \pm 4 †	6 \pm 3	6 \pm 3	5 \pm 3

Los valores presentados son promedios \pm desviación estándar. ANOVA de medidas repetidas * p <0.01 en el tiempo y entre grupos terapia vs. placebo. Prueba Wilcoxon † p <0.01, ‡ p <0.05 comparación con la medición basal. LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutación peroxidasa, AT: Antioxidantes totales, GAP: Brecha de antioxidantes. WHOQoL: *World Health Organization Quality of Life*, MRS: *Menopause Rating Scale*.

Cuadro X.3. Marcadores de estrés oxidativo y calidad de vida por grupo de estudio basal, seis y doce meses de seguimiento.

Variable	Terapia Hormonal			Placebo		
	Basal (n=30)	Seis meses (n=25)	Doce meses (n=18)	Basal (n=28)	Seis meses (n=25)	Doce meses (n=17)
LPO ($\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$)	16 (53%)	5 (20%)*†	3 (17%)*	17 (61%)	16 (64%)	11 (65%)
SOD ($\leq 1.18 \text{ U/gHb}$)	7 (23%)	8 (32%)	5 (28%)	12 (43%)	13 (52%)	6 (35%)
GPx ($\leq 50.1 \text{ U/gHb}$)	12 (40%)	6 (24%)	1 (6%)	11 (39%)	3 (12%)	2 (12%)
AT ($\leq 1030 \mu\text{mol/L}$)	15 (50%)	9 (36%)	7 (39%)	8 (29%)	14 (56%)	7 (41%)
GAP ($\leq 696 \mu\text{mol/L}$)	12 (40%)	3 (12%) †	5 (28%)	5 (18%)	8 (32%)	4 (24%)
SOD/GPx (≥ 0.023)	18 (60%)	7 (28%)	1 (6%)	14 (50%)	6 (24%)	3 (18%)
WHOQoL Global (≤ 95 ptos)	22 (73%)	14 (56%)*†	11 (61%)	23 (82%)	18 (72%)	11 (65%)
WHOQoL físico (≤ 26 ptos)	23 (77%)	12 (48%)*‡	12 (67%)	20 (71%)	19 (76%)	9 (53%)
WHOQoL psicológico (≤ 22 ptos)	20 (67%)	12 (48%)	12 (67%)	19 (68%)	14 (56%)	8 (47%)
WHOQoL social (≤ 11 ptos)	19 (63%)	17 (68%)	15 (83%)	21 (75%)	18 (72%)	9 (53%)
WHOQoL medioambiente (≤ 29 ptos)	24 (80%)	14 (56%) †	12 (67%)	24 (86%)	19 (76%)	10 (59%)
MRS total (≥ 9 ptos)	26 (87%)	12 (48%)*‡	9 (50%) §	23 (82%)	19 (76%)	13 (77%)
MRS psicológico (≥ 4 ptos)	23 (77%)	11 (44%) ‡	9 (50%) ¶	21 (75%)	16 (64%)	10 (59%)
MRS somático (≥ 5 ptos)	22 (73%)	11 (44%) †	6 (33%) §	20 (71%)	13 (52%)	8 (47%)
MRS urogenital (≥ 2 ptos)	24 (80%)	14 (56%)*	11 (61%)	25 (89%)	23 (92%)	15 (88%)

Los valores presentados son frecuencias y porcentajes de niveles de marcadores de estrés oxidativo y puntajes altos y bajos de calidad de vida. Prueba χ^2 * $p < 0.01$, ** $p < 0.05$ terapia vs placebo. Prueba McNemar † $p < 0.05$ basal vs. seis meses, ‡ $p < 0.01$ basal vs. seis meses, § $p < 0.01$ basal vs. doce meses, ¶ $p < 0.05$ basal vs. doce meses. LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido dismutasa, GPx: Glutatión peroxidasa, AT: Antioxidantes totales, GAP: Brecha de antioxidantes. WHOQoL: *World Health Organization Quality of Life*, MRS: *Menopause Rating Scale*.

X.3. Calidad de vida

Respecto al WHOQoL se observa que la puntuación global de la calidad de vida mejoró en las mujeres que tomaron terapia hormonal a los seis (79 vs. 91, $p<0.05$) y doce meses (79 vs. 90, $p<0.01$); así mismo la dimensión física a los seis (21 vs. 25, $p<0.01$) y doce meses (21 vs. 25, $p<0.05$). La puntuación de la dimensión que evalúa el área psicológica mejoró a los seis meses (19 vs. 22, $p<0.05$) y la que respecta a la percepción del medioambiente mejoró tanto a los seis como a los doce meses (23 vs. 27, $p<0.01$). La puntuación de la calidad de vida global y sus dimensiones no tuvieron diferencias significativas en el grupo de mujeres que consumieron placebo (Cuadro X.2.). Cuando se estratifica por calidad de vida alta y promedio – mala, se observa que la proporción de mujeres con calidad de vida global mala – promedio disminuye significativamente a los seis meses (73% vs. 56%, $p<0.05$) del uso de la terapia estrogénica, así mismo la calidad de vida física (77% vs. 48%, $p<0.01$) y la ambiental (80% vs. 56%, $p<0.05$). Comparando los grupos TH vs. placebo se observa que a los seis meses el porcentaje de mujeres con calidad de vida física promedio – mala es menor en el grupo terapia ($p<0.05$). La proporción de mujeres con calidad de vida global promedio – mala y sus dimensiones no tuvieron diferencias significativas en el grupo placebo (Cuadro X.3.).

Respecto al MRS que evalúa la calidad de vida en función de la sintomatología posmenopáusica, se observa que en la puntuación de la calidad de vida total, en su dimensión psicológica y somática la puntuación disminuye de manera significativa a los seis y doce meses en ambos grupos de estudio. No así en la dimensión que evalúa los síntomas urogenitales, donde disminuye a los seis y doce meses significativamente ($p<0.01$) sólo en las mujeres que consumieron estrógenos (Cuadro X.2.). Sin embargo, al estratificar por calidad de vida alta y promedio – mala, se observan estas diferencias significativas sólo en el grupo de mujeres con TH; la proporción de mujeres con calidad de vida total promedio – mala disminuye significativamente a los seis (87% vs. 48%, $p<0.01$) y doce meses (87% vs. 50%, $p<0.01$), la proporción con calidad de vida psicológica promedio – mala disminuye significativamente a los seis (77% vs. 44%, $p<0.01$) y doce meses (77% vs. 50%, $p<0.05$), la proporción de mujeres con calidad de vida somática promedio – mala, disminuye significativamente a los seis (73% vs. 44%, $p<0.05$) y doce (73% vs. 33%, $p<0.01$) meses. Comparando los grupos TH vs. placebo se observa que a los seis meses el porcentaje de mujeres con calidad de vida total promedio – mala es menor en el grupo terapia ($p<0.05$) y la proporción de mujeres con calidad de vida urogenital promedio – mala es menor en el grupo terapia ($p<0.01$). La proporción de mujeres con calidad de vida total y sus dimensiones promedio – mala no tuvieron diferencias significativas en el grupo que consumió placebo (Cuadro X.3.).

X.4. Estrés oxidativo y calidad de vida

Evaluando la CV con el WHOQoL (Figura X.1.), se observó que en el grupo de mujeres que tomaron la terapia hormonal la proporción con EO y CV promedio – mala disminuyó significativamente a los seis (40% vs. 16%, $p<0.05$) y doce (40% vs. 6%, $p<0.05$) meses de tratamiento, no así en el placebo; así mismo, la proporción de mujeres sin EO y CV alta en el grupo terapia aumentó al año (13% vs 33%). Evaluando la CV con el MRS (Figura X.2.), se observa la misma mejoría en el grupo de mujeres que tomaron estrógenos a los seis (50% vs. 12%, $p<0.05$) y doce (50% vs. 0%, $p<0.05$), así mismo, la proporción de mujeres sin EO y CV alta en el grupo terapia aumentó al año (10% vs 39%).

También se observaron los niveles de LPO comparados con calidad de vida alta vs. promedio – mala con cada uno de los instrumentos. Los niveles de LPO disminuyen de manera significativa a los seis (0.331 vs. 0.275 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$) y doce (0.331 vs. 0.279 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.01$) meses de tratamiento hormonal en aquellas mujeres con CV promedio – mala, en el grupo placebo no se observa disminución; tanto para la CV medida con el WHOQoL (Figura X.3.) y el MRS (Figura X.4.).

Con esta misma estratificación, se compararon los puntos de EO a lo largo del año; observándose con el WHOQoL (Figura X.5.) que los puntos disminuyen considerablemente a los seis (2.7 vs. 1.5, $p<0.05$) y doce (2.7 vs. 1, $p<0.001$) meses de tratamiento hormonal en aquellas mujeres que tuvieron CV promedio – mala, siendo mayor esta significancia al año de seguimiento, con CV alta también disminuyen tanto en la terapia como en el placebo pero no de manera significativa. Con el MRS (Figura X.6.) se observa en el grupo de terapia hormonal aquellas con CV promedio – mala disminución en los puntos de EO a los seis (2.7 vs. 1.3, $p<0.01$) y doce (2.7 vs. 0.8, $p<0.01$) meses de seguimiento, en el placebo no se observan disminuciones.

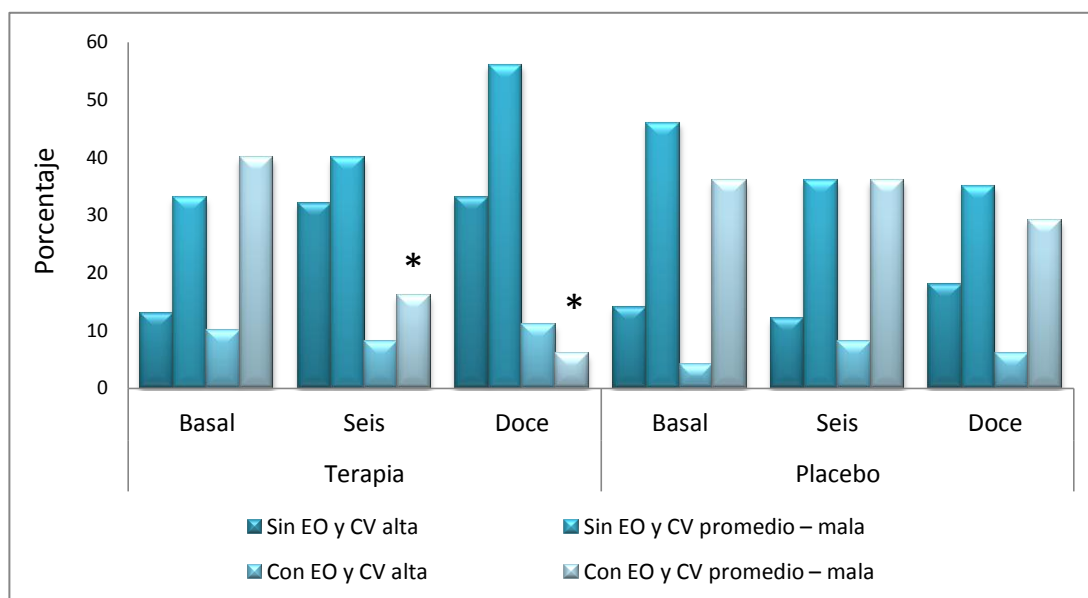


Figura X.1. Proporción de mujeres por grupo de estudio estratificadas por estrés oxidativo (EO) y nivel de calidad de vida (CV) medido con el WHOQoL breve. Basal, seis y doce meses de seguimiento. Prueba McNemar * $p < 0.05$. Basal vs. seis y doce meses.

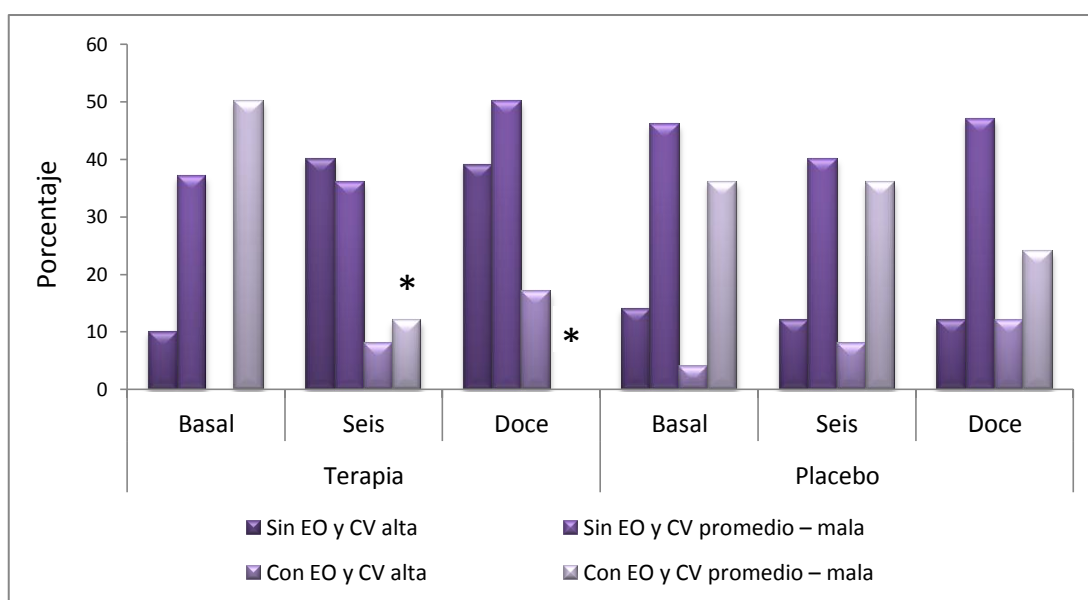


Figura X.2. Proporción de mujeres por grupo de estudio estratificadas por estrés oxidativo (EO) y nivel de calidad de vida (CV) medido con el *Menopause Rating Scale*, Basal, seis y doce meses de seguimiento. Prueba McNemar * $p < 0.05$. Basal vs. seis y doce meses.

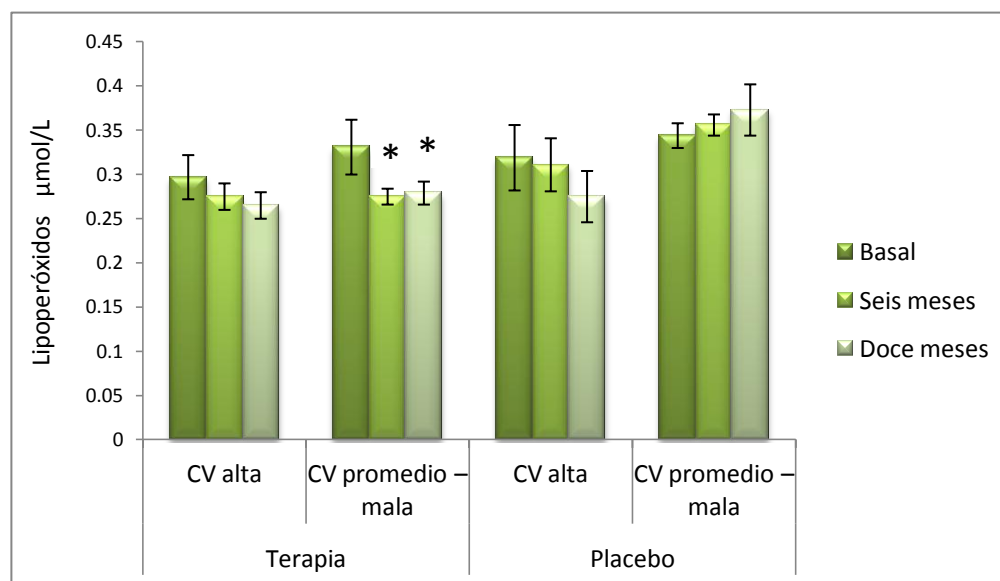


Figura X.3. Media \pm error estándar de los valores de lipoperoxidos de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV) medido con el WHOQoL breve. Basal, seis y doce meses de seguimiento. Prueba T pareada * $p < 0.01$. Basal vs. seis y doce meses.

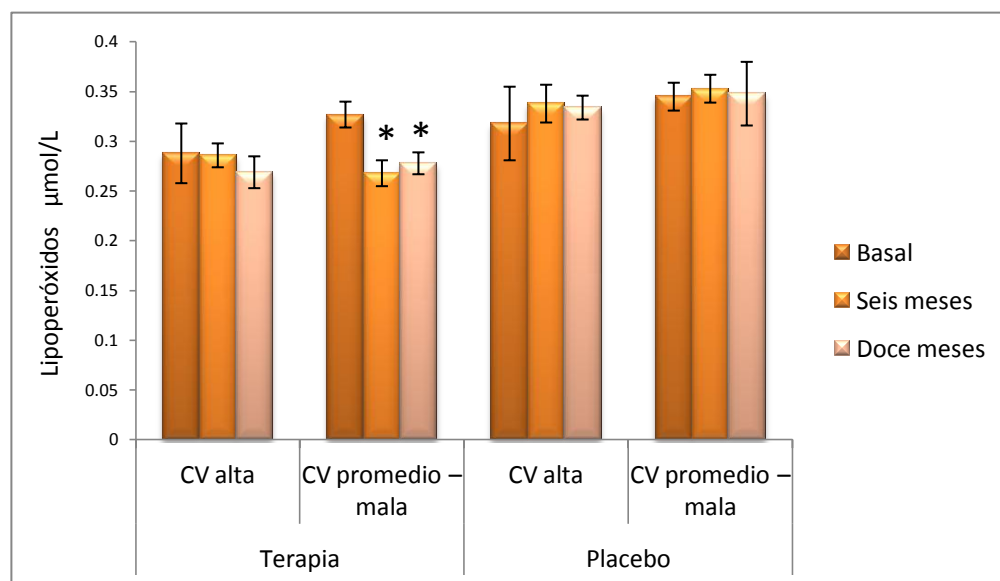


Figura X.4. Media \pm error estándar de los valores de lipoperoxidos de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV) medido con el MRS. Basal, seis y doce meses de seguimiento. Prueba t pareada * $p < 0.01$. Basal vs. seis y doce meses.

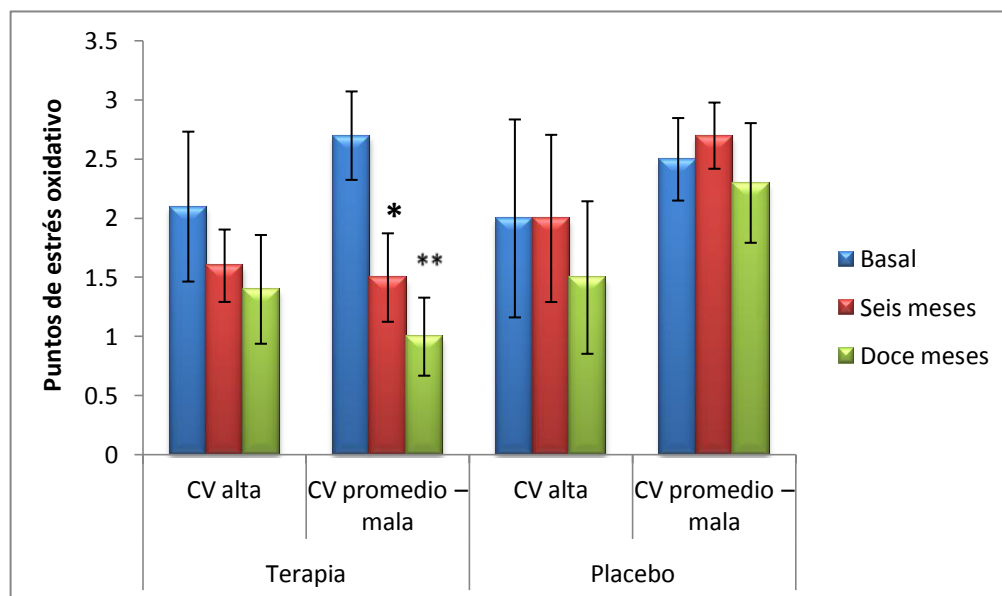


Figura X.5. Media ± error estándar de los puntos de estrés oxidativo de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV), medido con el WHOQoL breve. Basal, seis y doce meses de seguimiento. Prueba t pareada * $p < 0.05$, basal vs. seis; ** $p < 0.001$, basal vs. doce meses.

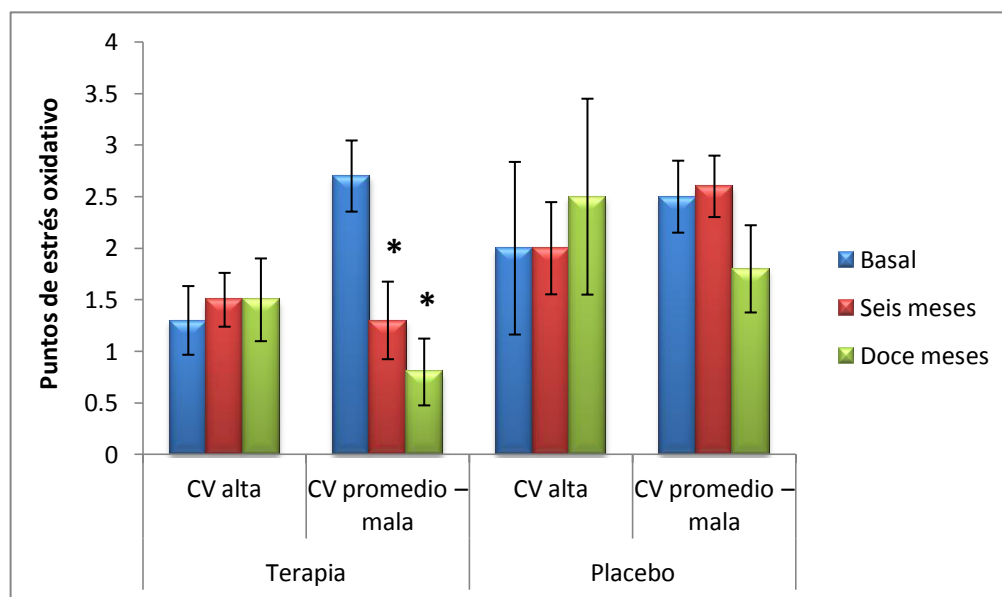


Figura X.6. Media ± error estándar de los puntos de estrés oxidativo de los grupos estratificados por nivel de calidad de vida (CV) medido con el MRS. Basal, seis y doce meses de seguimiento. Prueba t pareada * $p < 0.01$. Basal vs. seis y doce meses.

XI. DISCUSIÓN

La expectativa de vida en la población femenina ha aumentado, siendo la posmenopausia la etapa que coincide con el inicio de envejecimiento, en la cual la privación de estrógenos desencadena cambios físicos y condiciones clínicas que afectan la calidad de vida de las mujeres^{32, 36, 41}. Aunado al proceso de envejecimiento se encuentra el síndrome metabólico, porque los cambios de los esteroides sexuales modifican el metabolismo femenino, provocando un incremento en la prevalencia de este padecimiento, que también puede afectar la calidad de vida^{41, 55-56}.

La terapia hormonal con estrógenos mejora la sintomatología, pero controversialmente no está claro si mejora o no la calidad de vida de la mujer. Por la disminución de los estrógenos, también se desencadenan cambios en el estrés oxidativo a nivel fisiológico, tema poco explorado con relación a la calidad de vida en esta población.

En este sentido, se pretendió evaluar de manera integral el efecto que tiene la administración de estrógenos como terapia de apoyo sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, con el propósito de hacer un análisis más comprensivo sobre la relación de la percepción de la calidad de vida y el estrés oxidativo.

De acuerdo a estudios epidemiológicos, la prevalencia del síndrome metabólico en la mujer posmenopáusica ha ido en aumento, investigaciones recientes respaldan este conocimiento¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, este incremento puede estar influido por la alta prevalencia de anomalías metabólicas que acompañan la obesidad, incluyendo hipertensión, dislipidemia e intolerancia a la glucosa¹⁰⁹, cabe mencionar que el síndrome metabólico es una entidad de riesgo para enfermedades cardiovasculares asociadas a mortalidad^{41, 110}.

XI.1. Marcadores de estrés oxidativo

El síndrome metabólico está asociado a estrés oxidativo (EO)¹¹¹⁻¹¹². Existe evidencia sobre el aumento de EO en mujeres posmenopáusicas^{32, 38-39}, además a la menopausia se le ha considerado factor de riesgo para EO¹¹³.

La medición parcial del estrés oxidativo se ha hecho con marcadores que evalúan el daño a las biomoléculas mediado por radicales libres (RL) o la generación de RL *in vivo*. Al respecto, de todas las biomoléculas que pueden ser atacadas por RL, los lípidos son particularmente los más susceptibles, específicamente los

poliinsaturados que predominantemente se ubican en las membranas celulares. En este sentido, en esta investigación se observó que los lipoperóxidos (LPO) disminuyeron en el grupo que consumió la terapia hormonal, datos que son similares con otras investigaciones a un año⁸² y a menos meses de seguimiento^{85-87, 94, 114}, sin embargo estos estudios clínicos con los que se comparan nuestros hallazgos son en mujeres sin síndrome metabólico. Cabe destacar que hay evidencia que demuestra que los LPO se encuentran más altos en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico¹¹⁵. Esto es posible porque los ácidos grasos poli-insaturados de las membranas celulares son susceptibles al ataque de los radicales libres formando un radical lipídico, que después de un rearrreglo molecular (dieno conjugado), puede reaccionar con el oxígeno para originar el radical peroxilo, éste a su vez reacciona con otros ácidos grasos de la membrana, formando más radicales lipídicos, mientras él mismo se transforma en hidroperóxido; este hidroperóxido puede descomponerse en más radicales como el hidroxilo, expandiendo el daño celular. Por otro lado, los estrógenos tienen carácter lipofílico por lo que tienen la capacidad de insertarse en la membrana; así mismo, debido a su estructura fenólica se ha sugerido que donan un hidrógeno hidroxílico con una mayor potencia al tener la posibilidad de donar desde cualquier carbono del anillo en posición A evitando así la cascada de peroxidación lipídica en la membrana; como resultado de esta donación de hidrógeno puede producirse una forma de estradiol oxidada relativamente estable, sugiriendo así la citoprotección de la célula^{2,116}.

Con relación a los antioxidantes, para valorar los mecanismos intracelulares se utiliza tradicionalmente el seguimiento de la actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT). En este estudio observamos que la actividad de la SOD se mantuvo constante durante los doce meses. En la revisión sistemática de la literatura realizada se observa cierta controversia respecto a la actividad de la SOD en donde se encontró que su actividad es más alta^{89, 117} ó más baja⁸² en mujeres que toman terapia en comparación con las que no toman (estudios en mujeres sin síndrome metabólico). La discrepancia entre los resultados puede ser debida al diseño de estudio, ya que el tiempo de seguimiento es diferente, además de que uno de ellos es transversal¹¹⁷, aunque bioquímicamente la SOD se encarga de dismutar al radical superóxido produciendo peróxido de hidrógeno, el cual es reducido por la GPx¹¹⁸, de ahí que se proponga que esta enzima es más bien reguladora que antioxidante *per se*¹¹⁹ lo que hace que aparentemente se mantenga constante.

Por otro lado, en este estudio se observó que la actividad de la GPx aumentó aunque no de manera significativa en el grupo con terapia hormonal, hallazgos que coinciden con dos investigaciones en donde la terapia se consumió por

cuatro⁸⁵ y doce meses¹²⁰ (estudios en mujeres sin síndrome metabólico). Cabe señalar que los estrógenos interactúan en el proceso de glutatión peroxidasa, por lo que se puede explicar por qué aumenta la actividad de la GPx¹¹⁶, además de que se reconoce que esta enzima es inducible por diferentes mecanismos¹²¹, uno de los cuáles puede ser la terapia estrogénica.

Es conveniente señalar que la interpretación de estos biomarcadores no debe ser de forma aislada, dentro del dinamismo del balance oxidativo, ya que podemos observar individuos con niveles de LPO elevados con una respuesta antioxidante aparentemente eficiente, como lo es en este caso, por lo que se realizó el cálculo de la razón SOD/GPx como un marcador de daño oxidativo, ya que la SOD genera H₂O₂ que debe ser neutralizado por la GPx, además se han propuesto como indicadores de diagnóstico a la razón SOD/GPx y SOD/GPx + CAT¹. Con relación a este biomarcador observamos que la razón SOD/GPx disminuye aunque no de manera significativa dando una mejor protección contra el EO.

Las defensas antioxidantes extracelulares se miden a través de la denominada capacidad sérica antioxidante total (AT), en la cual se considera la acción acumulativa de todos los antioxidantes presentes en el plasma y los fluidos corporales, siendo un parámetro integrado, más que una suma de antioxidantes medidos¹²². En este sentido, los antioxidantes totales aumentaron a los seis meses aunque no de manera significativa en el grupo que consumió los estrógenos, hallazgos que coinciden con un seguimiento de tres meses en mujeres sin síndrome metabólico¹²³.

Se utiliza el término de actividad residual o brecha antioxidante (antioxidant gap) (GAP) como los antioxidantes diferentes de albúmina y ácido úrico no medidos en las técnicas para la determinación de AT¹. En este sentido, se observó que los niveles de GAP aumentaron y la proporción como factor de riesgo disminuyó de manera significativa a los seis meses, resultado que va de acuerdo con el aumento de los antioxidantes totales.

De acuerdo a la propuesta de Sánchez – Rodríguez y cols. (2004)¹ para la medición integral del estrés oxidativo, define cuatro dinámicas del sistema antioxidante. A) Sistema antioxidante eficiente (SAE): la razón SOD/GPx + CAT se encuentra baja con poca generación de [•]OH; el [•]OH pasa al líquido extracelular y es amortiguado por los altos niveles de AT y GAP, con baja producción de LPO y oxidación de ADN. B) Deficiencia antioxidante enzimática (DAEN): la razón SOD/GPx + CAT se encuentra incrementada, generándose altos niveles de H₂O₂ y [•]OH; el [•]OH en el líquido extracelular no es neutralizado por AT y GAP. C) Deficiencia antioxidante exógena (DAEX): la razón SOD/GPx + CAT se encuentra baja con niveles de H₂O₂ y [•]OH normales; los bajos niveles de AT y GAP producen

acumulación de $\cdot\text{OH}$ en el líquido extracelular el cual difunde nuevamente dentro de la célula originando daño oxidativo. D) Deficiencia global del sistema antioxidante (DGSA): la razón SOD/GPx + CAT se encuentra alta con producción de H_2O_2 y $\cdot\text{OH}$ elevada; los bajos niveles de AT y GAP causan acumulación de $\cdot\text{OH}$ que difunde nuevamente dentro de la célula originando oxidación de biomoléculas. En este sentido, se observa en las mujeres que consumieron la terapia hormonal por un año, una mejora en su sistema antioxidante en los dos niveles, por lo que se puede hablar de un sistema antioxidante eficiente (SAE) ya que la razón SOD/GPx disminuye y los niveles de AT y GAP se encuentran aumentados con respecto a la medición basal, y aunque no fue estadísticamente significativo debido al pequeño tamaño de la muestra, nos puede indicar que los estrógenos administrados en el grupo de terapia hormonal tienen capacidad antioxidante.

XI.2. Calidad de vida

La calidad de vida (CV) es un concepto de amplio espectro, que incluye de forma compleja la salud física de la persona, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, sus creencias personales y su relación con las características destacadas de su entorno ^{63, 64}. Su evaluación objetiva es compleja, debido en gran parte a la diferencia de instrumentos utilizados para su medición.

Para evaluar la calidad de vida relacionada con la salud el cuestionario de la OMS (WHOQoL–breve) tiene como indicadores la salud física, aspectos psicológicos, relaciones sociales y medio ambiente ^{66, 102}.

En este sentido con este instrumento se observó, que la puntuación global de la CV mejoró a los seis y doce meses, ya que la proporción de mujeres con CV promedio – mala mejoró a los seis meses en el grupo de terapia hormonal. Evidencia en un estudio a seis meses demuestra mejoría en la CV global y en los cuatro dominios del WHOQoL–breve ¹²⁴, en un estudio a un año con el 15 D ⁹⁸ también se observó mejoría, con el EuroQol se encontró mejoría en síntomas vasomotores, en la función sexual y problemas de sueño más no así en la CV global ^{96, 97}.

Respecto a los dominios del WHOQoL, se observó que la puntuación en la dimensión física mejoró a los seis y doce meses, la proporción de mujeres con CV promedio – mala mejoró a los seis meses en el grupo de terapia hormonal. Hallazgos encontrados en otros estudios, con el WHOQoL ¹²⁴ y con el RAND –36 en donde no se observó mejoría en la CV global pero sí en la dimensión de la función física ¹²⁵. La puntuación de la dimensión psicológica mejoró a los seis

meses. La puntuación y proporción de la percepción del medioambiente mejoró a los seis y la puntuación hasta los doce meses, hallazgos observados con el WHOQoL–breve a seis meses ¹²⁴.

Para la evaluación de la calidad de vida en función de la sintomatología el MRS considera las dimensiones psicológica, somática y urogenital ^{67, 103}.

En este sentido, en este estudio se observó que las puntuaciones del MRS total, sus tres dimensiones y la proporción de mujeres con calidad de vida promedio – mala total, dimensión psicológica y somática disminuyeron significativamente a los seis y doce meses; y la puntuación de los síntomas urogenitales disminuyeron significativamente a los seis y doce meses. Hallazgos que concuerdan con una investigación que encontró que la terapia hormonal está relacionada con una mejoría de alrededor del 30% tanto en la puntuación total de la escala MRS como en la puntuación de sus tres dominios evaluados ¹²⁶, así mismo otro estudio reportó que con la TH se observa una mejoría al estratificar la sintomatología según los grados de severidad ¹²⁷. Evidencia con el instrumento MENQOL, mostró que a seis meses de seguimiento hubo una mejoría en todos sus dominios ¹²⁴ y a tres meses una disminución en la puntuación vasomotora, psicosocial, física, sexual y total ⁹⁵. Con el instrumento WHQ se observó mejoría en síntomas vasomotores, función sexual y problemas de sueño ⁹⁶ y mejoría en ocho de nueve dominios a un año de seguimiento ⁹⁸.

Un hallazgo que resalta en esta investigación es un efecto placebo en la puntuación de la calidad de vida total en el MRS, en la dimensión psicológica y somática a los seis y doce meses. El efecto placebo es el poder de alivio de la sintomatología en diversas condiciones médicas, sugiriéndose mecanismos psicológicos y neurobiológicos que determinan este efecto. Los mecanismos psicológicos incluyen principalmente dos teorías: el condicionamiento y la expectativa, la primera propone que se presentan cambios corporales cuando el sujeto se expone a un estímulo que previamente conoce activando un proceso que da como resultado un cambio; la segunda dice que el cambio sobre los mecanismo corporales ocurre cuando el sujeto tiene altas expectativas de la mejoría. Los mecanismos neurobiológicos se han centrado en respuestas analgésicas por lo que la neurobiología del efecto placebo se considera en general en términos de mecanismos opioides y no opioides ^{128, 129}. En este sentido, para evaluar el verdadero efecto placebo debe ser considerado el grupo completo de participantes en el ensayo clínico de lo contrario la evidencia del efecto no es muy convincente ¹³⁰, factor que se observa en esta investigación puesto que la pérdida de población a los doce meses puede ser debida a que no presentaron mejoría en su bienestar quedándose sólo aquellas mujeres con mejoría en su sintomatología psicológica y somática. Además del tamaño de población, las variables que

dificultan diferenciar y contribuyen al efecto placebo son las expectativas del participante y el investigador, el cumplimiento y participación de los sujetos, la variación de la severidad de la sintomatología, la empatía y tiempo dedicado al participante, entre otros ¹³⁰.

Es importante señalar que las diferencias significativas que se observan en las puntuaciones del WHOQoL a los doce meses se pierden cuando se hace la estratificación por calidad de vida promedio – mala y esto muy probablemente por la pérdida de población al año de seguimiento. En el MRS se siguen observando estas diferencias en las proporciones puesto que el instrumento es específico de la sintomatología.

Los hallazgos arrojados con el MRS que evalúa la percepción de la calidad de vida en el climaterio y posmenopausia concuerdan con la evaluación de la calidad de vida global medida con el instrumento WHOQoL –Brief, abarcando en cierto sentido diferentes dimensiones para hacer una evaluación más compresiva e integral en este grupo de mujeres.

Cabe mencionar que ningún estudio clínico con el que se contrastan estos hallazgos están hechos en poblaciones con síndrome metabólico aunque se ha observado una relación de la calidad de vida con SM en estas mujeres ^{58, 131}, así mismo se ha observado puntuaciones altas en el MRS total y en la dimensión somática en mujeres con síndrome metabólico ¹³².

XI.3. Estrés oxidativo y calidad de vida

La medición e interpretación del estado oxidativo debe ser de forma dinámica, para su mejor entendimiento y utilidad clínica. Se han hecho diferentes propuestas para valorar el estrés oxidativo de un individuo, Sánchez – Rodríguez y cols. proponen tres niveles de EO: leve, moderado y severo por medio de la suma de puntos de los seis marcadores de EO antes mencionados ¹³³.

En este sentido, al estratificar a las mujeres con y sin EO y por calidad de vida alta y promedio – mala tanto con el WHOQoL y MRS se observó una disminución de la proporción a los seis y doce meses de aquellas mujeres con EO y CV promedio – mala, percatándonos de que además de mejorar la calidad de vida disminuye el estrés oxidativo en con el uso de estrógenos. En este sentido, se reconoce que la terapia estrogénica mejora la sintomatología de las mujeres en tratamiento ^{95–96, 99} y con ello su calidad de vida y que éste también mejora el estrés oxidativo, como lo describimos anteriormente, de ahí que al integrar todas las variables se

demuestra un efecto no señalado con anterioridad sobre la presencia de las dos variables simultáneamente.

Así mismo, al considerar los niveles de lipoperóxidos como el marcador de EO más sensible y estratificando por CV, se observó una disminución a los seis y doce meses, hallazgos observados en una investigación previa a seis meses en mujeres sin síndrome metabólico¹⁰⁰. Además, se compararon los puntos de estrés oxidativo, observándose claramente cómo disminuyen de manera significativa en aquellas con CV promedio – mala evaluadas con el WHOQoL y MRS.

La evaluación del estrés oxidativo tanto de forma parcial como integral, muestran su evidente disminución y mejora de calidad de vida reflejada en ambos instrumentos en las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico sometidas a TH. Por lo que es posible que los estrógenos administrados como terapia hormonal estén actuando como antioxidantes de forma eficiente contrarrestando el estrés oxidativo, además de disminuir la sintomatología que afecta a la mujer posmenopáusica con síndrome metabólico modificando de forma positiva la percepción de su calidad de vida. Al respecto, se ha demostrado que la actividad antioxidante de los estrógenos está dada por su estructura fenólica, ya que pueden atrapar a los radicales libres disminuyendo el EO además de incrementar defensas celulares antioxidantes³². La mejora de la calidad de vida o bienestar que percibe la mujer posmenopáusica puede ser explicada por los efectos neuromodulatorios de las neuronas serotoninérgicas, noradrenergicas, gamma aminobutíricas, dopaminérgicas y anticolinérgicas¹³⁴.

Finalmente, es importante señalar que este estudio tiene la limitante del reducido tamaño de muestra, sin embargo, es un ensayo clínico doble ciego en donde se controlaron la mayoría de los posibles sesgos, incluido el que el estrés oxidativo estuviera relacionado con factores pro-oxidantes del estilo de vida y no con el proceso posmenopáusico – síndrome metabólico que era el evento de interés; y que la acción antioxidante sea exclusivamente atribuible a la terapia estrogénica y no a otro tipo de antioxidantes; pero el incremento del tiempo de seguimiento y el aumento en el tamaño de la muestra son alternativas para confirmar los resultados aquí mostrados.

XII. CONCLUSIONES

Hipótesis:

Considerando la información científica sobre el efecto antioxidante e impacto positivo sobre la calidad de vida de la terapia hormonal estrogénica, suponemos que la administración de dicho tratamiento durante un año disminuirá el estrés oxidativo y mejorará la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

Conclusión:

- Los estrógenos como terapia hormonal disminuyeron de manera significativa los niveles de lipoperóxidos y la puntuación de estrés oxidativo con una mejora en el sistema dinámico antioxidante en las mujeres que consumieron la terapia hormonal por un año.
- La escala de calificación de menopausia indican una mejoría en la sintomatología a partir de los seis meses de tratamiento, por lo que mejoró la calidad de vida, corroborado con el instrumento de calidad de vida de la OMS (WHOQoL – Brief). La proporción de mujeres con estrés oxidativo y calidad de vida promedio – mala disminuyó al año.

De ahí que los resultados sugieren que la terapia hormonal con estrógenos mejora el estrés oxidativo y la calidad de vida simultáneamente, en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, dando un aporte más al uso de este tipo de tratamientos.

XIII. PERSPECTIVAS

- Es conveniente aumentar el tamaño de muestra para disminuir las pérdidas en el seguimiento y confirmar nuestros hallazgos.
- Es de utilidad medir otros marcadores de estrés oxidativo para evaluar el estrés oxidativo de manera integral y hacer más estudios utilizando estas propuestas para interpretar de forma confiable el estado oxidativo de los individuos.
- La medición de la calidad de vida debe ser un parámetro incluido en la práctica clínica, nuestros hallazgos justifican la necesidad de tomar en cuenta a los estrógenos como terapia hormonal para mejorar la sintomatología y el estrés oxidativo que está fuertemente relacionado con enfermedades.

XIV. REFERENCIAS

1. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquimia* 2004; 29 (3): 81-90.
2. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquimia* 2000; 25 (1): 3-9.
3. Dröge W, Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
4. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L1005-L1028.
5. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2003.
6. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 7915-7922.
7. León-Pérez D, Larrondo-Muguercia H. Medicina crítica y estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000; 19 (3): 196-198.
8. Møller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact* 1996; 102 (1): 17-36.
9. Guerrero-Montoya LR, León-Salazar A. Estilo de vida y salud: un problema socioeducativo. *Antecedentes. Educere* 2010; 14 (49): 287-295.
10. 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.
11. Kuri-Morales PA, González-Roldán JF, Hoy MJ, Cortés-Ramírez M. Epidemiología del tabaquismo en México. *Salud Pública Mex* 2006; 48 (1): S91-S98.
12. Comisión Nacional contra las Adicciones. Secretaria de Salud. Programa contra el Tabaquismo Actualización 2011-2012.
13. Panda K, Chattopadhyay R, Chattopadhyay DJ, Chatterjee IB. Vitamin C prevents cigarette smoke-induced oxidative damage in vivo. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 115-124.
14. Traber MG, Winkhofer BM, Roob JM, Kroschorsur G, Aigner R, Cross C, Ramakrishnan R, Brigelius-Flohé R. Vitamin E kinetics in smokers and nonsmokers. *Free Radic Biol Med* 2001; 31: 1368-1374.
15. Conde de la Rosa L, Moshage H, Nieto N. Estrés oxidativo hepatocitario y hepatopatía alcohólica. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100 (3): 156-163.
16. Hernández-Triana M. Alteraciones metabólicas en el alcoholismo. *Rev Cub Aliment Nutr* 1996; 10 (1).
17. Basli A, Soulet S, Chaher N, Mérillon JM, Chibane M, Monti JP, Richard T. Wine polyphenols: potential agents in neuroprotection. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 805762.
18. Sun AY, Simonyi A, Sun GY. The "French Paradox" and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radic Biol Med* 2002; 32(4):314-8.
19. Andriantsitohaina R, Auger C, Chataigneau T, Etienne-Selloum N, Li H, Martínez MC, Molecular mechanisms of the cardiovascular protective effects of polyphenols. *Br J Nutr* 2012; 31:1-18.
20. Fernández JM, Da Silva Grigoletto ME, Túnez Fiñana I. Estrés oxidativo inducido por el ejercicio. *Rev Andal Med Deporte* 2009; 2 (1): 19-34
21. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing res Rev* 2008; 7 (1): 34-42.
22. Di Francescomarino S, Sciartilli A, Di Valerio V, Di Baldassarre A, Gallina S. The effect of physical exercise on endothelial function. *Sports Med* 2009; 39(10):797-812.

23. Choi EY, Cho YO. The effects of physical training on antioxidative status under exercise-induced oxidative stress. *Nutr Res Pract* 2007;1(1):14-8.
24. Gómez-Cabrera MC, Domenech E, Viña J. Moderate exercise is an antioxidant: up-regulation of antioxidant genes by training. *Free Radic Biol Med* 2008; 44(2): 126-131.
25. D'Almeida V, Hipólido DC, Lobo LL, de Oliveira AC, Nobrega JN, Tufik S. Melatonin treatment does not prevent decreases in brain glutathione levels induced by sleep deprivation. *Eur J Pharmacol* 2000; 390(3): 299-302.
26. Yin D. Is carbonyl detoxification an important anti-aging process during sleep? *Med Hypotheses* 2000; 54(4):519-22.
27. Reiter RJ. Interactions of the pineal hormone melatonin with oxygen-centered free radicals: a brief review. *Braz J Med Biol Res* 1993; 26(11):1141-55.
28. Escames G, Acuña-Castroviejo D. Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia. *Rev neurol* 2009; 48 (5): 245-254
29. Díaz-Villaseñor A. La obesidad en México. *Este País* 2011; 239: 61-64.
30. Valdecantos MP, Pérez Matute P, Martínez JA. Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta. *Rev Invest Clin* 2009; 61 (2): 127-139.
31. San Martín H, Pastor A. Epidemiología de la vejez ¿Qué edad tendrá usted cuando cumpla 70 años? Madrid, España: Interamericana; 1990: 169-429.
32. Pansini F, Mollica G, Bergamini CM. Management of the menopausal disturbances and oxidative stress. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2063-2073.
33. Northrup C. Menopause. *Prim Care* 1997; 24 (4): 921-948.
34. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-580.
35. Decherneu AH, Nathan L, Goodwin TM. Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos. 9 Ed. México: El Manual Moderno; 2007.
36. Dorantes-Cuéllar AY, Martínez-Sibaja C, Guzmán-Blanco A. Endocrinología clínica. 2nd. Ed. México: El Manual Moderno; 2005.
37. Hernández-Valencia M, Córdova-Pérez N, Basurto L, Saucedo R, Vargas C, Vargas A, et al. Frecuencia de los síntomas del síndrome climatérico. *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78(4): 232-237.
38. 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.
39. 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.
40. Consenso Mexicano sobre el Tratamiento Integral del Síndrome Metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13 (1): 4-30.
41. Carr MC. Menopause and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2404-2411.
42. Grundy SM. Metabolic Syndrome Pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629-636.
43. Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Reza-Albarrán A, Hernández-Jiménez S, Vázquez-Chávez C, Rull JA. El síndrome metabólico. Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, sobre la definición, fisiopatología y diagnóstico. Características del síndrome metabólico en México. *Revista de endocrinología y Nutrición* 2004; 12 (3): 109-122.
44. Gómez-Pérez FJ, Ríos-Torres JM, Aguilar-Salinas CA, Lerman-Garber I, Rull JA. Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico (2ª parte). *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005; 13 (1): 9-23.
45. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.

46. National Heart, Lung and Blood Institute. Cholesterol Education Program. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).
47. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and the alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28:364-376.
48. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus, Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25-26 august 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003; 26: 1297-1303.
49. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. April 14, 2005.
50. Ramírez-Vargas E, Arnaud-Viñas MR, Delisle H. Prevalence of the metabolic syndrome and associated lifestyles in adult males from Oaxaca, México. *Salud Pública Mex* 2007; 49: 94-102.
51. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr* 2011; 14(10): 1702-1713.
52. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Arch Med Res* 2004; 35(1): 76-81.
53. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shamah Levy T, Rauda J, Ávila Burgos L, Villalpando S, Lazcano-Ponce E. Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2010; 52 (1):S11-S18.
54. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Rodríguez-Navarro H, Almaráz-Delgado M, Leaños-Miranda A, Anaya-Gómez F, Borrayo-Sánchez G, Majluf-Cruz A. Prevalence of metabolic syndrome components in an urban Mexican sample: Comparison between two classifications. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 1-8.
55. Chávez-Tapia NC, Almeda-Valdés P, Motola-Kuba D, Sánchez K, Méndez-Sánchez N. Síndrome metabólico. Aspectos fisiopatológicos e importancia epidemiológica. *Médica Sur* 2004; 11 (3): 160-169.
56. Silveira IL, Maranhão TM, Azevedo GD. Metabolic syndrome in postmenopausal women: higher prevalence in the Northeastern Region of Brazil than in other Latin American countries and the influence of obesity and socioeconomic factors. *Climacteric* 2007; 10(5): 438-439.
57. Maturana MA, Irigoyen MC, Spritzer PM. Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62(1): 77-86.
58. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Menopausal symptoms and associated risk factors among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 275(3):161-8.
59. Kaaja RJ metabolic syndrome and the menopause. *Menopause Int* 2008; 14 (1): 21-25.
60. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2008; 168(14): 1568–1575
61. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2008; 60(1): 10-18.
62. Roger M, Castelao Branco C, M. Royer, Blümel E, Chedraui PA, Danckers L. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007; 10:164–170
63. OMS. Envejecimiento activo: un marco político. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37 (S2): 74-105.

64. Cardona D, Agudelo H. Construcción cultural del concepto calidad de vida. *Rev Fac Nal Salud Pública* 2005; 23(1): 79-90.
65. Velarde-Jurado E, Ávila-Figueroa C. Consideraciones metodológicas para evaluar la calidad de vida. *Salud Pública Mex* 2002; 44(5): 448-463.
66. New Zealand WHOQOL Group. [Internet]. 2012 [Citado 23 de septiembre de 2012]. Disponible en: <http://www.whoqol.org.nz/>
67. Urdaneta MJ, Cepeda de V M, Guerra V M, Baabel Z N, Contreras B A. Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75 (1): 17-34.
68. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A. Impaired quality of life among middle aged women: A multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008; 61: 323-329.
69. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica. [Internet].2012. [Citado 11 de mayo de 2012]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/035ssa202.html>
70. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, D Nelson H. Terapias complementarias y alternativas para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Revisión sistemática de la evidencia. *Rev Climaterio* 2009; 12(68): 43-71.
71. Sociedad Norteamericana de Menopausia. Administración de estrógenos y progestágenos a mujeres posmenopáusicas: Consenso de la sociedad Norteamericana de menopausia. *Rev Climaterio* 2010; 13 (75): 93-114.
72. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321-33.
73. Barrett-Connor E, Grady D, Stefanick ML. The rise and fall of menopausal hormone therapy. *Annu Rev Public Health*. 2005; 26: 115-40.
74. Notelovitz M. The biologic and pharmacologic principles of estrogen therapy for symptomatic menopause. *Med Gen Med*. 2006; 8(1): 85. Published online 2006 March 28.
75. Santen RJ, col. Resumen ejecutivo: terapia hormonal posmenopáusica: Declaración científica de la Sociedad de Endocrinología (primera parte). *Rev Climaterio* 2010; 13 (77): 209-240.
76. Schmidt P. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19 (3): 257-271.
77. Birkhäuser MH, col. Actualización de las recomendaciones prácticas para la terapia de reemplazo hormonal en I peri y posmenopausia. *Rev Climaterio* 2008; 12 (67): 5- 52.
78. Guía de Referencia Rápida. Atención del Climaterio y Menopausia. Guía de Práctica clínica. Secretaría de Salud.
79. Sociedad Norteamericana de Menopausia. Administración de estrógenos y progesterona en mujeres posmenopáusicas: Consenso de julio de 2008 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *Rev Climaterio* 2008; 11(65); 223-251.
80. Santen RJ, col. Resumen ejecutivo: terapia hormonal posmenopáusica: Declaración científica de la Sociedad de Endocrinología. *Rev Climaterio* 2010; 13 (77): 203-208.
81. Kim H, Ku SY, Kang JW, Kim H, Kim YD, Kim SH, Choi YM, Kim JG, Moon SY. The 8-hydroxydeoxyguanosine concentrations according to hormone therapy and S326C polymorphism of OGG1 gene in postmenopausal women. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4): 644-647.
82. Gokkusu C, Tata G, Ademoğlu E, Tamer S. The benefits of hormone replacement therapy on plasma and platelet antioxidant status and fatty acid composition in healthy postmenopausal women. *Platelets* 2010; 21(6):439-444.

83. Hermenegildo C, Oviedo PJ, Laguna A, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A. Transdermal estradiol reduces F2alpha-isoprostane levels in postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15(4 Pt 1):714-717.
84. Maffei S, Mercuri A, Prontera C, Zucchelli GC, Vassalle C. Vasoactive biomarkers and oxidative stress in healthy recently postmenopausal women treated with hormone replacement therapy. *Climacteric* 2006; 9(6):452-458.
85. Bednarek-Tupikowska G, Tworowska U, Jedrychowska I, Radońska B, Tupikowski K, Bidzińska-Speichert B, Milewicz A. Effects of oestradiol and oestrogen on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64(4):463-468.
86. Topçuoglu A, Uzun H, Aydın S, Kahraman N, Vehid S, Zeybek G, Topçuoglu D. The effect of hormone replacement therapy on oxidized low density lipoprotein levels and paraoxonase activity in postmenopausal women. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205(1):79-86.
87. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzińska B, Kulczkowska J, Filus A, Milewicz A. The effect of estrogen deficiency, estrogen and estrogen-progestin therapy on total plasma homocysteine and serum lipid peroxide levels in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 2005; 76(9):687-692.
88. Rontu R, Solakivi T, Teisala K, Lehtimäki T, Punnonen R, Jokela H. Impact of long-term hormone replacement therapy on in vivo and in vitro markers of lipid oxidation. *Free Radic Res* 2004; 38(2):129-137.
89. Radowicki S, Jankowska S, Kunicki M. Influence of hormone replacement therapy (oral and transdermal) on activity of erythrocyte Zn/Cu superoxide dismutase (Zn/Cu-SOD) in postmenopausal women. *Ginekol Pol* 2003; 74(4):282-287.
90. Kawano H, Yasue H, Hirai N, Yoshida T, Fukushima H, Miyamoto S, Kojima S, Hokamaki J, Nakamura H, Yodoi J, Ogawa H. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003; 41(8):346-353.
91. Ke RW, Todd Pace D, Ahokas RA. Effect of short-term hormone therapy on oxidative stress and endothelial function in African American and Caucasian postmenopausal women. *Fertil Steril* 2003; 79(5):1118-1122.
92. Telci A, Cakatay U, Akhan SE, Bilgin ME, Turfanda A, Sivas A. Postmenopausal hormone replacement therapy use decreases oxidative protein damage. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54(2):88-93.
93. Hermenegildo C, García-Martínez MC, Tarín JJ, Llácer A, Cano A. The effect of oral hormone replacement therapy on lipoprotein profile, resistance of LDL to oxidation and LDL particle size. *Maturitas* 2001; 38(3):287-295.
94. Leal M, Díaz J, Serrano E, Abellán J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 2000; 95(6 Pt 1):804-809.
95. Utian W, Yu H, Bobula J, Mirkin S, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens and quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 2009; 63(4):329-335.
96. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, Meredith SK, Martin J, Meade TW. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337.
97. Veerus P, Fischer K, Hovi SL, Karro H, Rahu M, Hemminki E. Symptom reporting and quality of life in the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial. *BMC Womens Health* 2008; 8:5.
98. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, Mustonen M, Salminen K, Ylikangas S. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int* 2007; 13(3):116-123.

99. Adler G, Young D, Galant R, Quinn L, Witchger MS, Maki KC. A multicenter, open-label study to evaluate satisfaction and menopausal quality of life in women using transdermal estradiol/norethindrone acetate therapy for the management of menopausal signs and symptoms. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59(4):212-219.
100. Sánchez Rodríguez MA, Zacarías Flores M, Arronte Rosales A, Mendoza Núñez VM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81:11-22.
101. Knight JA. The aging process. En Knight JA. *Free radicals, antioxidants, aging and disease*. Washington: AACC Press; 1999. p. 62.
102. World Health Organization. [Internet]. 2012 [Citado 25 de septiembre de 2012]. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/publications/whoqol/en/
103. Heinemann L, Potthoff P, Schneider H. International versions of the Menopause rating Scale (MRS). *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1 (28).
104. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 251-256.
105. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23: 113 – 127.
106. Mendes KG, Theodoro H, Rodrigues AD, Olinto MT. Prevalence of metabolic syndrome and its components in the menopausal transition: a systematic review. *Cad Saude Publica* 2012; 28 (8): 1423 -1437.
107. Goyal S, Baruah M, Devi R, Jain K. Study on relation of metabolic syndrome with menopause. *Indian J Clin Biochem* 2013; 28(1): 55-60.
108. Chedraui P, San Miguel G, Vintimilla-Sigüenza I, Villacreses D, Romero-Huete L, Domínguez A. The metabolic syndrome and its components in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(6): 563-568.
109. Meirelles RM. Menopause and metabolic syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58 (2): 91-96.
110. Jou-Wei Lin, James L. Caffrey, Man-Huei Chang, and Yu-Sheng Lin. Sex, Menopause, Metabolic Syndrome, and All-Cause and Cause-Specific Mortality Cohort Analysis from the Third National Health and Nutrition Examination. Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4258–4267.
111. Hasel B, Giral P, Nobecourt E, Chantepie S, Bruckert E, Chapman J. Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *J Clin Endocrinol* 2004; 89(10): 4963–4971.
112. Ignazio Grattagliano, Vincenzo O. Palmieri, Piero Portincasa, Antonio Moschetta, Giuseppe Palasciano. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem* 2008; 19(8): 491–504.
113. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012; 19(3): 361-367.
114. Escalante Gómez C, Quesada Mora S. HRT decreases DNA and lipid oxidation in postmenopausal women. *Climacteric* 2013; 16(1): 104-110.
115. Zacarías-Flores M, Sánchez-Rodríguez MA, Correa-Muñoz E, Arronte Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Postmenopausal symptoms severity enhancement oxidative stress in metabolic syndrome women's. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82(12): 796-806.
116. Simpkins James W, Gridley Kelly E, Green Pattie S, inventores; University of Florida research Foundation Inc, titulares. Composiciones para mejorar los efectos citoprotectores de compuestos fenólicos policíclicos mediante la interacción sinérgica con antioxidantes. Patente europea 98903560.5. 2000 Feb 02.

117. Unfer TC, Figueiredo CG, Zanchi MM, Maurer LH, Kemerich DM, Duarte MM, Konopka CK, Emanuelli T. Estrogen plus progestin increase superoxide dismutase and total antioxidant capacity in postmenopausal women. *Climacteric* 2015; 18: 379-388.
118. Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15(6):1583-1606.
119. 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 Gen* 1996; 5: 283-292.
120. Akcay T, Dincer Y, Saygili EI, Seyisoğlu H, Ertunçalp E. Assessment of DNA nucleobase oxidation and antioxidant defense in postmenopausal women under hormone replacement therapy. *Indian J Med Sci* 2010; 64(1): 17-25.
121. Brigelius-Flohé R, Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochim Biophys Acta* 2013;1830(5):3289-3303.
122. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 1106-1114.
123. Darabi M, Ani M, Movahedian A, Zarean E, Panjehpou M, Rabbani M. Effect of hormone replacement therapy on total serum anti-oxidant potential and oxidized LDL/ β 2-glycoprotein I complexes in postmenopausal women. *Endocr J* 2010; 57(12):1029-1034.
124. Bužgová R, Kanioková J. The influence of hormone replacement therapy on the quality of life of women in menopause. *Ceska Gynekol* 2013; 78(5): 420-426.
125. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ, Granek IA, Valanis BG; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348(19): 1839-1854.
126. Dinger J, Zimmermann T, Heinemann LA, Stoehs D. Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4:32.
127. Heinemann LA, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HP. The menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2:67.
128. Damien G, Finnis, Ted J, Kaptchuk, Franklin Miller, Fabrizio Benedetti. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010; 375: 686-695.
129. Howard Brody, MD, PhD Franklin G. Miller, PhD. Lessons From Recent Research About the Placebo Effect—From Art to Science. *JAMA* 2011; 306 (23): 2612 – 2613.
130. E. Ernst. Placebo, deceit and complementary/alternative medicine. *Climacteric* 2007;10(2):85-87.
131. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Quality of life among postmenopausal Ecuadorian women participating in a metabolic syndrome screening program. *Maturitas* 2007; 56(1): 45-53.
132. Lee SW, Jo HH, Kim MR, Kwon DJ, You YO, Kim JH. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285(2): 541-548.
133. Sánchez-Rodríguez MA. Interpretación del estrés oxidativo en humanos. Propuesta de un constructo. En: Mendoza-Núñez VM, Retana-Ugalde R. Estrés oxidativo e inflamación. Medición e interpretación diagnóstica. México: FES Zaragoza, UNAM. 2009.
134. Joffe H, Cohen LS. Estrogen, serotonin, and mood disturbance: where is the therapeutic bridge?. *Biol Psychiatry* 1998; 44(9): 798-811.

XV. ANEXOS

1. Cuestionario de climaterio
2. Carta de Consentimiento informado
3. Cuestionario de Estado de salud y Polifarmacia
4. Cuestionario de Estilos de vida
5. Cuestionario WHOQol Breve en español
6. Escala de calificación de menopausia (MRS)
7. Descripción general del estudio

ANEXO 1
Cuestionario de climaterio



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

Clave:

Cuestionario de climaterio

Nombre: _____ Edad: _____

1. Fecha de última regla: _____
2. ¿Le hicieron cirugía para quitarle la matriz? SI _____ NO _____
3. ¿Le quitaron los ovarios? SI _____ NO _____
4. ¿En que fecha? _____ (aunque sea el año).
5. ¿Ya pasó por la menopausia? SI _____ NO _____
6. ¿A qué edad fue la última vez que tuvo menstruación? _____
7. ¿Toma algún medicamento para la menopausia? SI _____ NO _____
8. Si su respuesta es afirmativa, ¿qué medicamento utiliza?

9. Marque con una cruz la forma de su medicamento:
 Pastillas _____ Pomadas _____ Parches _____ Inyecciones _____
 ¿Otras? _____ ¿cuál? _____
10. Si su respuesta fue negativa. ¿Tomó alguna vez medicamento para la menopausia?
 SI _____ NO _____
11. Si su respuesta es afirmativa, conteste las preguntas 5 y 6.
12. ¿Por cuánto tiempo los ha tomado o los tomó? _____
13. Si no tomó medicamento para la menopausia o dejó de tomarlos, ¿cuál fue la razón?
 Marque con una cruz:
 No tuve síntomas de menopausia _____ Por indicación médica _____
 Porque ya no tengo síntomas _____ Porque son muy caros _____
 Porque no sabía que debía tomarlos _____
 Por temor, ya que dicen que produce cáncer _____
 Otra razón, ¿cuál? (explique)

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

Encuestador: _____

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



ANEXO 2

Carta de Consentimiento informado



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Unidad de investigación en gerontología

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

Efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

La estamos invitando a participar en este estudio de investigación, que se lleva a cabo en la Unidad de investigación en gerontología de la FES Zaragoza UNAM, ya que pensamos que pudiera estar presentando los síntomas de la posmenopausia.

Justificación y objetivo del estudio

La menopausia comúnmente corresponde al último sangrado vaginal normal que ocurre durante el climaterio (cese gradual de la función ovárica) asociándose con algunas molestias tales como bochornos, sudoraciones, cambios del estado de ánimo, problemas de sueño y susceptibilidad a infecciones vaginales, así como alteraciones metabólicas, entre otras. Dichos cambios son consecuencia de la disminución significativa de los estrógenos. Los estrógenos son antioxidantes para el organismo, y proporcionan protección contra enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo; esta protección se pierde durante la menopausia, incrementando el riesgo para distintas enfermedades, dentro de las cuales las cardiovasculares son de importancia y más aún si se tiene síndrome metabólico.

Se conoce que la terapia hormonal mejora muchos de los síntomas de la posmenopausia, así como también puede disminuir el estrés oxidativo.

Por tal motivo, en este estudio se medirá la efectividad antioxidante de los estrógenos y su efecto sobre la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico. *Por favor, lea la información o permita se la lean y haga cualquier pregunta que desee antes de decidir si desea participar o no.*

Procedimiento

Si usted se encuentra en la posmenopausia, tiene síndrome metabólico y desea participar, ocurrirá lo siguiente:

A todas las mujeres, se les realizará una evaluación clínica, la cual incluye pruebas de química sanguínea, hematológicas, pruebas hormonales (estrógenos y FSH) y pruebas para evaluar el estrés oxidativo. También se realizarán pruebas antropométricas (peso, talla, medición de su cintura y cadera), le tomaremos la presión arterial y se le aplicarán unos cuestionarios respecto a su posmenopausia y sobre aspectos cotidianos de su vida diaria para ver su estado de salud y calidad de vida.

- *Las mujeres que decidan participar: a la mitad (50 personas) se les brindará un tratamiento de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA), por vía oral durante 1 año, el tratamiento es comercial ya utilizado por las mujeres en esta etapa; a la otra mitad (50 personas) de las participantes se les proporcionará un placebo. Todo el tratamiento estará bajo la supervisión estricta de un ginecólogo certificado. Es importante mencionar que la decisión de a quién darle estrógenos o placebo es al azar, ni las participantes ni los investigadores sabrán a qué grupo quedó asignada cada mujer. Se les practicará una mastografía y un papanicolaou antes de iniciar y al finalizar el tratamiento.*

A todas las participantes les pediremos que asistan a 3 citas. En cada visita se realizará la toma de muestra sanguínea, medidas antropométricas, presión arterial y se aplicarán unos cuestionarios, las citas serán al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses en la clínica de la FES Zaragoza. Le pediremos presentarse en ayuno para tomar la muestra de sangre de uno de sus brazos, alrededor de 20 mililitros, es decir, unas 4 cucharadas de sangre. También le pediremos contestar unos cuestionarios, en contestarlos se tardará unos 50 minutos.

Le entregaremos los resultados de sus estudios de química sanguínea y biometría hemática a la semana de la toma sanguínea. También se les pedirá que cada mes pasen a la clínica a recoger su tratamiento.

Posibles molestias o riesgos

Los procedimientos de la evaluación clínica como la medición de peso, talla, etc. no ocasionan dolor o riesgo alguno. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas, en algunas ocasiones puede causar poco dolor o se puede formar un moretón.

No existe ningún riesgo agregado para su salud para las participantes con tratamiento, si por alguna circunstancia se observa sangrado vaginal anormal o dolor y/o aparición de “bolitas” en mamas, notificar para cita con el ginecólogo y posible suspensión del tratamiento.

Posibles beneficios

Los resultados hematológicos y de química sanguínea pueden ser de utilidad para el conocimiento de su estado de salud. El tratamiento repercutirá en beneficio de su sintomatología posmenopáusica y calidad de vida. No recibirá ningún pago por su participación en el estudio.

Participación o retiro

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por lo que si decide no hacerlo no le afectará en su atención en la Clínica de la FES Zaragoza. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento, notificando a los investigadores.

Confidencialidad

Toda la información obtenida durante el estudio se mantendrá confidencial. Únicamente el grupo de investigación autorizado tendrá acceso a dicha información para la captura y procesamiento de ésta. Los datos obtenidos se utilizarán sin nombre (se asignará una clave), en caso de que se publicaran los hallazgos de este estudio no se dará información que pueda revelar su identidad.

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, se encargará de los gastos que estos generen hasta la resolución de los mismos.

Contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si usted tiene preguntas o dudas sobre el estudio de investigación podrá consultar con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología o puede comunicarse de lunes a viernes con la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez a teléfono 5623-0766 o con la QFB Lizett Castrejón Delgado al número 04455 45 94 22 62.

Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado en qué consiste el estudio, además he leído (o me han leído) el contenido de este formato de consentimiento. Todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma de la participante.

En caso de no saber leer ni escribir,
poner huella digital

Nombre y firma de un familiar (testigo)

Nombre y firma de un testigo

Nombre y firma del investigador principal

Encargado de obtener el consentimiento informado

Se le ha explicado el estudio de investigación a la participante y se le han contestado sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y ha dado su consentimiento para participar en este estudio de investigación.

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

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

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 corrobórelo con el supervisor.
 10. Si en el apartado de ingresos económicos, usted observa que la persona no quiere responder, explíquelo 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?: _____

II. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

12. Fuentes de ingreso económico:

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

13. Ingreso económico familiar mensual:

\$ _____

III. ASPECTOS DE SALUD

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

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

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

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

Medicamento	Indicado para	Dosis	Indicado por	Tiempo de consumo

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

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

SI NO

En caso afirmativo anótelos en los siguientes renglones.

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

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

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

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

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

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

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

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

De día: _____ De noche: _____

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

Número de veces por día	
Número de veces por semana	

OBSERVACIONES: _____

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

ANEXO 5
Cuestionario WHOQoI Breve en español

Calidad de vida de la OMS (instrumento WHOQoL breve en español)

Objetivo: Determinar la percepción de la calidad de vida para establecer programas de intervención que permitan mejorarla.

Características: Es un cuestionario que evalúa la percepción de calidad de vida tomando como indicadores a la salud física, aspectos psicológicos, relaciones sociales y medioambiente.

Estructura: El cuestionario está conformado por 2 apartados que en conjunto suman 26 reactivos en formato likert, con 5 opciones de respuesta y puede ser de autoaplicación.

Tiempo aproximado de aplicación: 20 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 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. 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.
6. 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.
7. Pregúntele, nombre, la edad, anote el sexo y la fecha de aplicación. Proceda a aplicarlo.
8. Dé el tiempo suficiente para responder a cada una de las preguntas.
9. Si nota alguna duda o vacilación en la respuesta, vuelva a plantearla, aclarando los términos no comprendidos, para asegurarse que la respuesta sea la correcta.

-
10. 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

Son 26 preguntas, de las cuales las dos primeras corresponden a calidad de vida en general y percepción del estado de salud en general, con puntuación cada uno de 1 a 5 puntos.

Las preguntas del 3 al 26 corresponden a 4 áreas:

- ❑ Salud Física: 3, 4, 10, 15, 16, 17 y 18. Puntaje total crudo máximo 35, el cual se pondera a una escala de 100 (cuadro I)
- ❑ Aspectos Psicológicos: 5, 6, 7, 11, 19 y 26. Puntaje total crudo máximo 30, el cual se pondera a una escala de 100 (cuadro II).
- ❑ Relaciones Sociales: 20, 21 y 22. Puntaje total crudo máximo 15, el cual se pondera a una escala de 100 (cuadro III).
- ❑ Medioambiente: 8, 9, 12, 13, 14, 23, 24 y 25. Puntaje total crudo máximo 40, el cual se pondera a una escala de 100 (cuadro IV).
- ❑ El puntaje global es de 130 puntos el cual se pondera a una escala de 100 (cuadro V).

Todas las preguntas se califican otorgando un puntaje de 1 a 5. Las preguntas 3, 4 y 26, tienen un puntaje en orden inverso.

Se califica el instrumento para catalogar calidad de vida mala, promedio y buena considerando el puntaje crudo por área y global (cuadro A).

Cuadro A. Clasificación de la calidad de vida considerando el puntaje crudo de las áreas*

Áreas	Preguntas	Calidad de Vida (Puntaje)		
		Mala	Promedio	Alta
Salud física	7	7-16	17-26	27-35
Aspectos Psicológicos	6	6-14	15-22	23-30
Relaciones Sociales	3	3-7	8-11	12-15
Medio ambiente	8	8-18	19-29	30-40
Global	26	26-60	61-95	96-130

* **Fuente:** Phungrassami T, et al. J Med Assoc Thai 2004; 87(12) :1459-1465.

Cuadro I. Puntaje crudo y ponderado del dominio de salud física.

Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)
1	3	8	23	15	43	22	63	29	83
2	6	9	26	16	46	23	66	30	86
3	9	10	29	17	49	24	69	31	89
4	11	11	31	18	51	25	71	32	91
5	14	12	34	19	54	26	74	33	94
6	17	13	37	20	57	27	77	34	97
7	20	14	40	21	60	28	80	35	100

Cuadro II. Puntaje crudo y ponderado del dominio de aspectos psicológicos.

Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)
1	3	7	23	13	43	19	65	25	83
2	7	8	27	14	47	20	67	26	87
3	10	9	30	15	50	21	70	27	90
4	13	10	33	16	53	22	73	28	93
5	16	11	37	17	57	23	77	29	97
6	20	12	40	18	60	24	80	30	100

Cuadro III. Puntaje crudo y ponderado del dominio de relaciones sociales.

Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)
1	7	6	40	11	73
2	13	7	47	12	80
3	20	8	53	13	87
4	27	9	60	14	93
5	33	10	67	15	100

Cuadro IV. Puntaje crudo y ponderado del dominio de medio ambiente.

Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)
1	3	9	23	17	43	25	63	33	83
2	5	10	25	18	45	26	65	34	85
3	7	11	27	19	47	27	67	35	87
4	10	12	30	20	50	28	70	36	90
5	13	13	33	21	53	29	73	37	93
6	15	14	35	22	55	30	75	38	95
7	17	15	37	23	57	31	77	39	97
8	20	16	40	24	60	32	80	40	100

Cuadro V. Puntaje crudo y ponderado de la calidad de vida global.

Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)	Puntaje Crudo	Puntaje Ponderado (%)
1	1	36	28	71	55	106	82
2	2	37	28	72	55	107	82
3	2	38	29	73	56	108	83
4	3	39	30	74	57	109	84
5	4	40	31	75	58	110	85
6	5	41	32	76	58	111	85
7	5	42	32	77	59	112	86
8	6	43	33	78	60	113	87
9	7	44	34	79	61	114	88
10	8	45	35	80	62	115	88
11	8	46	35	81	62	116	89
12	9	47	36	82	63	117	90
13	10	48	37	83	64	118	91
14	11	49	38	84	65	119	92
15	12	50	38	85	65	120	92
16	12	51	39	86	66	121	93
17	13	52	40	87	67	122	94
18	14	53	41	88	68	123	95
19	15	54	42	89	68	124	95
20	15	55	42	90	69	125	96
21	16	56	43	91	70	126	97
22	17	57	44	92	71	127	98
23	18	58	45	93	72	128	98
24	18	59	45	94	72	129	99
25	19	60	46	95	73	130	100
26	20	61	47	96	74		
27	21	62	48	97	75		
28	22	63	48	98	75		
29	22	64	49	99	76		
30	23	65	50	100	77		
31	24	66	51	101	78		
32	25	67	52	102	78		
33	25	68	52	103	79		
34	26	69	53	104	80		
35	27	70	54	105	81		



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA
INSTRUMENTO WHOQoL-BREVE VERSIÓN EN ESPAÑOL¹

Clave:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____

Sexo: _____ Fecha de aplicación: _____

Nivel más alto de estudios (marque con una X)	Ninguno en absoluto	Primaria	Secundaria	Media Superior	Superior
No. de años de escolaridad (anote el número)					

Estado civil (marque con una X)	Soltero	Separado	Casado	Divorciado	Con pareja	Viudo
------------------------------------	---------	----------	--------	------------	------------	-------

¹ Traducción y adaptación: González-Celis, R A L y Sánchez-Sosa, J J (2001). Este trabajo es parte parcial de la Tesis de Doctorado, Facultad de Psicología, UNAM, del primer autor, bajo la dirección del segundo.

Instrucciones: En este cuestionario se le pregunta cómo se siente usted acerca de su calidad de vida, considerando los aspectos de salud física, psicológicos, relaciones sociales y medio ambiente en las **últimas dos semanas**. Si usted no entiende alguna pregunta, aclárela antes de responder, sólo podrá emitir una respuesta para cada una. Marque con una X la opción seleccionada.

Ahora puede comenzar:

1	¿Cómo evaluaría su calidad de vida?	Muy pobre 1	Pobre 2	Ni Pobre Ni Buena 3	Buena 4	Muy buena 5
2	¿Qué tan satisfecho está con su salud?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
3	¿Qué tanto siente que el dolor físico le impide realizar lo que usted necesita hacer?	Nada en lo absoluto 5	Un poco 4	Moderadamente 3	Bastante 2	Completamente 1
4	¿Qué tanto necesita de algún tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	Nada en lo absoluto 5	Un poco 4	Moderadamente 3	Bastante 2	Completamente 1
5	¿Cuánto disfruta usted la vida?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	Bastante 4	Completamente 5
6	¿Hasta dónde siente que su vida tiene un significado (religioso, espiritual o personal)?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	Bastante 4	Completamente 5
7	¿Cuánta capacidad tiene para concentrarse?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	Bastante 4	Completamente 5
8	¿Qué tanta seguridad siente en su vida diaria?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	Bastante 4	Completamente 5

9	¿Qué tan saludable es su medio ambiente físico?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	Bastante 4	Completamente 5
10	¿Cuánta energía tiene para su vida diaria?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
11	¿Qué tanto acepta su apariencia corporal?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
12	¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
13	¿Qué tan disponible está la información que necesita en su vida diaria?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
14	¿Qué tantas oportunidades tiene para participar en actividades recreativas?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
15	¿Qué tan capaz se siente para moverse a su alrededor?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5

16	¿Qué tan satisfecho está con su sueño?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
17	¿Le satisface su habilidad para llevar a cabo sus actividades en la vida diaria?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
18	¿Está satisfecho con su capacidad para trabajar?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
19	¿Se siente satisfecho con su vida?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
20	¿Qué tan satisfecho está con sus relaciones personales?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
21	¿Qué tan satisfecho está con su vida sexual?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
22	¿Cómo se siente con el apoyo que le brindan sus amigos?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
23	¿Qué tan satisfecho está con las condiciones del lugar donde vive?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5

24	¿Qué tan satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios de salud?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
25	¿Qué tan satisfecho está con los medios de transporte que utiliza?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
26	¿Con qué frecuencia ha experimentado sentimientos negativos tales como tristeza, desesperación, ansiedad o depresión?	Nunca 5	Rara vez 4	Con frecuencia 3	Muy seguido 2	Siempre 1

Comentario acerca de la evaluación:

Evaluador (a): _____

Supervisor(a): _____



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * ZARAGOZA*
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

INSTRUMENTO WHOQoL-BREVE VERSIÓN EN ESPAÑOL

FORMATO PARA CALIFICACIÓN

Nombre: _____

REACTIVOS								Puntaje Crudo	Calidad de vida (alta, promedio, baja)	Puntaje Ponderado
SALUD FÍSICA (SF)	3*	4*	10	15	16	17	18			
Anote el puntaje para cada reactivo										
ASPECTOS PSICOLÓGICOS (AP)	5	6	7	11	19	26*				

Anote el puntaje para cada reactivo											
RELACIONES SOCIALES (RS)	20	21	22								
Anote el puntaje para cada reactivo											
MEDIOAMBIENTE (M)	8	9	12	13	14	23	24	25			
Anote el puntaje para cada reactivo											
Puntaje Global (Sume el puntaje obtenido en SF, AP, RS y M, además del puntaje de los reactivos 1 y 2)											

Para obtener los puntajes ponderados ver los cuadros que están incluidos en el apartado de calidad de vida.

ANEXO 6
Escala de calificación de menopausia (MRS)

Escala de calificación de menopausia
(Menopause Rating Scale [MRS])

Objetivo: Determinar la calidad de vida y la severidad de los síntomas de la menopausia

Características: Es un cuestionario de auto-reporte que evalúan tres dimensiones de los síntomas de la menopausia: psicológicos, somato-vegetativos y urogenitales; y que permite valorar la percepción de la severidad de los síntomas.

Estructura: Es un cuestionario conformado por 11 preguntas en formato tipo *likert* con 5 opciones de respuesta, el cual puede ser de autoaplicación.

Tiempo aproximado de aplicación: 10 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 corrobórelo 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. Si nota alguna duda o vacilación en la respuesta, vuelva a plantearla, aclarando los términos no comprendidos, para asegurarse que la respuesta sea la correcta.
 9. 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.
 10. Para la calificación, llenar el formato de puntuación colocando el número registrado en la escala *likert* en el cuadro en blanco, no poner nada en las zonas sombreadas. Sumar los puntos por sub-escala y finalmente, sumar las puntuaciones de las sub-escalas para la puntuación final.

Escala de evaluación

El instrumento está conformado por 11 preguntas con 5 opciones de respuesta, a las cuales se les otorga un puntaje de 0 a 4. La calificación global es de 0 a 44 puntos. La puntuación mínima/máxima varía entre las tres dimensiones dependiendo del número de molestias asignadas a las respectivas dimensiones de los síntomas:

- Síntomas psicológicos: 0 a 16 puntos (4 síntomas: depresión, irritabilidad, ansiedad, agotamiento).
- Síntomas somato-vegetativos: 0 a 16 puntos (4 síntomas: sudoración/bochornos, molestias cardíacas, problemas de sueño, molestias musculares y articulares).
- Síntomas urogenitales: 0 a 12 puntos (3 síntomas: problemas sexuales, molestias urinarias, sequedad vaginal).

La puntuación para cada una de las escalas (sub-escalas) se basa en la suma de los puntos de cada ítem de las respectivas dimensiones, por lo que hay que sumar los puntos colocados en los espacios blancos. La puntuación total es la suma de las puntuaciones de las dimensiones.



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

2009

ESCALA DE CALIFICACIÓN DE MENOPAUSIA
(MENOPAUSE RATING SCALE)

Clave:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha de evaluación: _____

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

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

7. Agotamiento físico y mental (descenso general de su desempeño, falta de concentración, falta de memoria)					
8. Problemas sexuales (cambios en el deseo sexual, en la actividad y la satisfacción)					
9. Problemas de vejiga (dificultad para orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar)					
10. Resequedad vaginal (sensación de resequedad, ardor y problemas durante la relación sexual)					
11. Problemas musculares y en las articulaciones (dolores reumatoides y en las articulaciones)					

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



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

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

FORMATO DE CALIFICACIÓN

Clave:

Nombre: _____

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

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____



ANEXO 7
Descripción general del estudio

Descripción general del estudio

