



**Universidad Nacional Autónoma de
México**
**Facultad de Estudios Superiores
Zaragoza**



**EFFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE
EL ESTRÉS OXIDATIVO ASOCIADO A LA
SEVERIDAD DE LOS BOCHORNOS EN LAS
MUJERES POSTMENOPAUSIA**

Tesis para obtener el título de
Química Farmacéutica Bióloga

Presenta: Paola Montserrat Martínez Rangel

Tutor: Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez

Asesor: Dr. Mariano Zacarías Flores

Noviembre 2017

Ciudad de México



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos a:

Este trabajo se realizó con apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico en su programa PAPIIT con el proyecto IN224115.

Un sincero agradecimiento por ayudarme durante la elaboración de esta tesis a:

- ✓ Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez
- ✓ Dr. Mariano Zacarias Flores
- ✓ Q.F.B. Ixel Venecia González Herrera
- ✓ M. en C. Araceli García del Valle
- ✓ Dra. Mirna Ruiz Ramos

Dedicatoria a:

- Mis padres Ma. De Lourdes y Reynaldo por su gran apoyo durante toda mi etapa educativa.
- Mis hermanos Beto, Reynaldo y Omar por tener personalidades tan diferentes sirviendo de gran apoyo en mi vida.
- Mis amigos, porque con ellos aprendí que no importando las circunstancias siempre estarán presentes.
- Mi Tonalli por ser un fiel compañero de la vida.
- Todas aquellas personas que conocí durante la carrera, ya que a su manera me ayudaron a seguir siempre adelante.

Índice

Índice de cuadros y figuras

Abreviaturas

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN.....	2
III. MARCO TEÓRICO	4
III.1 Menopausia.....	4
III.2 Sintomatología.....	5
III.2.1 Bochornos.....	6
III.3 Estrés oxidativo.....	7
III.3.1 Mecanismos de defensa antioxidante.....	9
III.4 Terapia hormonal.....	12
III.4.1 Efecto de la TH sobre el EO.....	12
III.4.2 Efecto de la TH sobre los bochornos.....	13
III.4.3 Efecto de la TH sobre la relación de los bochornos y el EO.....	13
IV. PROBLEMA	15
V. HIPOTESIS	16
VI. OBJETIVOS	17
VI.1 General.....	17
VI.2 Específicos.....	17
VII. MATERIAL Y METODOS	18
VII.1 Tipo de estudio	18
VII.2 Criterios de la población de estudio	18
VII.3 Variables.....	18
VII.4 Procedimientos.....	19
VII.5 Técnicas.....	23
VII.6 Análisis estadístico.....	26
VIII. RESULTADOS	27
VII. 1 Descripción de la población de estudio.....	27
VII. 2 Relación de los bochornos con el EO.....	30
VII. 3 Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre la sensación de los bochornos	30
VII. 4 Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre los marcadores de EO	31
VII. 5 Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre la severidad de los bochornos relacionados a los marcadores de EO	33
IX. DISCUSIÓN	35
IX.1 Efecto de la TH sobre la sensación de los bochornos	35
IX.2 Efecto de la TH sobre los marcadores de EO.....	37
IX.3 Efecto de la TH sobre la severidad de los bochornos relacionados a los marcadores de EO	38

X. CONCLUSIONES	40
XI. PERSPECTIVAS	41
XII. REFERENCIAS	42
XIII. ANEXO	47
Anexo A. Cuestionario sobre climaterio.....	47
Anexo B. Consentimiento informado.....	49
Anexo C. Cuestionario de estilo de vida.....	53
Anexo D. Cuestionario de bochornos.....	58
Anexo E. Descripción de los bochornos.....	59

Índice de cuadros y figuras

Figura 1. Periodo de la menopausia	5
Figura 2. Cadena de reacciones en el proceso de lipoperoxidación	8
Figura 3. Sistema antioxidante	9
Figura 4. Diagrama de seguimiento.....	22
Cuadro 1. Descripción de la población.....	28
Cuadro 2. Marcadores de EO al inicio del estudio por tratamiento asignado.....	29
Figura 5. Sensación de los bochornos en la medición basal.....	29
Cuadro 3. Relación de los niveles de bochornos y los marcadores de EO.....	30
Figura 6. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre la sensación de los bochornos.....	31
Cuadro 4. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre los marcadores de EOx	32
Figura 7. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre los niveles de LPO relacionado a los bochornos.....	33
Figura 8. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre los niveles de SOD relacionado a los bochornos.....	34
Figura 9. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre los niveles de GPx relacionado a los bochornos.....	34

Abreviaturas

Ácido etilendiaminotetraacético	EDTA
Análisis de varianzas	ANOVA
Catalasa	CAT
Especies reactivas de oxígeno	ERO
Estrés Oxidativo	EO
Glutation oxidasa	GSSG
Glutation peroxidasa	GPx
Glutation reducido	GSH
Hormona folículo estimulante	FSH
Índice de masa corporal	IMC
Lipoperóxidos	LPO
Lipoproteína de alta densidad	HDL
Lipoproteína de baja densidad	LDL
Radicales libres	RL
Superoxido Dismutasa	SOD
Terapia hormonal	TH

I. RESUMEN

Antecedentes: la menopausia consiste en un periodo más en la vida de la mujer; siendo los bochornos el principal síntoma que afecta a la mayoría de ellas hasta por un periodo de 4 – 5 años. Así mismo, el desequilibrio que hay con la falta de producción de estrógenos junto con los factores de envejecimiento conllevan a un desequilibrio bioquímico por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres que ocasionan daño oxidativo. La terapia hormonal (TH) se considera el principal tratamiento para la disminución de los bochornos, así como para la disminución del estrés oxidativo (EO).

Objetivo: Determinar el efecto de la TH sobre la severidad de los bochornos y el estrés oxidativo asociado a éstos en las mujeres postmenopáusicas.

Metodología: Se realizó un estudio doble ciego con 43 mujeres posmenopáusicas divididas aleatoriamente en dos grupos: 1) 22 con tratamiento (1 mg/d de valerato de estradiol durante 30 días, más 5 mg/d de medroxiprogesterona los últimos 10 días según el calendario) y 2) 21 con placebo. Se les midieron los lipoperóxidos (LPO) séricos, la actividad eritrocitaria de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), y la capacidad sérica antioxidante total como marcadores de EO. También se les aplicó un cuestionario-registro de bochornos de una semana. Se realizaron 3 mediciones, basal, 3 meses y 6 meses.

Resultados: Después de 6 meses de tratamiento se observó que la TH tiene un efecto positivo sobre la disminución de la intensidad de los bochornos quedando en su mayoría en leve. Sobre los marcadores de EO se encontró que aumenta la actividad de SOD y disminuyen los niveles LPO debido al tratamiento hormonal. Relacionando la intensidad de los bochornos y los marcadores de estrés oxidativo se encontró el mismo efecto. En el placebo se observa mejoría en los bochornos, LPO y SOD a los tres meses, pero regresan a sus niveles basales a los 6 meses.

Conclusión: La terapia hormonal disminuye la intensidad de los bochornos, así como de los LPO y aumenta la actividad de la enzima SOD.

Se encontró una relación positiva entre los bochornos y los niveles de SOD y LPO.

Palabras clave: menopausia, bochornos, estrés oxidativo, terapia hormonal.

II. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la vida sexual de la mujer se pueden señalar etapas que se convierten en eventos de vital importancia tales como la menarquia, la primera relación sexual, el embarazo, el parto y el climaterio que culmina con la menopausia. Conforme pasa el tiempo, se ve envuelta en labores que requieren más esfuerzo y tiempo, por lo tanto, tiene mayores responsabilidades. Cuando la mujer entra a la etapa del climaterio, los diferentes cambios que la acompañan pueden llevarla a la desesperación, sufrimiento, carga de estrés, dolores y diferentes emociones de las cuales ella siente que nadie puede ayudarla. Todos estos cambios se le atribuyen a la falta gradual en la producción de estrógenos. Los cambios se deben a que diferentes tejidos dependientes de esta hormona no reciben la cantidad suficiente como para ejercer el efecto positivo en éstos, asociándose con un riesgo alto de presentar sintomatología vasomotora, enfermedad cardiovascular, osteoporosis y deterioro cognitivo.

La deficiencia de estrógenos trae consigo procesos oxidativos que se relacionan con ciertos trastornos de la menopausia. Los estrógenos actúan como agentes antioxidantes que combaten a las especies reactivas de oxígeno (ERO) para mantener un equilibrio y cuando éste se pierde se habla de EO. El EO incrementa en todas las mujeres al comienzo y después de la menopausia, y trae como consecuencia que ésta se vuelva más vulnerable a los riesgos de una enfermedad crónica como las mencionadas anteriormente.

Una vez diagnosticada una mujer como menopáusica, debido a la desaparición definitiva de la menstruación por un periodo aproximado de 12 meses producto del

fallo de la función ovárica, hay ciertos factores tanto hereditarios, de dieta, como de estilo de vida que afectan su calidad de vida. Entre estos se encuentran los síntomas vasomotores (bochornos y sudoraciones nocturnas), que aumentan de manera abrupta a partir de dos años antes del último periodo menstrual y su punto máximo es en el primer año después de la última menstruación.

Se sabe que la TH es el tratamiento que se prescribe para combatir de manera individual la intensidad de los bochornos y el estrés oxidativo.

Los bochornos al ser el primer síntoma que se manifiesta en la pre menopausia podrían estar involucrados en el incremento del EO y la combinación de ambos implica grandes cambios en la vida de la mujer, como sociales, emocionales y de salud; de tal manera que la terapia hormonal ya no es solo una opción para tratar la severidad y frecuencia de los bochornos, sino que además es posible que se pueda contrarrestar al EO asociado a ellos.

La menopausia no es el final, sino el comienzo de una etapa que ocupa casi la tercera parte de la vida femenina. Por lo que aún en el siglo XXI, las mujeres no tienen un concepto claro y preciso sobre la menopausia, lo que ocasiona que no puedan entender el poder de los beneficios y avances de un tratamiento hormonal individualizado.

La relación entre los bochornos y el EO, así como el efecto de la terapia hormonal sobre esta relación es un tema no explorado, por lo que se pretende realizar este trabajo, para poder establecer dicha relación.

III. MARCO TEÓRICO

III.1 Menopausia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la menopausia natural como el cese permanente de la menstruación que resulta de la disminución o depleción de la actividad ovárica folicular. La menopausia natural se reconoce una vez que han transcurrido doce meses consecutivos de amenorrea desde la última menstruación, sin que existan causas fisiológicas o patológicas. Los cambios hormonales y la sintomatología se manifiestan antes o inmediatamente después de la menopausia; este periodo se denomina con frecuencia climaterio o peri menopausia, pero se conoce cada vez más como la transición a la menopausia (MT).¹ (Figura 1)

Este cambio en el potencial reproductivo es el resultado directo de una disminución de la producción de hormonas por los ovarios, principalmente estrógenos, lo que provoca manifestaciones físicas que tienen un impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres menopáusicas. Actuando como una hormona lipofílica, el estrógeno normalmente ayuda a promover los caracteres sexuales, aunque también tiene otros beneficios en diferentes áreas del cuerpo. Esta hormona incrementa la producción hepática de proteínas como la globulina enlazante de hormonas sexuales, promueve la coagulación y permite un perfil lipídico favorable a través de aumento en la HDL y disminución en la LDL. La liberación de estrógeno está mediada por la FSH producida a partir de la glándula pituitaria anterior, que a su vez estimula las células de la granulosa del ovario para sintetizar estrógeno.²

La disminución paulatina en la producción de estrógenos es por una inadecuada respuesta de la estimulación hacia los ovarios. Así, 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.³

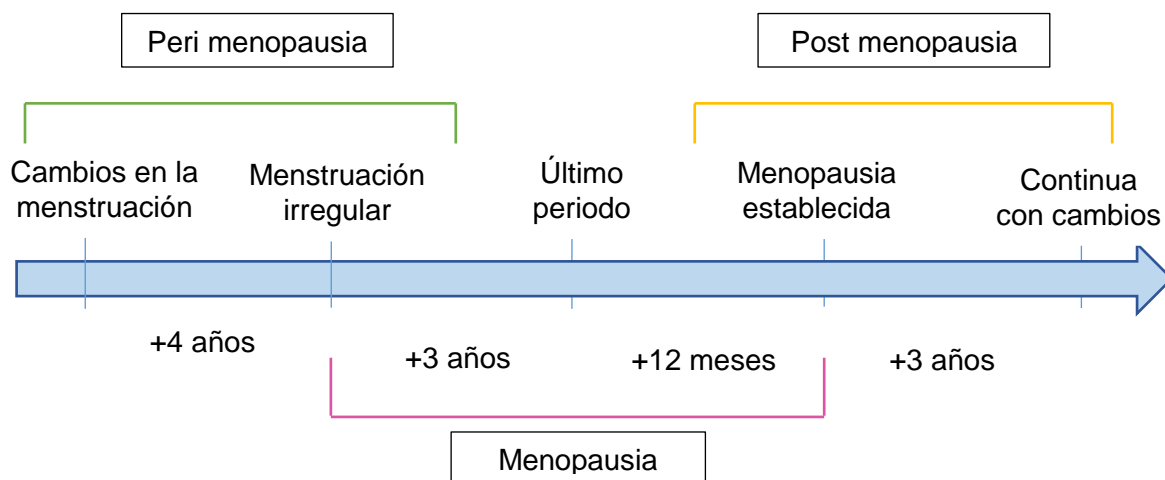


Figura 1. Periodo de la menopausia

III.2 Sintomatología

Durante la menopausia, la mujer comúnmente reporta una variedad de síntomas, los más comunes son los síntomas vasomotores (sofocos o bochornos y sudores nocturnos), con menor frecuencia son los síntomas vaginales, incontinencia urinaria, problemas para dormir, depresión, ansiedad, pérdida de memoria, fatiga, dolor de cabeza, y aumento de peso. Parece que la pérdida de la memoria y la

fatiga pueden ser debidas a los bochornos frecuentes o los problemas para dormir.⁴

III.2.1 Bochornos

Como se señaló anteriormente, los síntomas más comunes y molestos de la menopausia son los bochornos. Estos ocurren en más del 75% de las mujeres menopaúsicas. A menudo son descritos como períodos recurrentes de enrojecimiento, sudoración y un calor intenso que comienza en la cara y parte superior del pecho. Los bochornos también pueden estar asociados con un sentimiento de ansiedad, palpitaciones y enrojecimiento en la piel. Suelen durar de 2-4 minutos y puede variar en frecuencia. Algunas mujeres experimentan episodios múltiples al día, mientras que otras lo experimentan solo una vez al mes y aunque los bochornos no amenazan la vida puede tener un efecto perjudicial sobre la capacidad y la calidad de vida.⁵ La duración de estos episodios pueden continuar, en promedio, por casi 5 años después del último periodo menstrual (FMP), mientras que en más de un tercio de las mujeres que sufren bochornos moderados / severos que continuará por más de 10 años después de la FMP.⁶ Para evaluar la frecuencia e intensidad de los bochornos, Sloan J. y su equipo (2001) diseñaron un instrumento que consiste en el registro de frecuencia e intensidad de los bochornos durante 7 días, este contiene 4 categorías en las que se define el tipo de bochorno (leve, moderado, severo y muy severo).⁷⁻⁸ El uso de los instrumentos como el diario de bochornos, sirven para establecer la situación en la que se encuentra la mujer menopaúsica.

Realmente no se tiene claro cuál es el mecanismo fundamental del inicio de los bochornos. Parecen ser el resultado de privación de estrógeno, más que simplemente de bajos niveles de éstos. Un evento central, probablemente iniciado en el hipotálamo, lleva a un aumento de la temperatura corporal central, de la tasa metabólica y de la temperatura de la piel, dando como resultado vasodilatación periférica y sudoración, que producen enfriamiento.⁹

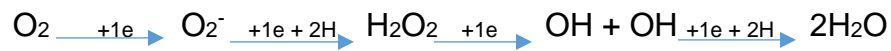
Ya se ha mencionado que durante el periodo climatérico existen cambios a nivel emocional y social, pero junto con estos también hay cambios a nivel celular. Dentro del periodo climatérico se notan cambios oxidantes provocando una etapa de desequilibrio oxidativo, debido a que la pérdida gradual de hormonas en el cuerpo provoca un rápido envejecimiento.¹⁰ Se ha relacionado el climaterio y la menopausia con el EO por un incremento de radicales libres (RL) y ERO.¹¹

III.3 Estrés oxidativo

El EO consiste en un desequilibrio entre la producción de ERO y la capacidad del sistema biológico de desintoxicar rápidamente los RL o reparar el daño restante.¹⁰ El balance entre la producción de ERO y el nivel de enzimas antioxidantes es permanentemente regulado por la célula.¹² El nivel de EO depende de la velocidad de generación de oxidantes y de los niveles de defensa antioxidante.¹³

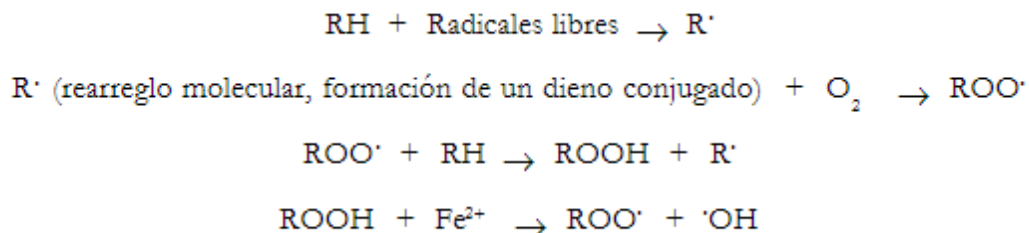
Los RL son especies químicas que poseen en el último orbital un electrón no apareado, por lo que son capaces de extraer un electrón de las moléculas vecinas para poder completar su orbital convirtiéndose en componentes altamente reactivos y oxidantes.¹⁴ Durante el metabolismo aerobio se generan pequeñas

cantidades de ERO, como aniones superóxido ($O_2^{\bullet-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($\bullet OH$), como respuesta a estímulos externos e internos, por una serie de reacciones de oxidación del oxígeno como se aprecia a continuación:¹³



En 1945 Rebeca Gershman sugirió por primera vez que los RL eran agentes tóxicos que generaban enfermedades, debido a su alta inestabilidad. Dicho daño puede causar oxidación de lípidos, proteínas, hidratos de carbono, y efectos genotóxicos por la oxidación de nucleótidos.

Los lípidos son los más susceptibles al daño de RL especialmente los poli-insaturados ya que son fácilmente oxidables. La peroxidación lipídica ocurre cuando se oxidan los lípidos y los productos de esta reacción se denominan LPO. Las membranas son ricas en ácidos grasos poli-insaturados, de ahí que este proceso dañe directamente la estructura de la membrana celular e indirectamente a otros componentes celulares por la producción de aldehídos reactivos (Figura 2).¹⁵⁻¹⁶



RH - Acido graso poli-insaturado. R' - Radical lipídico. ROO' - Radical peroxilo.
ROOH - Radical hidroperóxido. $\bullet OH$ - Radical hidroxilo.

Figura 2. Cadena de reacciones en el proceso de lipoperoxidación.

Es importante tener en cuenta que estas mínimas concentraciones de ERO pueden ser indispensables en muchos procesos, como el sistema de señales intracelulares (relacionado con otros procesos como la proliferación celular y la apoptosis), la inmunidad y la defensa contra microorganismos. Sin embargo, una producción elevada de ERO puede dar lugar a EO, causante de graves disfunciones metabólicas y daño a macromoléculas biológicas.¹²

Cuando los organismos aerobios utilizan mecanismos celulares para defenderse de los ERO y los pueden neutralizar a este tipo de defensas se les denomina antioxidantes.¹⁷

III.3.1 Mecanismo de defensa antioxidante

Un antioxidante (AOx) se define como una sustancia que estando presente a bajas concentraciones en relación a las de un sustrato oxidable (biomolécula), retarda o previene la oxidación de dicho sustrato. Hay dos tipos de antioxidantes: los antioxidantes enzimáticos y los no enzimáticos (Figura 3).¹⁸

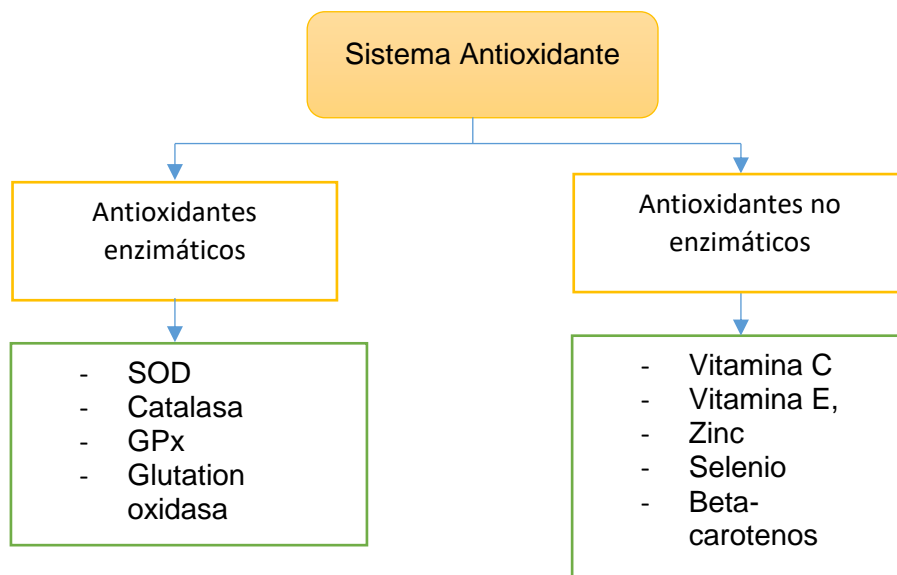


Figura 3. Sistema antioxidante

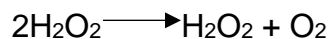
III.3.1.1 Antioxidantes enzimáticos

Los antioxidantes enzimáticos poseen un centro metálico, el cual les da la capacidad de asumir diferentes valencias, como la transferencia de electrones para equilibrar las moléculas para el proceso de desintoxicación. En este grupo se encuentran la SOD, la catalasa, la GPx y la glutathion oxidasa.¹⁹

- SOD: su distribución es amplia en el organismo, está conformada por un grupo de enzimas metaloides, Cu-SOD y Zn-SOD que contienen Cu y Zn en su sitio activo y se encuentran en el espacio inter – membranoso mitocondrial y en el citosol, la Mn-SOD que se encuentra en la matriz mitocondrial y contiene manganeso, la Fe-SOD que contiene hierro y se localiza en el espacio peri plásmico de la *E. coli*. La reacción que catalizan estas enzimas es la dismutación del oxígeno para formar peróxido de hidrogeno y su principal función es la protección contra el anión superóxido.



- Catalasa (CAT): presenta dos funciones principalmente, catalítica y peroxidativa y forma parte del sistema antioxidante CAT/SOD que actúa en presencia de altas concentraciones de peróxido de hidrogeno. Esta enzima se encuentra en concentraciones altas en el hígado y riñón, baja en tejido conectivo y epitelios, y a nivel celular en mitocondria, peroxisomas y citosol. La reacción que cataliza es:



- GPx: es una enzima selenio-dependiente cataliza la reducción de peróxido de hidrogeno a lipoperóxido (L-OOH) o a un alcohol, usa como agente reductor a glutatión reducido (GSH) y se localiza en citosol (eritrocitos) y lisosomas. Existen 3 formas de GPx: GPx-c o forma celular, tiene más afinidad por el peróxido de hidrogeno que por el lipoperóxido; GPx-p o forma extracelular que presenta afinidad por ambos grupos y la GPx-ph que tiene afinidad específica por los lipoperóxidos.¹⁶ La reacción general que cataliza es la oxidación-reducción del glutatión:



III.3.1.2 Antioxidantes no enzimáticos

Los antioxidantes no enzimáticos consisten en suplementos dietéticos y antioxidantes dietéticos tales como la vitamina C, glutatión en su forma reducida (GSH), taurina, hipotaurina, vitamina E, zinc, selenio, beta carotenos y carotenos.

- Vitamina C (ácido ascórbico): se encuentra a nivel intra y extra celular en la forma de ascorbato, actúa directamente sobre los radicales superóxido, hidroxilo y algunos hidroperóxidos lipídicos.
- Beta – caroteno: tiene dos funciones, en primer lugar, actúa directamente como atrapado de oxígeno simple y de lipoperóxidos y en segundo lugar puede ser transformado a vitamina A en el intestino humano. Se asume que estos se ubican en el interior de las membranas, o en las lipoproteínas del plasma.¹⁶

Así mismo, los estrógenos son moléculas antioxidantes ya que poseen un anillo fenol y actúan como barredores de RL y a la vez donan un átomo H⁺. Los estrógenos interfieren en diferentes etapas como las lipídicas, en la disminución de lesiones del ADN y prevención de la oxidación en enzimas como la superóxido dismutasa (SOD) y la CAT. También pueden cambiar los niveles y capacidades de los mecanismos oxidativos y anti oxidativos del cuerpo.²⁰

III.4 Terapia hormonal (TH)

Se define a la TH a la administración de hormonas a mujeres con deficiencia estrogénica y que se encuentran sintomáticas. Esta terapia se administra local o sistémicamente y contiene estrógenos solos o la combinación de estrógenos y progesterona, existen otros que actúan como los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SEMs) y los gonadomiméticos. Los distintos esquemas de la TH incluyen estrógeno: diario, cíclico o secuencial, donde en el régimen continuo combinado se añade un progestágeno durante 10-14 días cada cuatro semanas.¹

Los estrógenos son capaces de regular los procesos de transmisión cerebral y áreas del sistema nervioso central que están relacionadas con funciones de la memoria, la atención, la respuesta frente al estrés y el funcionamiento emocional en general, siendo éstos los principales beneficios para la mujer postmenopáusica sintomática.²¹ Todos aquellos síntomas que la mujer va a presentar durante y después de la etapa climatérica pueden ser reducidos con la terapia hormonal.²²

III.4.1 Efecto de la TH sobre el EO

Aproximadamente 60% de los estrógenos que circulan está libre o ligado a la albúmina y no asociado con globulina transportadora de hormonas sexuales.²³ Los estrógenos han demostrado su poder antioxidante en la prevención de lipoperoxidación. La terapia hormonal puede aumentar la actividad de SOD y así contrarrestar el estrés oxidativo.

III.4.2 Efecto de la TH sobre los bochornos

La TH es lo más efectivo para la reducción de los bochornos, con una frecuencia de un 75%; sin embargo, esta aprobada para tratar los síntomas vasomotores de moderados a severos. Los esquemas terapéuticos indican que la TH está indicada para los bochornos, generalmente a bajas dosis y por un tiempo corto efectivo⁶, ya que produce efectos no deseados en algunas mujeres como sangrado endometrial, y a largo plazo se señala que incrementa el riesgo de cáncer de mama y cervicouterino, por lo que en la actualidad se recomienda su inicio cercano a la menopausia y bajo vigilancia médica, aumentando con ello el beneficio y disminuyendo la posibilidad de riesgo.²⁴

III.4.3 Efecto de la TH sobre la relación de los bochornos y el EO

Así mismo, se reconoce que las expresiones de los bochornos junto con muchos de los síntomas postmenopáusicos son compatibles con un incremento en la actividad metabólica, estos cambios repentinos podrían causar un desequilibrio redox hacia los procesos oxidativos debido a la formación de intermediarios de oxígeno reactivo. Una de las pocas reacciones estudiadas ha sido una en la cual los intermediarios bioquímicos

reaccionan especialmente con ácidos grasos poliinsaturados, haciendo que incremente la peroxidación de lípidos y la destrucción de la membrana ocasionando un incremento en el EO.²⁵

Con relación al efecto de la TH sobre el EO hay reportes que muestran una disminución de éste con el tratamiento ²⁶, pero no queda claro si el efecto es debido al control de los bochornos, de ahí el interés por llevar a cabo este estudio.

IV. PROBLEMA

La menopausia es un proceso en donde la mujer pierde la actividad ovárica folicular y se presenta comúnmente entre los 45-55 años de edad, la disminución de esta actividad tiene como consecuencia el cese de la producción de hormonas sexuales, estrógeno y la progesterona. Conforme se van perdiendo las hormonas sexuales el cuerpo va acumulando ERO ya que una de las funciones del estrógeno es actuar como antioxidante, esta acumulación de ERO ocasiona un incremento en el EO por lo que la salud de la mujer se ve afectada provocando enfermedades, cambios físicos y cambios en el estilo de vida. Uno de los síntomas más frecuentes que se presentan durante y después del climaterio son los bochornos, la intensidad de éstos puede estar asociada a aspectos genéticos, estilos de vida y dieta. La mujer puede presentarlos con diferente frecuencia y con diferente o igual intensidad durante un día, lo que le impide realizar sus actividades de manera normal ya que provoca estrés, depresión, enojo, etc. El EO junto con los bochornos afecta aún más el deterioro de la salud de la mujer, ya que con la presencia de éstos puede ocasionar un desequilibrio en los procesos redox produciendo oxígeno reactivo, pensándose en una posible relación en donde a mayor intensidad de los bochornos más EO. La principal opción para combatir la sintomatología vasomotora y demás síntomas es la terapia hormonal, y aparentemente también mejora el EO, aunque este último mecanismo no está del todo confirmado.

Dicho lo anterior se plantea lo siguiente: ¿La TH disminuirá el EO asociado a la severidad de los bochornos al indicarse en las mujeres postmenopáusicas?

V. HIPOTESIS

Si los bochornos provocan un malestar en la mujer posmenopáusica incrementando el EO y la TH tiene efecto positivo sobre los bochornos, entonces suponemos que la TH disminuirá el EO provocado por los bochornos.

VI. OBJETIVOS

VI.1 General

- Determinar el efecto de la TH sobre la severidad de los bochornos y el EO asociado a éstos en las mujeres postmenopáusicas.

VI.2 Específicos

- Determinar la relación entre la severidad de los bochornos y el EO en las mujeres postmenopáusicas.
- Observar el efecto de la TH sobre la severidad de los bochornos en el grupo de estudio.
- Establecer el efecto de la TH sobre el EO asociado a los bochornos.

VII. MATERIAL Y METODOS

VII.1 Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado doble ciego.

VII.2 Criterios de la población de estudio

- Inclusión:
 - ✓ Clínicamente sanas
 - ✓ Nunca haber recibido TH
 - ✓ Sin ingestión de complementos antioxidantes en los últimos seis meses
 - ✓ Firmar el consentimiento informado
 - ✓ Que tengan 1 año de amenorrea
- Exclusión:
 - ✓ Que presenten algún tipo de cáncer, enfermedad cardiovascular o tendencia a trombosis.
- Eliminación:
 - ✓ Abandonen el proyecto por posibles reacciones adversas
 - ✓ Falta de disponibilidad

VII.3 Variables

- Dependiente:
 - ✓ EO (cualitativa nominal) medida a través de:
 - GPx, niveles de LPO, SOD, Capacidad plasmática antioxidante total, razón SOD/GPx, brecha antioxidante (Gap).

- ✓ Bochornos (cualitativa nominal) medidos a través de:
 - Cuestionario de bochornos (cuantitativa discreta)
- Independiente: Terapia Hormonal (cualitativa nominal)

VII.4 Procedimiento

Descripción general del estudio

VII.4.1 Selección de participantes

Se seleccionaron mujeres posmenopáusicas, entre 45 a 59 años de los alrededores de la FES Zaragoza. En la primera fase se hizo propaganda para invitar a las mujeres a que se interesaran en la plática de Menopausia y EO durante la plática se les informó sobre el beneficio de tomar la terapia hormonal durante la etapa de la menopausia, al final de la plática se les dio el cuestionario sobre el estado de climaterio (Anexo A). En la segunda fase se les proporcionó el consentimiento informado (Anexo B), se les realizó la toma de muestra sanguínea con ayuno de 8 horas, medidas antropométricas, se les proporcionó un pase para la realización de una mastografía y citología vaginal (Papanicolau) y contestaron los cuestionarios de factores pro-oxidantes (Anexo C) y el cuestionario de bochornos (Anexo D) junto con un folleto de descripción de la sensación de los bochornos (Anexo E) para ayudar a las mujeres en su llenado del cuestionario. En la tercera fase se realizó la selección de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Se reclutaron a 43 pacientes que fueron divididas en dos grupos:

Grupo 1: tratamiento por vía oral 1 mg/d de valerato de estradiol durante 30 días, más 5 mg/d de medroxiprogesterona los últimos 10 días según el calendario (n = 22), y el Grupo 2: placebo (n = 21). En el grupo placebo 6 mujeres se retiraron del estudio y del grupo tratamiento abandonó 1 (Figura 4).

VII.4.1.1 Fase de seguimiento

Durante el estudio se realizaron 3 mediciones: basal, a los 3 meses y 6 meses. Cada mes se les hizo una llamada telefónica para informarles sobre su entrega de tratamiento, donde el sobrante entregado por cada paciente se contabilizó para sacar el apego al tratamiento.

VII.4.1.2 Medidas antropométricas

Un ginecólogo certificado evaluó el estado de salud aplicando el expediente clínico, considerando diagnósticos previos y de detección.

Se les midió la talla, colocando a cada mujer de pie y con la espalda y la cabeza en contacto con un estadiómetro en un plano Frankfurt horizontal. El peso se calculó en ropa interior y en ayuno en una báscula Torino. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo dividiendo el peso (kilogramos) entre la estatura (metros y milímetros) al cuadrado. A todas las mujeres se les aplicó un cuestionario semiestructurado para calcular las variables de tabaquismo, alcoholismo, ingesta de café, sedentarismo e insomnio. Se consideraron factores pro-oxidantes al tabaquismo con un consumo de más de 2 cigarros al día, alcoholismo con la ingesta de más de 2 copas al día,

ingesta de café con más de 2 tazas al día, sedentarismo con la práctica de menos de 30 minutos e insomnio con menos de 6 horas de sueño al día.

VII.4.2 Mediciones sanguíneas

VII.4.2.1 Toma de muestra sanguínea

Se tomaron muestras sanguíneas en tubos de EDTA y heparina como anticoagulantes y tubos sin anticoagulante, en un ayuno mínimo de 8 horas y máximo de 12 horas. Se realizó la biometría hemática en las muestras con EDTA en un equipo automatizado Celly 70 (Chronolab, México). En las muestras sin anticoagulante se llevó a cabo una química sanguínea de 6 elementos (glucosa, colesterol, triglicéridos) con un autoanalizado Cobas C 111 (Roche) mediante el método de espectrofotometría, ácido úrico, c-HDL y albumina con un analizador Selectra Jr.

Con dichas mediciones se realizó el diagnóstico de las mujeres interpretándose con los valores de referencia obtenidos en la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Con las muestras que contenían heparina se midieron los marcadores de EO: actividad enzimática de SOD, GPx eritrocitarias y la capacidad plasmática antioxidante total se cuantificaron por un método colorimétrico comercial y los lipoperóxidos plasmáticos se obtuvieron a través de la medición de sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS).

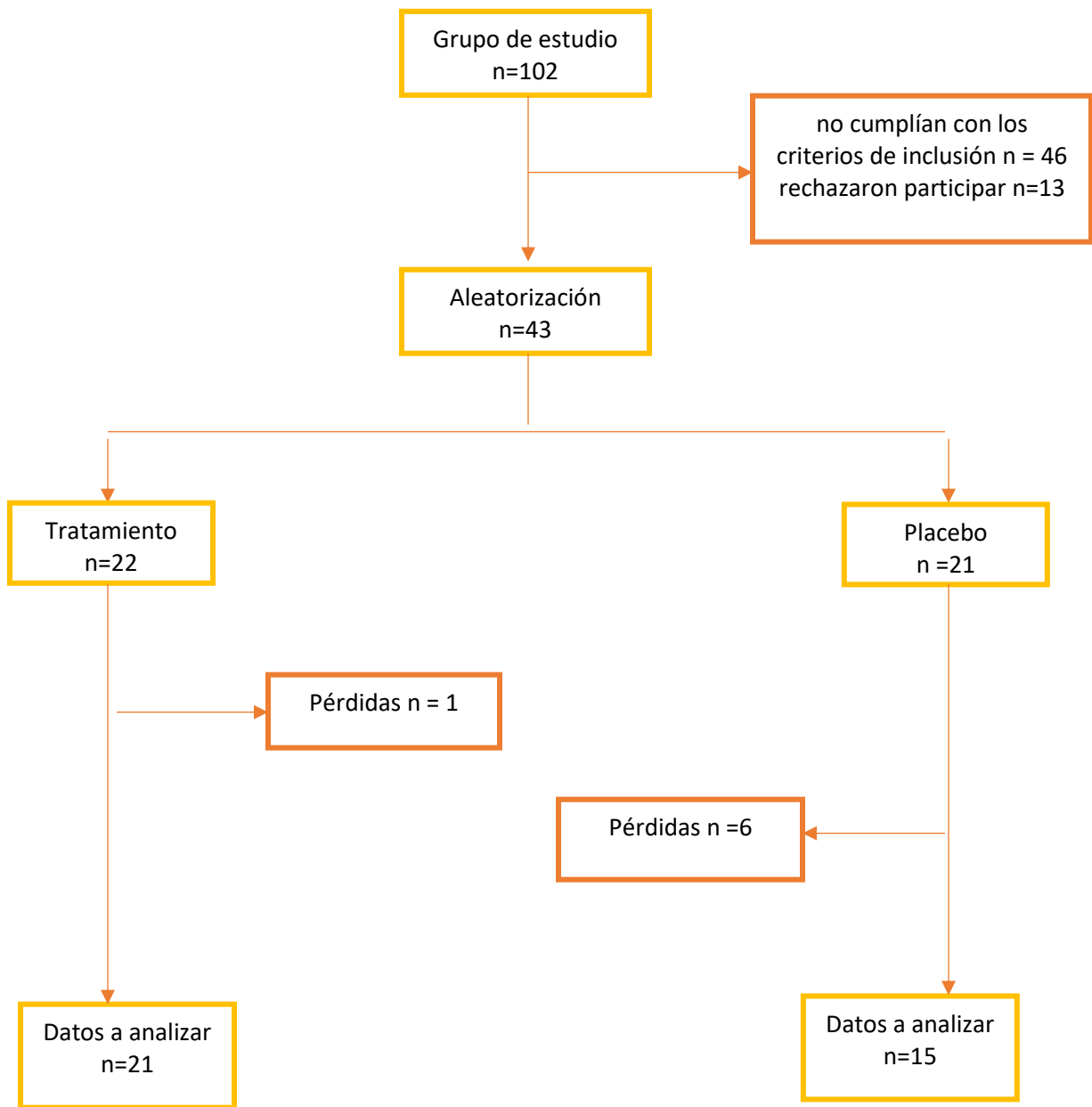


Figura 4. Diagrama de seguimiento

VII.5 Técnicas

VII.5.1 Lipoperóxidos

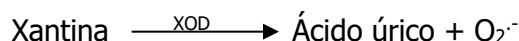
Esta técnica utiliza el malonaldehído (MDA) como marcador de lipoperoxidación, mediante una reacción con ácido tiobarbitúrico (TBA), el cual forma un pigmento de color rosa que se mide a 535nm. La formación del complejo TBA-MDA por eliminación de oxígeno se ve favorecida por la adición de butiril-hidroxitolueno (BHT).

Muestra: la muestra utilizada es plasma heparinizado, al cual se adicionan 10µL de BHT 2mmol por cada 1mL de plasma en caso de que éste no se vaya a analizar inmediatamente, para prevenir la auto-oxidación de la muestra.

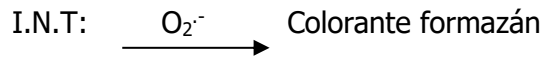
El método utilizado se basa en el análisis realizado por Jentzsch en 1996 en relación al malondialdehído en fluidos corporales humano.

VII.5.2 Superoxido dismutasa (SOD)

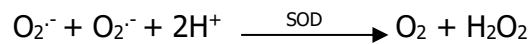
En la cuantificación de la actividad de SOD se emplea el equipo comercial Ransod superóxido dismutasa (Randox Laboratorios Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantinoxidasa (XOD) para formar radicales superóxido.



Los radicales superoxido formados reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolio (I.N.T.) para formar un colorante formazán rojo.



Se mide la actividad de la superóxido dismutasa por el grado de inhibición de la reacción:

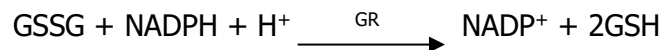


VII.5.3 Glutathion peroxidasa (GPx)

Para la cuantificación de la actividad de glutathion peroxidasa se emplea el estuche comercial de Randox Laboratorios Ltd, Ransel glutathion peroxidasa. Este método está basado en el trabajo de Plagia y Valentine (1967). La GPx cataliza la oxidación del glutathion (GSH) por el hidroperóxido de cumeno.



El glutathion oxidado (GSSG) en presencia de glutathion reductasa (GR) y NADPH es inmediatamente convertido en su forma reducida con una oxidación concomitante de NADPH en NADP⁺. Se mide la disminución de la absorbancia a 340 nm.



VII.5.4 Capacidad plasmática antioxidante total

Para la determinación de la capacidad antioxidante total se emplea un estuche comercial (Total antioxidant status, Randox Laboratories Ltd, UK).

El análisis del estado de los antioxidantes totales, se trata de una prueba

en donde se combinan la peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'-azido-di etilbenzotiazolin sulfonato) para dar como resultado la formación del radical catión ABTS+. Este radical presenta una coloración verde azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de esta coloración, siendo ésta proporcional a la concentración de antioxidantes. La muestra es plasma heparinizado, el cual se puede almacenar un máximo de 36 de 2 a 8 °C o congelarse por un máximo de 14 días.

VII.5.5 Cuestionario de severidad de los trastornos vasomotores (*Hot Flush Weekly Weighted Score* (HFWWS))

Este cuestionario fue desarrollado y evaluado Sloan J et al ⁸ (2001). Se aplicó el cuestionario apoyado con un esquema descriptivo de la intensidad de los bochornos para facilitar a las participantes la interpretación de sus sensaciones (Anexos D y E).

En este cuestionario se registraron durante 24 h la cantidad e intensidad de los bochornos presentes durante 1 semana. Para la evaluación se suma el total de bochornos por día. Se conformaron 4 categorías (leve, moderada, grave y muy grave a cada categoría se le dio un valor (0=nada, 1=leve, 2=moderado, 3=severo y 4=muy severo) y se multiplicó por el número de veces que se presentó a la semana, de este se sacó una escala. Después de obtener los puntajes se estratificó en 3 grupos, de acuerdo a la intensidad de los bochornos: leve (< 16.54), moderado

(16.54-59.44) y severo (>59.45) (la intensidad severo y muy severo se agregaron en una sola categoría),

VII.6 Análisis estadístico

Debido al tamaño de muestra se estratificaron los grupos de tratamiento por severidad de los bochornos, conformándose 4 subgrupos: 1) terapia hormonal-bochornos leves, 2) terapia hormonal-bochornos moderados/severos, 3) placebo-bochornos leves, 4) placebo-bochornos moderados/severos.

Se calcularon como medidas descriptivas media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Como análisis comparativo se utilizaron las pruebas t de Student y análisis de la varianza de medidas repetidas para las cuantitativas y χ^2 de Pearson y de McNemar para las cualitativas. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

VIII. RESULTADOS

De acuerdo al seguimiento de la población de estudio, del grupo del tratamiento una participante abandonó por molestias provocadas por el medicamento y del grupo placebo 6 abandonaron por problemas de salud externos al estudio, por falta de tiempo y sin motivo alguno (Figura 4).

VIII.1 Descripción de la población de estudio

En la descripción de la población (Cuadro 1), al dividirla en los dos grupos de estudio no se encontraron diferencias en los parámetros exceptuando el sedentarismo donde hubo diferencia estadísticamente significativa, ya que el grupo con tratamiento realiza menos ejercicio.

Cuadro 1. Descripción de la población

	Tratamiento (n=22)	Placebo (n=21)
Biometría hemática		
Hemoglobina (g/dL)	14.7 ± 1.1	14.4 ± 1.0
Hematocrito (%)	45.0 ± 3.0	43.9 ± 3.2
Eritrocitos (X10 ⁶ cel/ μ L)	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.3
Leucocitos (cel/ μ L)	6504 ± 1286	6053 ± 1941
CMHC (%)	32.72 ± 1.03	32.84 ± 1.12
Química sanguínea		
Glucosa (mg/dL)	112 ± 59	95 ± 17
Triglicéridos (mg/dL)	186 ± 123	196 ± 107
Colesterol (mg/dL)	222 ± 27	217 ± 48
HDL (mg/dL)	50 ± 13	20 ± 18
Albumina (mg/dL)	4.7 ± 0.4	4.7 ± 0.4
Ácido úrico (mg/dL)	4.5 ± 1.2	5.2 ± 1.0
Antropometría		
Índice de masa corporal	32.92±5.28	31.65±5.09
Circunferencia de la cintura (cm)	103 ± 12	102 ± 12
Tensión arterial sistólica (mg Hg)	124 ± 11	120 ± 12
Tensión arterial diastólica (mg Hg)	85 ± 9	83 ± 9
Factores pro- oxidantes		
Tabaquismo (\geq 2 cigarros/día)	4.8%	6.7%
Alcoholismo (\geq 2 copas/día)	0.0%	6.7%
Ingesta de café (\geq 2 café/día)	55%	33.3%
Sedentarismo (\leq 30 min / día)	70.0%	33.3%*
Insomnio (\leq 6 h/día)	55.0%	46.7%

*prueba χ^2 p<0.05

Al evaluar los marcadores de estrés oxidativo en los dos grupos de manera basal no se encontraron diferencias (Cuadro 2).

Cuadro 2. Marcadores de EO al inicio del estudio por tratamiento asignado.

	Tratamiento (n = 22)	Placebo (n = 21)
Lipoperóxidos (µmol/L)	0.338 ± 0.055	0.356 ± 0.075
Antioxidantes totales (µmol/L)	1273 ± 208	1282 ± 159
Brecha antioxidante (µmol/L)	520 ± 210	450 ± 157
Superóxido dismutasa (U/g Hb)	1.16 ± 0.12	1.24 ± 0.11
Glutación peroxidasa (U/g Hb)	66.6 ± 24.7	66.7 ± 24.7
Índice SOD/GPx	0.026 ± 0.029	0.023 ± 0.007

prueba χ^2

Se observó basalmente un mayor número de bochornos con nivel moderado en las mujeres que fueron asignadas con tratamiento y mayor nivel de bochorno leve en aquellas que fueron asignadas con placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (Figura 5).

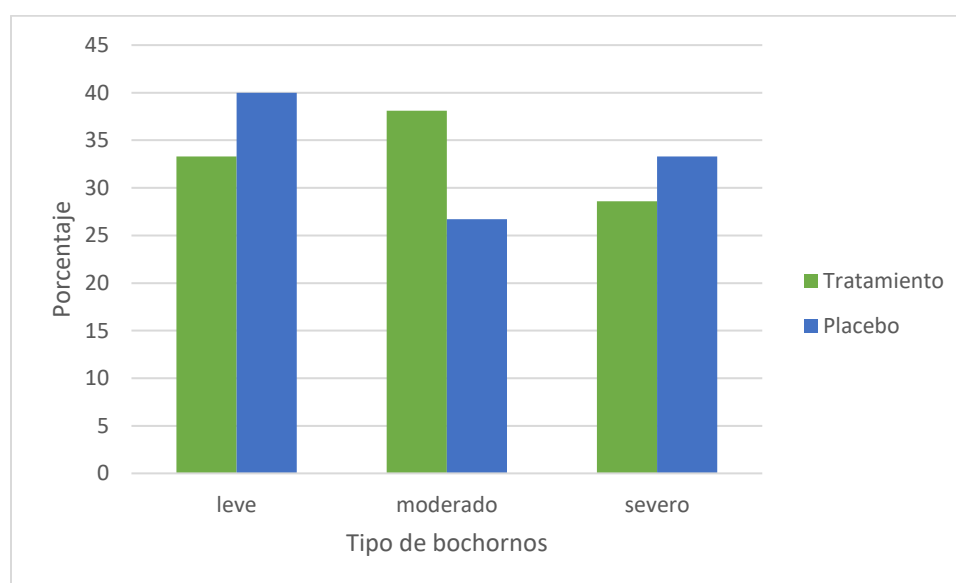


Figura 5. Sensación de los bochornos en la medición basal. prueba χ^2

VIII.2 Relación de los bochornos con el EO

Respecto a la relación entre el nivel de bochornos y los marcadores de EO se encontró una relación entre los bochornos y los marcadores LPO y SOD con una diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 3).

Cuadro 3. Relación de los niveles de bochornos y los marcadores de SOD, LPO y GPx

	Leve (n=13)	Moderado (n=12)	Severo (n=11)
Lipoperoxidos ($\mu\text{mol/L}$)	0.322 \pm 0.061	0.402 \pm 0.099	0.318 \pm 0.088*
Antioxidantes totales ($\mu\text{mol/L}$)	1299 \pm 206	1321 \pm 115	1297 \pm 153
Brecha antioxidante ($\mu\text{mol/L}$)	300 \pm 57	307 \pm 79	303 \pm 72
Superoxido Dismutasa (U/g Hb)	1.28 \pm 0.14	1.13 \pm 0.10	1.17 \pm 0.09 ^t
Glutation peroxidasa(U/g Hb)	53.73 \pm 19.88	66.92 \pm 32.94	62.43 \pm 24.11
Índice SOD/GPx	0.027 \pm 0.012	0.031 \pm 0.038	0.022 \pm 0.011

ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnet como posthoc * $p < 0.05$ y ^t $p < 0.05$

VIII.3. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre la sensación de bochornos

Comparando los grupos conformados de acuerdo a la intensidad de los bochornos durante el transcurso de 6 meses de tratamiento no se encontró diferencia estadísticamente significativa. De acuerdo al cambio de la intensidad de bochornos en el grupo de tratamiento se observó que las mujeres con sensación de bochornos moderados y severos disminuyen y aumentan en gran proporción el grupo de bochornos leves, en cambio en el grupo que recibió placebo se observa que aumenta en número de mujeres con bochornos moderados (Figura 6).

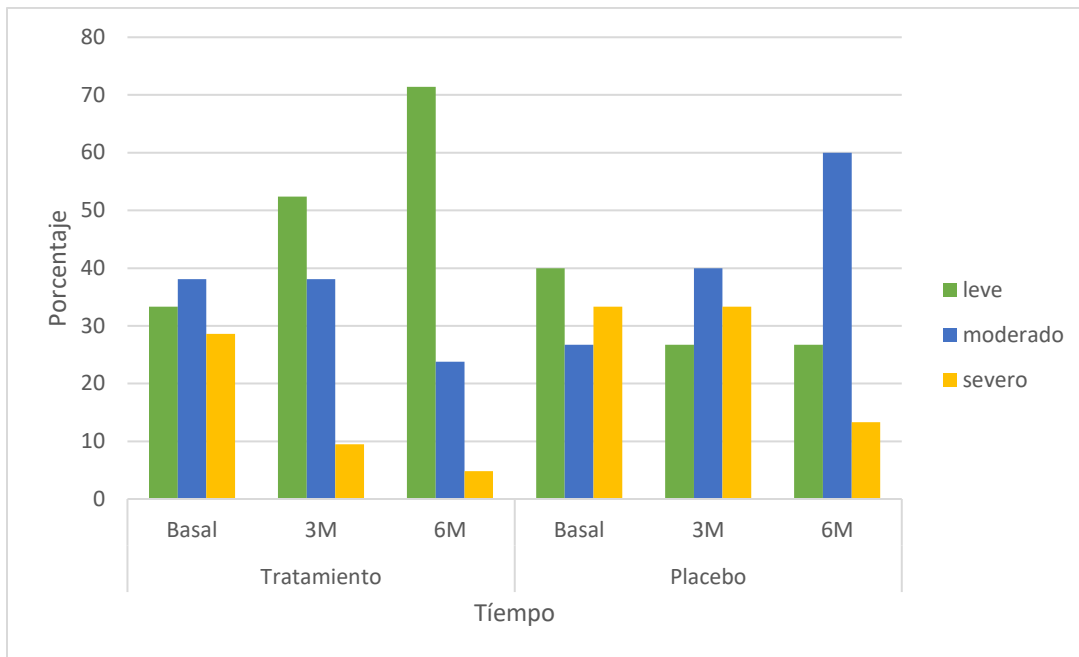


Figura 6. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre la sensación de los bochornos. Prueba de McNemar por pares de sensación de bochornos.

VIII.4 Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre los marcadores de EO

Se observó que los niveles de lipoperóxidos disminuyen a través del tiempo en ambos grupos, pero más marcadamente en las mujeres de terapia hormonal. La actividad de la superóxido dismutasa aumentó significativamente a los 3 meses en el grupo de terapia hormonal, pero regresó al nivel inicial a los 6 meses. En el placebo la actividad disminuye, pero no significativamente. Con respecto a los niveles de antioxidantes totales se encontró una disminución con el tratamiento a los 6 meses; y en el índice SOD/GPx se observa una disminución, aunque no estadísticamente significativa, en aquellas que tomaron terapia hormonal (Cuadro

4)

Cuadro 4. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre marcadores de EO.

	Tratamiento			Placebo		
	Basal	3 Meses	6 Meses	Basal	3 Meses	6 Meses
Lipoperóxidos (µmol/L)	0.328±0.08	0.266±0.05	0.259±0.05*	0.371±0.09	0.307±0.07	0.313±0.07
Antioxidantes totales (µmol/L)	1300±179	1382±188	1069±242 [†]	1319±152	1368±300	1329±152
Brecha antioxidante (µmol/L)	285±73	564±375	328±214	329±50	449±455	504±389 [‡]
Superoxido dismutasa (U/g Hb)	1.17±0.13	1.21±0.0	1.18±0.11	1.23±0.13	1.24±0.13	1.16±0.04 [¶]
Glutacion peroxidasa (U/g Hb)	62.6±28	63.9±21.4	58.7±26.6	56.2±23.1	57.1±19.7	60.3±27.3
Índice SOD/GPx	0.030±0.03	0.024±0.008	0.020±0.008	0.025±0.01	0.024±0.008	0.021±0.009

ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnet como post hoc *p<0.05, [‡]p<0.05, [¶]p<0.05 sobre el tiempo en ambos grupos y [†]p<0.05 sobre tiempo y tratamiento

VIII.5 Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre la severidad de los bochornos relacionados a los marcadores de EO

Los niveles de LPO disminuyeron estadísticamente en las mujeres con terapia hormonal, más evidentemente en las que tenían bochornos severos (Figura 7), en las de placebo no se observó diferencia significativa.

La actividad de SOD se incrementó en el grupo que recibió terapia hormonal y tenía inicialmente bochornos severos; y disminuyó en el subgrupo placebo-bochornos leves (Figura 8). La actividad de GPx, a pesar de que no mostró una diferencia estadística, aumentó en los subgrupos tratamiento-leve y placebo-leve (Figura 9).

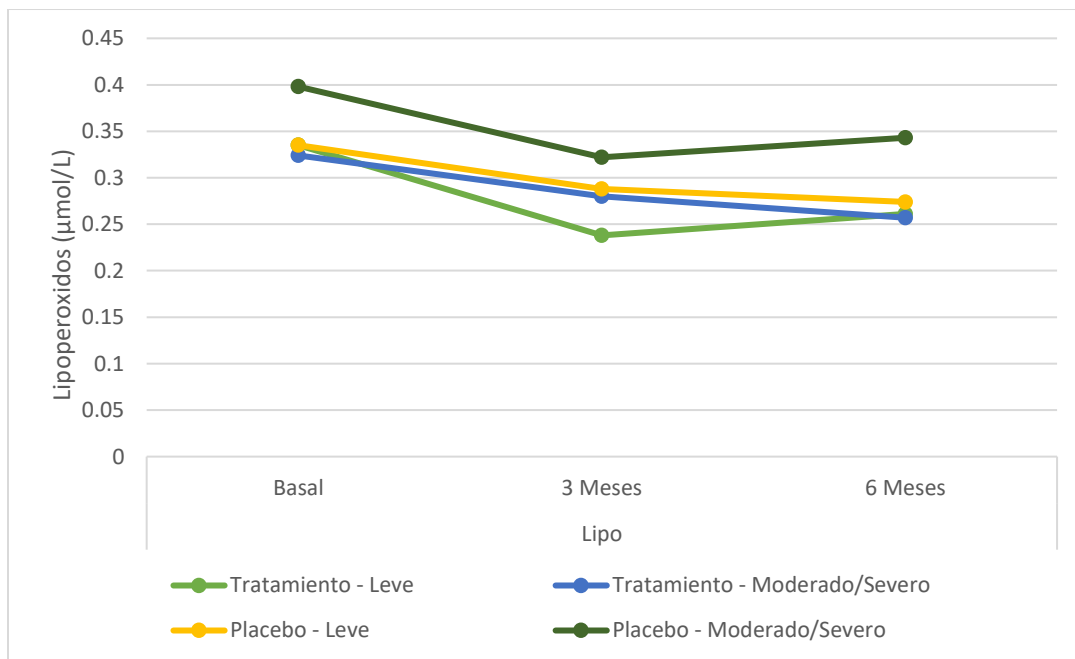


Figura 7. Efecto de la TH a los 3 meses y 6 meses sobre los niveles de LPO relacionado a los bochornos. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnet como posthoc, * $p < 0.05$ con relación al tiempo.

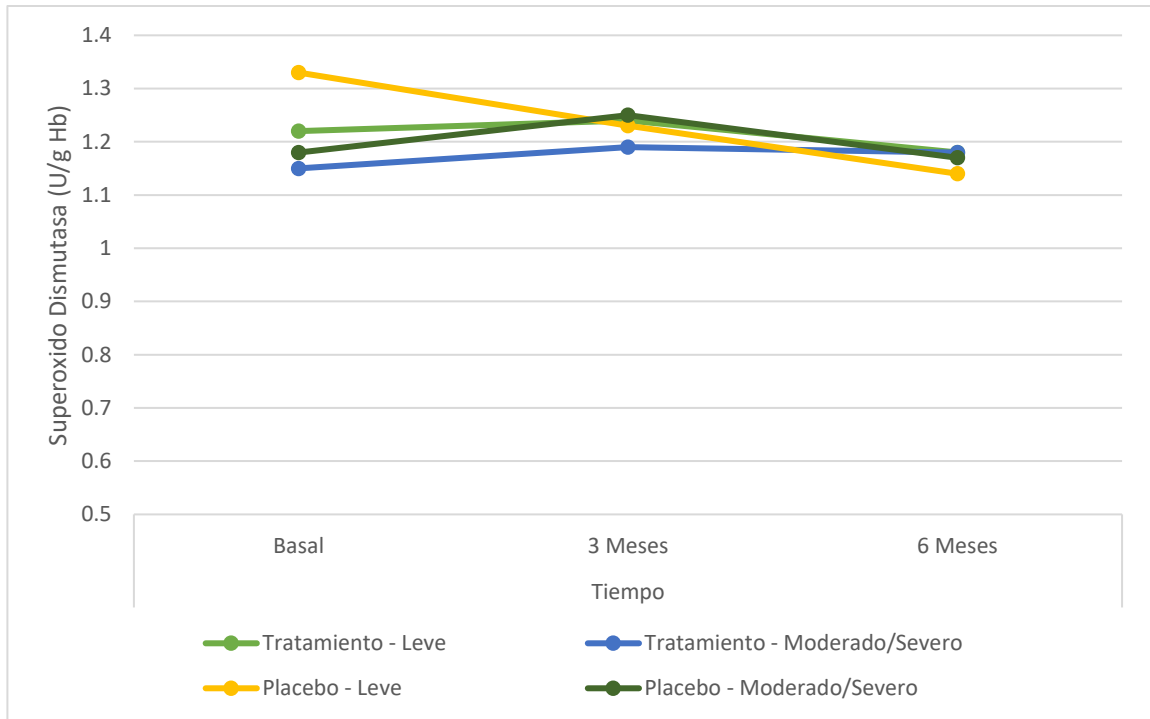


Figura 8. Efecto de la THa 6 meses sobre los niveles de bochornos relacionado a SOD. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnet como posthoc * $p < 0.05$ en tiempo y tiempo vs tratamiento-bochorno.

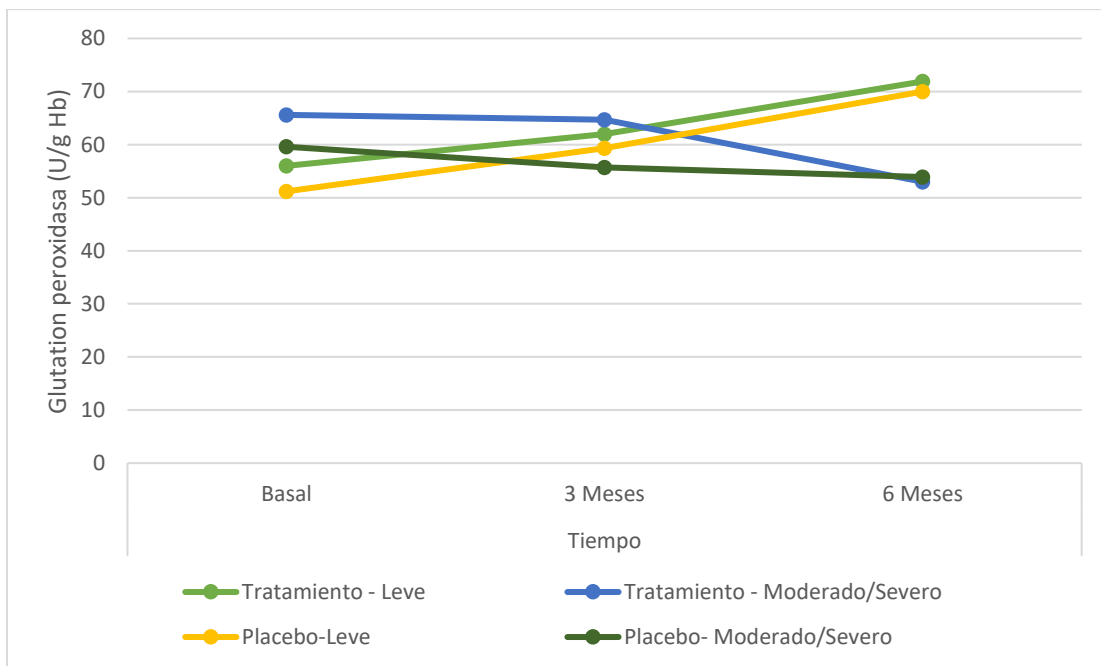


Figura 9. Efecto de la TH a 6 meses sobre los niveles de bochornos relacionado a la actividad de GPx.

IX. DISCUSIÓN

A principios de la década de los ochenta el interés por aumentar la calidad de vida en las mujeres durante el climaterio y postmenopausia ha aumentado.²⁷ La frecuencia de presentar los síntomas habituales como trastornos vasomotores, sudoraciones, insomnio, ansiedad, ataques de pánico, disminución en la concentración, etc. ha causado una revolución en buscar nuevas alternativas para la disminución de todos los síntomas que acompañan la transición de la menopausia. Cada año aumenta el tamaño de mujeres profesionales, por lo que la carga de trabajo aumenta y las expectativas de vida también, la mujer moderna busca soluciones para poder disminuir todas aquellas afectaciones que le impiden realizar sus tareas día a día. La realización de este trabajo pretende demostrar el efecto de la terapia hormonal sobre los bochornos y la asociación entre los marcadores de estrés oxidativo.

IX.1 Efecto de la TH sobre la sensación de los bochornos

Los bochornos se consideran uno de los principales síntomas durante el transcurso de la menopausia. Realmente aún no se sabe cuál es el mecanismo que ocasionan sus manifestaciones, una de las hipótesis es que los bochornos están asociados con la vasodilatación y disminución de la temperatura corporal, y a menudo están acompañados de sudoraciones, escalofríos, palpitaciones, incremento del metabolismo, elevaciones del ritmo cardiaco y sensación de ansiedad.²⁸ Otra de las hipótesis es probablemente la inestabilidad del centro termorregulador del hipotálamo, inducida por la disminución de los niveles de estrógeno y progesterona, esta estabilidad del centro termorregulador produce la

vasodilatación periférica errática, transitoria y repentina de los vasos sanguíneos de la piel, acompañada de una sensación concurrente de sofoco y un aumento medible de la temperatura de la piel.²⁹

En este trabajo se evaluó la frecuencia e intensidad de los bochornos, mediante la adaptación del cuestionario realizado por Sloan J. y cols (2001). que consistió en el registro de la frecuencia e intensidad de los bochornos durante 7 días, encontrándose que la severidad de estas sensaciones disminuyó en las mujeres sometidas a tratamiento, lo cual concuerda con lo anteriormente reportado ya que una de las grandes alternativas para la disminución de los bochornos ha sido la terapia hormonal, aunque ciertamente no se tiene claro que los bochornos estén ligados con la disminución de los niveles de estrógenos, ya que los síntomas pueden durar hasta 10 años afectando la calidad de vida.³⁰ En este sentido, un estudio realizado por MacLennan A. y cols. concluyen que la terapia hormonal es altamente efectiva tanto en la disminución de la frecuencia como la severidad de los bochornos en un 77% ³¹ aunque también el uso del placebo muestra efecto, como lo observamos en este trabajo, en donde la proporción de mujeres con bochornos severos disminuyó, pero se mantuvieron con moderados. En una revisión Cochrane se menciona que ensayos clínicos controlados con placebo han demostrado una reducción del 25% a 30% en la frecuencia de los bochornos dentro de 4 semanas con ese tratamiento.³² En este sentido, la terapia hormonal es indicada para aquellas mujeres que sufren bochornos con sensación de moderado a severo debido a que intervienen más en sus actividades.³³

IX.2 Efecto de la TH sobre los marcadores del EO

Con relación a los marcadores de estrés oxidativo se observó que en estado basal no había ninguna diferencia entre ambos grupos de tratamiento; sin embargo, a los 6 meses si hubo diferencia en los marcadores de LPO, SOD y GPx.

Los estrógenos *per se*, son hormonas de origen esteroideo que actúan básicamente por la unión de la hormona a receptores específicos situados en las células de muchos de los tejidos del organismo femenino. Se reconoce el poder antioxidante que tienen estas hormonas debido a su capacidad secuestradora de radicales libres por la presencia de un anillo fenólico, disminuyendo así las especies reactivas de oxígeno.³⁴ Esta propiedad le ayuda a intervenir en diferentes etapas de la oxidación lipídica.¹²

De los marcadores de estrés oxidativo analizados, se encontró que los niveles de lipoperóxidos en el grupo de terapia hormonal mostraron una diferencia estadísticamente significativa, disminuyendo después de 6 meses. Al respecto, Ayres y cols. (1998). realizaron un estudio donde concluyeron que el poder del estrógeno puede disminuir la LPO ya sea inhibiendo la producción de aniones superóxidos y/o por la acción como un antioxidante que rompe cadenas.³⁵⁻³⁷

En el marcador SOD se encontró que el efecto de la terapia hormonal es benéfico para aumentar la actividad de éste, ya que en el grupo que recibió tratamiento la actividad aumentó, ligeramente a los 6 meses de tratamiento. En un estudio realizado por Wassmann y cols. (2005) concluyó que los estrógenos aumentan la transcripción, expresión y actividad de MnSOD y de ecSOD, sin afectar los niveles

o actividad de la Co-ZnSOD.³⁷ Unfer y cols. (2006) compararon grupos con y sin tratamiento sin lograr evidenciar diferencia estadística en los niveles plasmáticos de GPx, sin embargo, se refirió a niveles mayores de SOD en el grupo que recibió tratamiento.³⁹

IX.3 Efecto de la TH sobre la intensidad de los bochornos relacionados a los marcadores de EO.

Con respecto a los bochornos asociados con el EO durante el tratamiento, se observó que uno de los marcadores que presenta cambios son los lipoperóxidos, que disminuyen en el grupo con terapia hormonal independientemente de la intensidad de los bochornos, aunque la disminución es consistente en las mujeres que inicialmente tenían bochornos severos. En un estudio realizado por Leal M. y cols (2000) demostraron que las mujeres con bochornos tienden a tener menos antioxidantes en el plasma total y mayores concentraciones plasmáticas de lipoperóxidos. Después de 4 semanas con terapia hormonal demostraron que se redujo el número de bochornos, incrementando la capacidad antioxidante del plasma y reduciendo las concentraciones plasmáticas de lipoperóxidos, también demostró que en grupo que recibió placebo con bochornos no hubo disminución en los niveles de lipoperóxidos.²⁵ Los síntomas acompañados de bochornos sugieren que cuando hay manifestaciones de éstos hay un incremento en la actividad metabólica que junto con sus características repetitivas podrían causar un desequilibrio en el estado redox hacia los procesos oxidativos debido a la formación de intermediarios reactivos de oxígeno.⁴⁰

El efecto de la terapia hormonal sobre superóxido dismutasa asociada a los bochornos demuestra que aumentó en cualquier nivel, pero más evidente en las mujeres con bochornos severos. Al respecto, otro estudio realizado por Unfer y cols. (2006) concluye que la terapia hormonal aumenta la activada de MnSOD y Co-ZnSOD en sangre,⁴¹ lo que concuerda con nuestros hallazgos.

Con relación a la respuesta en la actividad en GPx, se observó un aumento en la actividad, tanto en las mujeres con tratamiento hormonal como con placebo, pero con bochornos leves, por lo que no se observa efecto en las mujeres con bochornos severos, para lo cual no se encontró ningún artículo que discutiera este punto, probablemente por ser resultados negativos.

Finalmente, este estudio tiene el limitante del pequeño tamaño de muestra, además del abandono de las mujeres asignadas al placebo, muy probablemente porque no veían mejora en sus síntomas; además, lo difícil de analizar el efecto de la terapia hormonal en general sobre los indicadores de estrés oxidativo es que existen diferentes técnicas y la gran mayoría de los autores estudian uno o dos componentes lo que deja cuestionar los demás marcadores.

X. CONCLUSIONES

Hipótesis

“Si los bochornos provocan un malestar en la mujer posmenopáusica incrementando el EO y la terapia hormonal tiene efecto positivo sobre los bochornos, entonces suponemos que la TH disminuirá el EO provocado por los bochornos”

En relación a la asociación de la intensidad de los bochornos con los marcadores del EO, se observó una asociación significativa entre los marcadores de SOD y LPO.

Después de la administración de terapia hormonal durante 6 meses se observó que disminuye la sensación de los bochornos, así como en los marcadores de lipoperóxidos y aumenta la actividad de superóxido dismutasa, con lo que disminuye el EO.

XI. PERSPECTIVAS

Para poder tener mayor evidencia entre la relación de los bochornos y los marcadores de estrés oxidativo se pretende seguir el estudio a 12 meses con la población de estudio. Debido a que el número entre ambos grupos es pequeño, se deberá aumentar el tamaño de muestra para tener una mejor evidencia.

XII. REFERENCIAS

1. Vargas-Hernández V, Acosta-Altamirano G, Moreno-Eutimio M, Flores-Barrios K, Tovar-Rodriguez J. Terapia hormonal de reemplazo durante la menopausia: Del riesgo al beneficio. *Rev Hosp Juárez Mex.* 2013;80(4):251-261
2. Shifren J, Schiff I. Papel de la terapia hormonal en el manejo de la menopausia. *Obstet Gynecol* 2010;115 839–855
3. Hernández-Valencia M, Córdova-Pérez N, Basurto Lourdes, Saucedo R, Vargas C, Vargas A, Ruiz M. Frecuencia de los síntomas del síndrome climaterio. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(4):232-237
4. Grady D. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006;355: 2338-2347.
5. Pachman D, Jones J, Loprinzi C. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Women's Health* 2010;2:123-135.
6. Hot flushes and the menopause: How long should they be expected to last? *Maturitas* 2014;78: 153-154.
7. Guttuso T, DiGrazio W, Reddy S. Review of hot flash diaries. *Maturitas* 2012;71: 213-216.
8. Sloan J, Loprinzi C, Novotny P, Barton D, Lavoisier B, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol.* 2001;19: 4280-4290.

9. Shanafelt T, Barton D, Adjei A, Loprinzi C. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc.* 2002; 77:1207-1218.
10. Dorado C, Rugerio C, Rivas S. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM.* 2003;46(6):229-235.
11. Pacheco J. Estrés oxidativo en la mujer menopáusica. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2010;56 :85-86
12. Escalante-Gómez C, Quesada-Mora S, Zeledón-Sánchez F. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: Papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. *Acta Med Costarric* 2009; 51(4): 206-212
13. Cespedes E, Rodriguez K, Llopiz N. Un acercamiento a la teoría de los radicales libres y el estrés oxidativo en el envejecimiento. *Rev Cubana Invest Biomed* 2000;19(3):186-90
14. Halliwell B, Gutteridge J, Cross C. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now?. Clarendon Press, Oxford.1992;119(6):598–620.
15. González-Torres M, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica.* 2017;25(1):3-9
16. Ramos M, Batista C, Gómez B, Zamora A. Diabetes, Estrés oxidativo y antioxidantes. *Mediagraphic.* 2006;8(1):7-15
17. Zorrilla A. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cubana Invest Biomed* 2002;21(3):178-85
18. Rodríguez M, Menéndez R, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Med.* 2001;30(1): 15-20.

19. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar B, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012;10(49):1-10
20. Dulon-Perez A, The menopause in Latin America. *Maturitas* 74; 2013: 291–292 .
21. Legorreta D. La atención de los síntomas psicológicos durante el climaterio femenino. *Avan Psicol Latinoam* 2007;25(1):44-51.
22. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-271.
23. Baer J, Ayres S. Estrogen levels and lipid Peroxidation Following Exercise. *Preventive Cardiology*. 2001;4(2):85-87
24. VillerTJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2013;16(2):203-204.
25. Leal M, Diaz J, Serrano E, Abellan J, Carbonell J. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flushes. *Rev Obstet Gynecol* 2000;95:804-809.
26. Sánchez- Rodríguez M, Zacarías-Flores M, A, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez M. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012;19(3):361-367.
27. Velasco-Murillo V, Navarrete-Hernández E, Ojeda-Mijares R, Pozos-Cavanzo J, Camacho-Rodríguez M, Cardona-Pérez. Experiencias y conocimientos sobre climaterio y menopausias en mujeres de la ciudad de México. *Gac Med Mex*. 2000;136(6):555-564.

28. Miller H, Li R. Measuring hot flashes: summary of a national institutes of health workshop. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:777-781.
29. Alfaro M. Manejo de los síntomas climatéricos, basado en la evidencia. *Rev Peruana Ginecol Obstet.* 2008;5(4):79-84.
30. Politi M, Schleinitz M, Nananda. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2008; 23(9):1507-1513.
31. MacLennan A, Lester S, Moore V. Terapia de reemplazo estrogénico por vía oral versus placebo para el tratamiento de los sofocos. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;4:CD002978.
32. Vasomotor Symptoms. *JOGC.* 2014: 31-34 [www.jogc.com/article/S1701-2163\(15\)30460-6/pdf](http://www.jogc.com/article/S1701-2163(15)30460-6/pdf)
33. Barnabei V, Cochrane B, Aragaki A, Nygaard I, Williams R, McGovern P. Menopausal symptoms and treatment – related effects of estrogen and progestin in the women’s health initiative. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2005; 105(5):1063-1073.
34. Cabrera T, Guevara E, Cuza L, Domech A, Urbizo R. Estudio preliminar de indicadores del estrés oxidativo y los síntomas que aquejan con mayor frecuencia a las mujeres climatéricas. *Rev Med Electrónica* 2006; 28(3).
35. Ayres S, Abplanalp W, Liu J, Subbiah R. Mechanisms involved in the protective effect of estradiol-17 β on lipid peroxidation and DNA damage. *Am J Physiol.* 1998; 274 (6): 1002- 1008

36. Ozden S, Dildar K, Kadir Y, Gülizar K. The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. *Maturitas*. 2001;38:165-170
37. Wen Y, Doyle M, Norris L, Sinnott M, Cooke T, Harrison F. Combined estrogen-progestogen replacement therapy does not inhibit low-density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol*. 1999;45:315-321.
38. Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res*. 2005;97:1046-1054.
39. Unfer T, Conterato G, da Silva J, Duarte M, Emanuelli T. Influence of hormone replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *Clin Chim Acta*. 2006;369(1):73-77.
40. Freedman R. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998;70:347-358.
41. Unfer T, Maurer L, Medeiros M, Emanuelli T. Estrogen plus progestin increase superoxide dismutase and total antioxidant capacity in postmenopausal women. *Climacteric*. 2014;17:1-10.

XIII. ANEXO

Anexo A. cuestionario sobre de climaterio

2016



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 B. 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 estrogénica sobre la sarcopenia asociada al estrés oxidativo y la calidad de vida en la posmenopausia

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 del climaterio o 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, y pérdida de masa y fuerza muscular, 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 de padecer sarcopenia, como una de las enfermedades asociadas al estrés oxidativo y el envejecimiento.

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 sarcopenia y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas.

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 tiene de 40 a 59 años y desea participar, ocurrirá lo siguiente:

A todas las mujeres, se les realizará una evaluación clínica que 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), la medición de la fuerza y masa muscular, le tomaremos la presión arterial y se le aplicarán unos cuestionarios sobre su estado de ánimo, su sueño, calidad de vida, intensidad de bochornos, su actividad física y aspectos cotidianos de su vida diaria para ver su estado de salud.

- *Las mujeres posmenopáusicas que decidan participar* y tengan modificaciones en su fuerza y/o masa muscular serán divididas en dos grupos: una mitad a las que 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 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 5 citas. En cada visita se realizará la toma de muestra sanguínea, medidas antropométricas, de fuerza y masa muscular, presión arterial y se aplicarán los cuestionarios, las citas serán al inicio del estudio, a los 3, 6, 9 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, aseadas, con ropa cómoda. También le pediremos contestar los cuestionarios, para lo cual 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. A las mujeres participantes 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

No recibirá ningún pago por su participación en el estudio. Los resultados hematológicos y de química sanguínea pueden ser de utilidad para el conocimiento de su estado de salud. El beneficio directo por su participación en el estudio es el seguimiento de su estado de salud.

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 Unidad de Investigación. 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 ó puede comunicarse de lunes a viernes con la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez a teléfono 5623-0750 o con el pas. de QFB Oswaldo Daniel García Anaya al número 553464-6162.

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 C. Cuestionario de estilo de vida

2016



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): _____



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

Clave:

Anexo D. Cuestionario de Bochornos.

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha de aplicación: _____




Instrucciones: Este cuestionario tiene la finalidad de establecer la frecuencia e intensidad de los bochornos (sensaciones súbitas de intenso calor que ocurre en la parte superior del cuerpo, con enrojecimiento de la cara y el cuello, pudiendo aparecer manchas rojas en el pecho, espalda y brazos). Si padece sofocos y sudoraciones nocturnas que la despiertan, considérela como muy severo. Debe hacer el registro diario durante una semana. Indique el número de bochornos que presenta durante el día y la intensidad de ellos anotando en el renglón correspondiente por día. Es posible tener bochornos de diferentes intensidades durante un día. Considere un periodo de 24 h, de 8:00 am de un día a 8:00 am del otro, como un día.

Fecha de inicio: ___/___/___
 día mes año

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Número de bochornos en el día que fueron leves, moderados, severos, muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos
Total de bochornos en el día							

Fecha de término: ___/___/___

Anexo E. Descripción de los bochornos

Niveles de bochorno	Descripción	
Leves	<ul style="list-style-type: none"> • Duración: menos de 5 minutos. • Síntomas físicos: calor con sentimientos de incomodidad, cara roja. 	
Moderados	<ul style="list-style-type: none"> • Duración: hasta 15 minutos • Síntomas físicos: cabeza, cuello, orejas o el cuerpo entero se siente caliente; los músculos están tensos; algunas sudoraciones; sequedad de boca. • Síntomas emocionales: irritabilidad, agitación, pérdida de energía, cansancio, sentimientos de vergüenza cuando se siente un bochorno enfrente de otros. 	
Severos	<ul style="list-style-type: none"> • Duración: hasta 20 minutos • Síntomas físicos: calor que se puede describir como estar quemándose; un cambio en la frecuencia cardiaca; debilidad; dolor de cabeza; severas sudoraciones; sensaciones punzantes sobre la piel; pesadez en el pecho. • Síntomas emocionales: vergüenza, ansiedad, sensación de un ataque de pánico. 	
Muy severos	<ul style="list-style-type: none"> • Duración: hasta 45 minutos • Síntomas físicos: temperatura muy elevada, sudoración continua, dificultades para respirar, debilidad, mareos, calambres en las piernas, un cambio en el ritmo cardiaco, sensación de estar enferma del estómago. • Síntomas emocionales: angustia, sensación de querer escapar, dificultad para realizar las actividades. 	