

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

EFFECTO DE LA TERAPIA CON TIBOLONA SOBRE EL ESTRÉS
OXIDATIVO PROVOCADO POR LA SINTOMATOLOGÍA
POSTMENOPÁUSICA Y LA CALIDAD DE VIDA.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:
ALEJANDRA OLVERA MARTELL



DIRECTOR DE TESIS :
DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

ASESOR DE TESIS :
Q.F.B. IXEL VENECIA GONZÁLEZ HERRERA

CIUDAD DE MÉXICO

2020



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.

Este trabajo se realizó con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico en su programa PAPIIT con el número IN306517

Dedicatorias

A Dios: Por acompañarme a lo largo de mi carrera profesional, por ser mi fortaleza en momentos difíciles y por brindarme una vida llena de aprendizajes pero sobre todo de felicidad.

A mis padres Beatriz y Gelacio: Por brindarme su apoyo en todo momento, por el amor y valores otorgados, por haberme dado la oportunidad de tener una valiosa educación en el transcurso de mi vida y por ser un excelente ejemplo de vida a seguir.

A mi Tía Estela y Rosa: Por su apoyo incondicional en cada momento y por demostrarme que el amor de madre puede llegar por medio de otras personas.

A mis hermanos Paty, Luis y Gerardo: Paty, gracias por tu cariño, por apoyarme en cada momento en que acudí a ti, a Luis y Gerardo por estar ahí brindándome su apoyo, cariño y valiosos consejos, ustedes son un gran ejemplo a seguir.

A Anabel, Yiyi, Sofi y Kike: Por brindarme su amor y compañía en todo momento.

Agradecimientos

A la Dra. Martha A. Sánchez:

Por su apoyo y conocimiento compartido en el aula y en este proyecto, mi más grande respeto y admiración por usted.

A la Q.F.B. Ixel Venecia González Herrera:

Por su apoyo en la elaboración de este proyecto.

A mis amigas Monse y Angi: Gracias por las experiencias, cariño y apoyo a lo largo de este gran camino, mi admiración para ustedes.

Índice

I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	2
III.	Marco teórico.....	3
IV.	Problema de investigación	20
V.	Hipótesis.....	20
VI.	Objetivos.....	21
VII.	Material y métodos.....	22
VIII.	Cuadro de operalización de variables.....	24
IX.	Descripción del estudio.....	28
X.	Análisis Estadístico.....	35
XI.	Resultados.....	36
XII.	Discusión	49
XIII.	Conclusiones.....	53
XIV.	Perspectiva.....	54
XV.	Referencias.....	55
XVI.	Anexos.....	64

I. Resumen

Introducción: Después del inicio de la menopausia debido al término de la actividad folicular, la mujer comienza una etapa permanente de amenorrea que la acompaña hasta el final de su vida, conocida como postmenopausia, en estas etapas la falta de actividad folicular provoca que los niveles de estrógenos y progesterona bajen induciendo signos y síntomas que llegan a alterar su calidad de vida y a aumentar su estrés oxidativo por lo que la terapia hormonal con tibolona resulta ser una opción para el alivio de estos signos y síntomas, sin embargo no se tiene evidencia suficiente para demostrar un impacto positivo sobre la calidad de vida y el estrés oxidativo asociado a ellos.

Objetivo: Determinar el efecto de la tibolona sobre el estrés oxidativo asociado a la sintomatología postmenopáusica y la calidad de vida, después de seis meses de tratamiento, comparado con placebo.

Material: Se realizó un ensayo clínico en el cual participaron 38 mujeres postmenopáusicas de 45 a 59 años de edad con residencia en la Ciudad de México y zona metropolitana. Se conformaron dos grupos; uno con tibolona y otro con placebo, 18 y 20 participantes respectivamente; el tratamiento con tibolona fue de 2.5 mg/d vía oral durante seis meses y el placebo se administró en las mismas condiciones. En tiempo basal, tres y seis meses se midieron marcadores de estrés oxidativo: lipoperóxidos (LPO), ácido úrico, enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPX), se calculó la razón SOD/GPX, para la evaluación de la calidad de vida se aplicaron los cuestionarios de Calidad de vida breve (WHOQOL-BREF) y para sintomatología la escala de medición de menopausia (MRS).

Resultados: La tibolona disminuyó la sintomatología postmenopáusica total del 88% al 65% en un periodo de seis meses ($p < 0.05$). El marcador que mostró mejor efecto fue el nivel de LPO, considerándolo con la combinación de uso de tibolona en mujeres con calidad de vida promedio/mala disminuyendo de 0.354 $\mu\text{mol/L}$ basales a 0.292 $\mu\text{mol/L}$ a los seis meses.

Conclusiones: La tibolona mejoró la sintomatología postmenopáusica y puede presentar un posible efecto reductor sobre LPO en mujeres con calidad de vida promedio/mala.

II. Introducción

Todas las mujeres a lo largo de su vida inician una etapa no reproductiva caracterizada por un cese permanente de menstruaciones y este cese hasta el final de sus días se le define como postmenopausia. Cuando una mujer envejece su capacidad de ovular disminuye y finalmente termina, causando que los niveles de estrógenos bajen provocando cambios en el comportamiento del cuerpo de la mujer. Estos cambios son los signos y síntomas típicos de la postmenopausia, estos cambios son vasomotores como los sofocos y la transpiración, los psicosociales como sensación de ansiedad, nerviosismo y depresión general y los genitourinarios como sequedad, ardor e irritación, falta de lubricación, dolor y no está limitado a síntomas urinarios de urgencia, disuria e infecciones recurrentes pueden llegar a alterar su calidad de vida y estos pueden estimular al estrés oxidativo en varios tejidos debido a la liberación de especies reactivas de oxígeno (EROs). Se ha propuesto que el tratamiento hormonal es una opción para aliviar la sintomatología postmenopáusica y con ello mejorar la calidad de vida y disminuir el estrés oxidativo. Entre los tratamientos hormonales la tibolona es un esteroide sintético cuyo uso, tiene dentro de sus ventajas la disminución de bochornos, disminución de la resequedad vaginal, incremento de la libido, además de tener efectos progestacionales, con menos efectos adversos que una terapia estrogénica. Sin embargo, no se tiene evidencia científica suficiente para demostrar que la tibolona tiene un impacto positivo sobre la calidad de vida asociada a estrés oxidativo, por lo tanto, en este proyecto se evaluó el efecto de la tibolona sobre estos aspectos comparada con placebo.

III. Marco Teórico

Los órganos reproductores femeninos sufren cambios provocados por hormonas a lo largo de la vida de la mujer, los órganos encargados de la ovogénesis y síntesis de hormonas son los ovarios¹. Alrededor de cinco millones células germinales primordiales que tienen origen extragonadal migran a la gónada durante la embriogénesis donde se transforman en folículos ováricos que desde la adolescencia tendrán diferentes estadios de maduración, este proceso se volverá cíclico y continuo, conocido como ciclo menstrual¹. Todo inicia por el hipotálamo que en la adolescencia enviara la señal a la GnRh (Hormona liberadora de gonadotropinas) para la liberación de FSH (Hormona Folículo Estimulante) y la LH (Hormona Leutenizante) para que lleguen a los ovarios a estimular la formación del un folículo de Graff². La FSH tendrá efecto sobre la célula granulosa para aumentar su espesor y en la célula teca interna estarán los receptores para LH que en respuesta secretaran andrógenos que serán convertidos en estrógenos por la enzima aromatasa³ (Figura1).

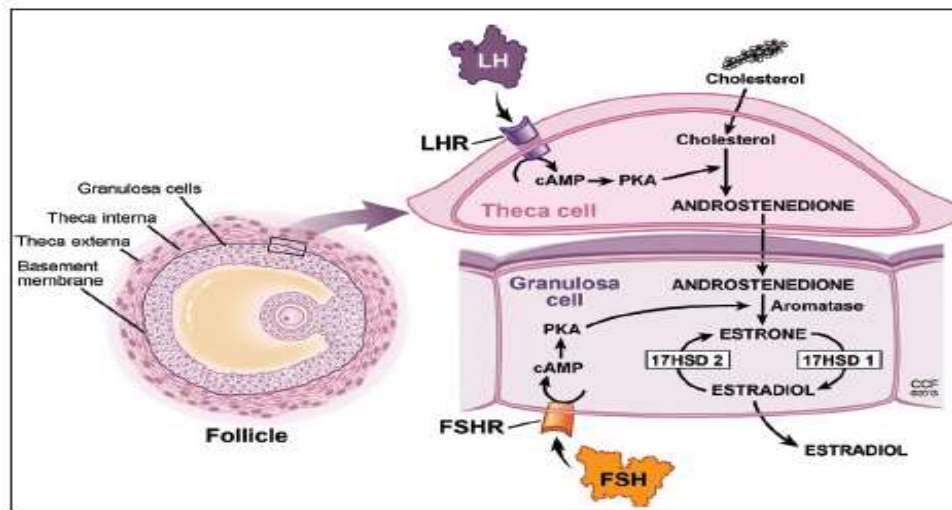


Figura 1. Teoría de la producción de estrógenos en dos células: la hormona LH estimula la producción de androstenediona a partir de colesterol en las células de la teca. Este andrógeno se transporta a las células de la granulosa, donde se convierte en estrona. La LH del foliculo promueve la conversión de estrona a 17 beta-estradiol en los ovarios⁴.

A medida que la mujer envejece inicia una nueva etapa no reproductiva y esto ocurre con el último ciclo menstrual debido a la perdida de la actividad folicular del ovario y después de 12 meses consecutivos de amenorrea inicia esta etapa definida como menopausia⁵ en ella se produce una baja en la concentración de estrógenos e inhibina B (que es producida en los ovarios) sobre los gonadotrofos en la hipófisis provocando la no atenuación de la secreción de FSH⁶, al no tener inhibina B la concentración de FSH empieza a aumentar debido a la atresia de folículos ováricos y por esta desciende la producción de estrogénos³ ya que provoca que el hipotálamo libere GnRh para que la hipófisis secrete más FSH pero ya no hay folículos para la producción.

El último periodo menstrual y la amenorrea permanente hasta el final de sus días de la mujer se conoce como la postmenopausia⁵. En este periodo postmenopáusico cambia la fuente y la naturaleza de los estrógenos circulantes, el ovario prácticamente deja de segregar estrógenos, el estrógeno predominante es la estrona, esto se debe a que ya no se tiene la capacidad de producir la enzima aromatasa para transformar la testosterona en estradiol y solo hay aumento de la conversión periférica en los adipocitos de la androsterona (producida en la corteza suprarrenal) a estrona⁷, en esta etapa también se reduce el número y la actividad de receptores estrogénicos en tejidos por lo que la estrona siendo una forma débil del estrógeno puede ser el mejor estrógeno endógeno para mantener las funciones fisiológicas en ese momento⁸.

Para facilitar la investigación sobre la menopausia y la explicación a paciente, en el 2001 el Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) divide la vida de la mujer en siete periodos (Figura 2), subdivididas en etapas reproductivas caracterizadas por ciclos menstruales regulares; etapas de transición menopáusica con ciclos variables y valores altos de FHS; y etapas postmenopáusicas que comienzan con el periodo menstrual final y duran hasta el final de la vida⁹.

Etapa	-5	-4	-3	-2	-1	+1	+2
	Terminología	Reproductiva			Transición a la menopausia		Postmenopausia
	Temprana	Pico máximo	Tardía	Temprana	Tardía	Temprana	Tardía
Duración de la etapa	Variable			Variable		1 año	4 años
Ciclo menstrual	Variable a regular	Regular		Variable > 7 días del ciclo normal	≥ 2 ciclos saltados o un periodo de amenorrea ≥ 60 días	No hay	
Sistema endocrino	FSH Normal		Incremento de FSH	Incremento de FSH		Incremento de FSH	

Figura 2. Etapas del envejecimiento reproductivo (STRAW). Tomado de Nelson H. Menopause, 2008⁹.

III.I Sintomatología Postmenopausica

Los cambios estrogénicos durante el inicio de la menopausia y la permanencia de la postmenopausia hasta el final de la vida de las mujeres marcan una serie de cambios fisiológicos en su organismo. Los cambios van a afectar todos los órganos que tengan receptores estrogénicos causando signos y síntomas que se agrupan en diferentes categorías según su sitio de acción¹⁰.

III.I.I Vasomotores

Los síntomas vasomotores o sofocos son los más característicos en la postmenopausia, se definen como una sensación de calor asociada a una vasodilatación cutánea y sudoración, causando el descenso de la temperatura corporal provocando el aumento de la frecuencia cardíaca. No se sabe la fisiología exacta de los sofocos, sin embargo se asocian con alteraciones en los neurotransmisores del SNC (Sistema nervioso Central) debido al cambio en concentraciones de los estrógenos¹¹. Existe evidencia preclínica in vitro e in vivo

de que los estrógenos son neuromoduladores de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos jugando un papel en el mantenimiento de la temperatura en el cerebro y la periferia, regulando los sistemas de producción, liberación, reciclaje, eliminación y actividad de los receptores de NE (Neurotransmisores estrogénicos) y 5-HT (5-hidroxi-triptamina), la densidad de los sitios de unión pre y postsinápticos y la desactivación a través de la recaptación y degradación de los neurotransmisores¹², tales modulaciones asociadas a estrógenos de señalización de NE y 5-HT son un medio por lo cual se produce la disfunción termorreguladora¹³.

III.I.II Genitourinarios

El síndrome genitourinario en la menopausia (GSM) se define como el conjunto de signos y síntomas asociados a la disminución de estrógenos y otros esteroides sexuales que causan cambios en labios mayores, clítoris, introito, vagina, uretra y la vejiga. Este síndrome incluye síntomas como sequedad, ardor e irritación, falta de lubricación, dolor y no está limitado a síntomas urinarios de urgencia, disuria e infecciones recurrentes¹⁴. La fisiología de este síndrome se ve dominada por la existencia de receptores estrogénicos alfa y beta presentes en los tejidos genitales de mujeres premenopáusicas, donde el receptor beta específicamente tiene menor existencia con mujeres en la postmenopausia¹⁵.

Estos receptores de estrógenos están en la vagina, vulva, la musculatura del piso pélvico, la fascia endopelvica, la uretra y el trigono vesical, y como resultado de la deficiencia de estrógenos después de la menopausia se produce cambios

anatómicos e histológicos en tejidos genitales femeninos, incluida la reducción de colágeno, ácido hialurónico, elastina, adelgazamiento del epitelio, disminución de la función de las células del músculo liso, aumento de la densidad de tejido conectivo y menos vasos sanguíneos. Estos cambios reducen la elasticidad de la vagina, aumentan el pH vaginal, disminuyen la lubricación y aumentan la vulnerabilidad a la irritación física y al trauma^{16,17}.

Debido a que también los receptores estrogénicos (RE) están presentes en el trigono de la vejiga y en el epitelio escamoso de la uretra proximal y distal, los estrógenos pueden aumentar el umbral sensorial de la vejiga y la presión de cierre uretral¹⁸, por lo que en la postmenopausia sugieren que la principal causa de estos síntomas urinarios es la disminución esfinteriana intrínseca relacionada con el tejido conectivo alterado por la deficiencia de estrógenos¹⁹. Las mujeres postmenopáusicas pueden tener diferentes factores de riesgo de infección urinaria, los cambios anatómicos como el cistocele, el aumento de orina residual y la diabetes son factores de riesgo de infección urinaria recurrente en mujeres mayores²⁰.

III.I.III Estado de ánimo

Cambios de humor, insomnio, depresión y ansiedad son algunos síntomas psicológicos de la menopausia. Los cambios de humor están atribuidos a la caída de los niveles de estrógeno y su impacto en los neurotransmisores en el cerebro, lo que pueden causar una inestabilidad en él²¹. Los estrógenos actúan sobre el SNC mediante diversos mecanismos como la estimulación de los

neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina que son los neurotransmisores más relacionados con los estados de ánimo ²², por lo tanto al fluctuar los niveles de estrógeno las concentraciones de estos neurotransmisores también^{21,22,23}.

Los síntomas de depresión y ansiedad son temas de controversia porque pueden ser contribuidos a otros aspectos de la vida como la salud, la pérdida de trabajo, duelos y el síndrome del nido vacío. Los trastornos de sueño son comunes en mujeres que pasan a la postmenopausia, una posible explicación puede ser un efecto dominó de la deficiencia de estrógenos a través del efecto de sudores nocturnos causando irritación; sin embargo, los estrógenos tienen efectos ansiolíticos y cuando se administran intravenosamente tienen efecto sedante^{24,25}.

III.II. Calidad de Vida

La calidad de vida es la percepción del individuo tomando en cuenta el lugar que ocupa en el entorno cultural y en el sistema de valores en que vive, así como en relación a objetivos, expectativas, criterios y preocupaciones, considerando la salud física, estado psicológico, grado de independencia, relaciones sociales, ambientales, sus creencias personales, dejando a un lado posesiones materiales²⁶.

Por lo que la postmenopausia constituye una etapa fisiológica de transición a una nueva situación biológica donde se pierde la capacidad reproductiva y trae una serie de signos y síntomas como bochornos, sudores nocturnos, problemas al dormir, cambios en el estado de ánimo y los malestares genitourinarios, algunas

mujeres que tienen estos signos y síntomas graves, llegan a afectar su calidad de vida²⁷.

Los síntomas vasomotores, aumentan los trastornos de sueño, deterioran las relaciones sociales interfiriendo en el estado de ánimo y disminuyendo la productividad del trabajo y son muy molestos cuando son severos causando vigilia nocturna e insomnio crónico²⁸, también los síntomas genitourinarios que se presentan en la mayoría de las mujeres postmenopáusicas causan molestias y angustia especialmente en el funcionamiento sexual, en la autopercepción e imagen corporal afectando también su calidad de vida y su vida cotidiana^{30,31} y los cambios de humor, insomnio, depresión y ansiedad están atribuidos en su parte a los cambios en la concentración de los estrógenos, sin embargo los elementos psicosociales, así como los trastornos psiquiátricos pasados, a menudo se encuentran en el fondo de los trastornos del estado de ánimo postmenopáusico³², además los factores étnicos, culturales y religiosos a menudo influyen en la forma en la que la mujer percibe esta etapa³³, por lo que la calidad de vida en la postmenopausia está influenciada por muchos parámetros incluidos síntomas físicos, el estado psicológico y la cultura.

III.III Estrés oxidativo

Otro evento causado en parte por la marcada reducción de estrógenos en la postmenopausia es el estrés oxidativo consiste en la sobreproducción de radicales libres (RL) que no pueden ser contrarrestados por los mecanismos antioxidantes

del organismo, normalmente los antioxidantes neutralizan los RL y ayudan a prevenir el estrés³⁴. El estrés oxidativo se define más concretamente como el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas (ER) y RL que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no pueden ser contrarrestados por los sistemas antioxidantes³⁵. La formación de ER y RL es el resultado del metabolismo celular y de factores ambientales como la contaminación o el humo del tabaco, estas son altamente reactivas y pueden dañar estructuras y alterar el funcionamiento de carbohidratos, ácidos nucleicos, lípidos y proteínas³⁶. 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 próximas para completar su orbital, siendo componentes altamente reactivos y oxidantes^{37,38}.

El oxígeno que normalmente se respira participa en muchas reacciones donde se originan RL, de ahí, que al oxígeno se le considera una molécula potencialmente tóxica. La reducción univalente del oxígeno genera intermediarios reactivos en una serie de reacciones que involucran cuatro electrones, produciendo tres compuestos denominados especies reactivas de oxígeno (EROs) como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que no es un RL pero entra en esta clasificación por su fácil descomposición en presencia de metales de transición (principalmente Fe^{2+}) para producir el hidroxilo (OH^{\cdot})^{37,38,39}. Además del oxígeno, el nitrógeno es capaz de formar RL como dos óxidos: óxido nítrico (NO^{\cdot}) y dióxido nítrico (NO_2^{\cdot}), conformando las especies reactivas de nitrógeno (ERNs)^{40,41}. A su vez, los radicales hidroxilo son capaces de reaccionar con

biomoléculas para dar RL menos reactivos como los peroxilos ($\text{ROO}\cdot$) y radicales tiol ($\text{RS}\cdot$) y el $\text{O}_2^{\cdot-}$ y $\text{NO}\cdot$ reaccionan entre sí para formar peroxinitrilo (ONOO^-)^{36,38,40}.

El organismo cuenta con un sistema antioxidante, donde un antioxidante es cualquier sustancia, que al estar presente a bajas concentraciones a comparación con su sustrato oxidable, puede inhibir o retardar la oxidación del sustrato. Para contrarrestar el daño a estas biomoléculas el organismo tiene sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Las sustancias no enzimáticas actúan cediendo electrones (oxidándose) para transformar un RL débil menos tóxico y los antioxidantes enzimáticos catalizan o aceleran las reacciones químicas que utilizan los sustratos que reaccionan con los RL^{34,36}.

Para la medición del estrés oxidativo se han propuesto una gran variedad de marcadores biológicos, cuyos indicadores han sido desarrollados para determinar el daño mediado por RL o la generación de RL en vivo, dentro de los cuales está la medición de lípidos y proteínas. Estas técnicas son ampliamente utilizadas en la investigación clínica y epidemiológica^{41,42}.

Para medir el estrés oxidativo de una forma integral se considera comúnmente LPO (lipoperóxidos) una biomolécula oxidada y los componentes de los sistemas antioxidantes intracelulares y extracelulares más fácilmente medibles en una muestra sanguínea⁴⁴.

Los ácidos grasos son las biomoléculas más susceptibles a ser atacadas por RL, sobre todo los ácidos grasos poli-insaturados ya que son fácilmente oxidables, este

proceso de oxidación es llamado como lipoperoxidación o peroxidación lipídica y los productos derivados de estas reacciones se les denomina Lipoperóxidos (LPO). Las membranas celulares son ricas en ácidos grasos poli-insaturados, de ahí que el Estrés oxidativo dañe directamente la estructura de la membrana celular e indirectamente a otros componentes celulares por la producción de aldehídos reactivos^{44, 45}. Los LPO son compuestos inestables que tienden a degradarse rápidamente en una variedad de productos como: dienos conjugados, etano y pentano, malondialdehído, n-aldehídos, y aldehídos alfa, beta-insaturados e isoprostanos. El procedimiento más comúnmente utilizado en tejidos y fluidos humanos es la medición del malondialdehído (MDA) acoplado al ácido tiobarbitúrico (TBA), cuyo resultado es un producto cromogénico (TBARS) que puede medirse espectrofotométricamente a 532nm, esta técnica es de baja complejidad y es rápida, por lo que es un método de elección^{46, 42,47}.

Otros compuestos del sistema antioxidante más fácilmente medibles y que ayudan a valorar los mecanismos antioxidantes intracelulares es la acción de las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa.

III.III.I Superóxido dismutasa (SOD)

Descubierta en 1969 por Fridovich, SOD puede anular la autooxidación mediante la dismutación de los dos productos de radicales formados en la primera etapa de transferencia de electrones, cataliza la dismutación del superóxido y esto pone a SOD como antioxidante de catecol, tiol y otros compuestos de pérdida de auto oxidación⁴⁸. Para esta enzima se utiliza un método directo, en el cual se genera

O_2^- con la enzima xantina oxidasa (XO) a partir del sustrato xantina y la SOD compete con un colorante indicador (INT) por el O_2^- .⁵⁰

III.III.II Glutación peroxidasa (GPX)

Es un tripéptido-tiol presente en casi todas las células, la forma reducida del glutación es defensora y la forma oxidada no lo es, el glutación reducido ayuda a neutralizar el peróxido de hidrogeno en las células⁵¹. La acción de GPX se puede valorar midiendo la liberación de glutación oxidado (GSSG)⁴⁹.

Las defensas antioxidantes extracelulares se miden a través de la denominada capacidad antioxidante total (TA), en la cual se considera la acción acumulativa de todos los antioxidantes presentes en plasma y fluidos corporales, siendo un parámetro integrado⁴⁸, este parámetro valora la habilidad de los compuestos donantes de H^+ o un electrón para oxidar las especies introducidas en el sistema de ensayo por lo que es un método indirecto^{51,52}.

Todas estas mediciones se consideran como parámetros individuales y de manera estática, pero el estrés oxidativo es un balance dinámico debido a que se puede observar individuos con LPO elevados con respuesta antioxidante eficiente, así como sujetos sin altos niveles de moléculas oxidadas pero deficiente respuesta antioxidante, por lo que si se evalúan de manera independiente en sistema pro-oxidante y el antioxidante se propician errores de interpretación teórica⁵³. Por lo que Remacle y cols. (1992) desarrollaron un modelo teórico de interpretación bioquímica entre las tres enzimas observando que la razón SOD/GPX baja da una mejor protección contra el estrés oxidativo, debido a que la eficiencia de SOD es

relativamente mayor por periodos cortos de estrés, los cuales principalmente afectan la división celular sin degeneración celular⁵⁴ además, hay un nivel crítico de daño como resultado del balance entre la producción de RL y los sistemas de defensa, principalmente de GPX y catalasa. Es por ello que se habla de una cooperación aditiva y sinérgica entre estas enzimas⁵⁵.

Con respecto a los antioxidantes exógenos, los principales por masa y actividad son la albumina y el ácido úrico, los cuales conforman más del 50% de la actividad antioxidante total en las mayorías de las muestras, se utiliza el término de actividad residual o brecha antioxidante (GAP) como la actividad antioxidante de otros componentes plasmáticos y puede ser calculada a partir de la capacidad plasmática antioxidante total, la concentración de albumina y el ácido úrico en la muestra de plasma y los equivalentes de Trolox un estándar antioxidante para albumina y ácido úrico, por lo tanto GAP refleja la actividad combinada de antioxidantes plasmáticos que no son albumina y ácido úrico, proporcionando una interpretación de la capacidad antioxidante plasmática cuando no se han medido otros componentes⁵⁶.

III.IV Tratamiento con tibolona sobre los signos y síntomas postmenopáusicos y su efecto sobre la calidad de vida y estrés oxidativo relacionado a ellos.

Debido a las alteraciones causadas por los signos y síntomas en la postmenopausia sobre la calidad de vida y estrés oxidativo, estos requieren tratamiento para sentir un alivio. La sintomatología postmenopáusica puede controlarse o desaparecer con terapia hormonal de reemplazo en diversas formas,

dosis y regímenes de estrógenos, solos o en combinación con progestágenos.

Entre la diversidad de opciones terapéuticas para controlar, disminuir y prevenir estas alteraciones se encuentra la tibolona, es un esteroide sintético con acciones estrogénicas, androgénicas y progestagénicas que puede utilizarse como terapia de reemplazo hormonal (TRH) ⁵⁷. A diferencia de los estrógenos, tibolona no tiene actividad estrogénica en el endometrio y los tejidos mamarios ^{58,59}, es un regulador de la actividad estrogénica de tejido selectivo elegido para aliviar signos y síntomas climatéricos y para prevenir la osteoporosis⁵⁸. Presenta efectos estrogénicos en el tejido óseo, vagina y cerebro; efectos progestágenos en el tejido mamario y en el endometrio; y efectos androgénicos en el hígado ^{58,59}. Después de ser ingerida, la tibolona se metaboliza rápidamente en el hígado y en intestino delgado en sus formas inactivas sulfatadas, en 3 α -hidroxi-TIB y 3 β -hidroxi-TIB. Un tercer compuesto, delta 4-TIB son casi indetectables. Los metabolitos hidroxilados alcanzan su concentración máxima de entre 60-90 min, y su semivida plasmática es de siete horas⁵⁹. Aunque la tibolona puede unirse a los receptores hormonales estrogénicos (ER), androgénicos (AR) y progestágenos (PR), sus efectos se dan principalmente por sus metabolitos, los isómeros 3 α -OH-TIB y 3 β -OH-TIB tienen alta afinidad por ER, mientras que Δ 4-TIB tiene mayor afinidad por AR y PR⁶⁰, lo que limita la presencia de efectos no deseados como el sangrado vaginal o el dolor mamario que hacen que las mujeres abandonen el tratamiento con estrógenos, por lo que el apego terapéutico es mejor.

Los efectos de tibolona sobre la sintomatología también llegan a afectar la calidad de vida positivamente en un periodo de cuatro semanas (Figura3).^{61, 62}.

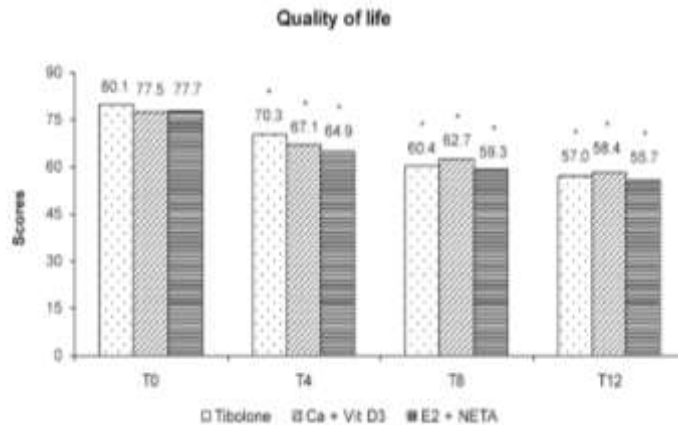


Figura 3. Evaluación de la calidad de vida. Puntaje promedio en el WHO (Cuestionario de la salud de la mujer) al inicio del estudio a 0 (T0) y 4 (T4), 8 (T8) y 12 (T12) semanas después del tratamiento en grupos de mujeres postmenopáusicas tratadas con tibolona, Calcio+ Vitamina D3 y E2+NETA (Estradiol/Noretisterona).
 $p < 0.05$.⁶¹

Además tibolona se podría relacionar con la disminución en la concentración de LPO en plasma estimulando directa o indirectamente la regeneración de tocoferol provocando el aumento de concentraciones plasmáticas de vitamina E⁶³.

III.V. Instrumentos de medición

Para evaluar los efectos de tibolona sobre la calidad de vida y la sintomatología postmenopáusica se utilizaron instrumentos de medición, para calidad de vida el instrumento WHOQOL y para la sintomatología postmenopáusica el MRS.

III.V.I. Medición de la calidad de vida WHOQOL

El proyecto de la calidad de vida de la OMS (WHOQOL) se inició en 1991 con el objetivo de desarrollar un instrumento internacional de la calidad de vida

transculturalmente comparable redactado por Alison Harper, con colaboración de investigadores en cada uno de los centros de estudio con un panel de consultores internacionales bajo la dirección del Dr. J. Orley. La calidad de vida contempla varias percepciones del individuo por lo que el WHOQOL evalúa un contexto cultural, sistema de valores, objetivos, estándares y preocupaciones personales. El WHOQOL-BREF contiene 26 preguntas seleccionadas de los dominios WHOQOL-100 y cuatro dominios (físico, psicológico, relaciones sociales, medio ambiente), este instrumento produce un perfil de la calidad de vida, los cuatro puntajes de dominio denotan una percepción individual de la calidad de vida en cada dominio en particular y estos se escalan de una manera positiva (a mayor puntaje una mejor calidad de vida). El tiempo total promedio que se tarda en contestarlo es de 15 min y la escala es del tipo cerrada de Liker, es la versión corta del instrumento pero es ideal para el uso en grandes estudios de investigación o ensayos clínicos ⁶⁴

III.V.II. Medición de la Sintomatología postmenopáusica

Para medir la gravedad de los signos y síntomas relacionados con los cambios postmenopáusicos que afectan la calidad de vida de la mujer, se desarrolló un instrumento llamado escala de calificación de la menopausia (MRS) a principios de 1990 por muchas instituciones como Organon Alemania, Infratest Munich, Universidad de Munster y Berlin, ZEG Berlin⁶⁵, consiste en una lista de 11 ítems (síntomas o quejas). Cada uno de los ítems tiene una escala de puntos desde cero a cuatro donde el cero es igual a sin quejas y el cuatro es igual a síntomas severos, esto dependiendo de las quejas percibidas por las mujeres que

completan la escala. El sistema de puntuación es simple, el puntaje aumenta punto por punto con la creciente gravedad de los síntomas o no. La mujer encuestada marca una de las 5 opciones de gravedad para cada ítem, los puntajes compuestos para cada una de las dimensiones se basan en sumar las puntuaciones de cada ítem de las respectivas dimensiones. La puntuación total es la suma de cada dimensión⁶⁶, en donde hay mayor puntuación, hay más molestias.

IV. Problema de investigación

La sintomatología postmenopáusica llega a afectar la calidad de vida y a estimular el estrés oxidativo de las mujeres en esta etapa. Esta sintomatología es debida a la disminución de los estrógenos, alterando su calidad de vida y produciendo un aumento en el estrés oxidativo; por lo que optar por una terapia hormonal para controlar esta sintomatología y mejorar la calidad de vida es una buena opción. La tibolona es un esteroide utilizado para el tratamiento de los síntomas de la postmenopausia y ha demostrado tener un efecto positivo en estos casos, pero no existe evidencia científica suficiente para comprobar que tiene un impacto positivo sobre el estrés oxidativo asociado a la calidad de vida, por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿La tibolona disminuirá la sintomatología postmenopáusica aumentando la calidad de vida y disminuyendo el estrés oxidativo, comparada con placebo?

V. Hipótesis

Si la tibolona es utilizada por las mujeres postmenopáusicas para contrarrestar la sintomatología que presentan debido a la baja concentración de estrógenos en su organismo y esto a su vez altera la calidad de vida y aumenta el estrés oxidativo, entonces las mujeres sometidas a terapia con esta hormona tendrán una mejora en la sintomatología, calidad de vida y una disminución del estrés oxidativo.

VI. Objetivos

VI.I. General

Determinar el efecto de la tibolona sobre el estrés oxidativo asociado a la calidad de vida y sintomatología postmenopáusica, después de seis meses de tratamiento, comparado con placebo.

VI.I.I. Específicos

- Evaluar el nivel de estrés oxidativo de las mujeres postmenopáusicas a través de la medición de lipoperóxidos plasmáticos (LPO), el sistema antioxidante con superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y la relación SOD/GPx y nivel de ácido úrico, antes y después de 6 meses de tratamiento.
- Valorar el impacto del tratamiento con tibolona sobre la sintomatología postmenopáusica utilizando la escala de calificación de la menopausia (MRS).
- Determinar el efecto del tratamiento con tibolona sobre la calidad de vida utilizando el instrumento WHOQOL-BREF.

VII. Material y Métodos

VII.I. Diseño de estudio

VII.I.I. Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego.

VII.II. Universo de estudio

VII.II.I. Mujeres de 45-59 años con postmenopausia natural, residentes en la Ciudad de México y zona metropolitana.

VII.III. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

VII.III.I. Inclusión

- Mujeres con por lo menos 12 meses de amenorrea espontánea y/o niveles séricos de estradiol por debajo de 25 pg/mL y niveles de FSH superiores a 50 mU/mL
- Con enfermedades crónicas controladas.
- Edad de 45-59 años.
- Sin la ingesta de suplementos antioxidantes y terapia hormonal durante al menos 6 meses antes del estudio.
- Sin antecedentes de neoplasia maligna.

VII.III.II. Exclusión

- Hipersensibilidad conocida a estrógenos o prostágenos.
- Que no hayan firmado el consentimiento informado.
- Que participen en otro estudio.

VII.III.III. Eliminación

- Abandono del proyecto por voluntad propia.
- Que presenten reacciones adversas.

VII.IV. Variables

VII.IV.I. Independiente

- Terapia con tibolona y placebo

VII.IV.II. Dependientes

- Estrés oxidativo.
- Sintomatología postmenopáusica.
- Calidad de vida.

VIII. Cuadro de operacionalización de variables

Variables	Definición	Nivel de medición	Categorías
Terapia	Tratamiento asignado aleatoriamente a las participantes durante seis meses	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tibolona ▪ Placebo
Estrés oxidativo	Desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de Especies Reactivas (ER) y Radicales Libres (RL) que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no pueden ser contrarrestados por los sistemas antioxidantes ¹² .	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LPO ($\mu\text{mol/L}$) ▪ SOD (U/gHb) ▪ GPx (U/gHb) ▪ Ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) ▪ SOD/GPX ▪ AT ($\mu\text{mo/L}$) ▪ GAP ($\mu\text{mol/L}$)
		Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ LPO altos ≥ 0.320 $\mu\text{mol/L}$ ▪ SOD baja ≤ 1.20 U/gHb ▪ GPx baja ≤ 56.3 U/gHb ▪ SOD/GPx alta ≥ 0.023

				<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ácido úrico bajo $\leq 268 \mu\text{mol/L}$ ▪ AT bajos $\leq 1030 \mu\text{mol/L}$ ▪ GAP baja $\leq 696 \mu\text{mol/L}$
Sintomatología postmenopáusica	Los cambios hormonales van a afectar todos los órganos que tengan receptores estrogénicos causando cambios en el organismo como lo son los signos y síntomas vasomotores, genitourinario y estados de ánimo. ³	MRS	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Total mala ≥ 9 puntos ▪ Psicológica mala ≥ 4 puntos ▪ Somática mala ≥ 5 puntos ▪ Urogenital mala ≥ 2 puntos
			Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puntuación obtenida
Calidad de vida	La calidad de vida está en función de la percepción del individuo tomando en cuenta el lugar que ocupa en el entorno cultural y en el sistema de valores en que vive, así como en relación a objetivos, expectativas, criterios y preocupaciones, considerando la salud física, estado psicológico, grado de independencia, relaciones sociales,	WHOQ	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mala 26-60 puntos ▪ Promedio 61-95 puntos ▪ Buena 96-130 puntos

	<p>ambientales, sus creencias personales, dejando a un lado posesiones materiales⁴⁴.</p>			
<p>Factores pro-oxidantes del estilo de vida</p>	<p>Tabaquismo, ingesta de alcohol y café, sedentarismo e insomnio¹⁴.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Puntuación obtenida ▪ Tabaquismo, positivo al fumar más de dos cigarrillos por día. ▪ Ingesta de alcohol, positiva cuando se consumen más de dos copas por día. ▪ Ingesta de café positiva, cuando se ingieren mas de dos tazas por día. ▪ Sedentarismo

			<p>positivo, cuando la actividad física es menor a 30 min por día.</p>
--	--	--	--

- Insomnio positivo, cuando las horas de sueño son menos de 6 por día.

IX. Descripción del estudio

Se divulgó el proyecto de postmenopausia y estrés oxidativo por medio de carteles y volantes en la zona aledaña a la FES Zaragoza. A las mujeres contactadas se les invitó a una plática informativa sobre el proyecto. Las mujeres interesadas que cumplieron con los criterios de inclusión se les asignó una clave y se sometieron a los siguientes exámenes: historia clínica completa, aplicación de instrumento de calificación de la calidad de vida WHOQOL-BREF (ANEXO I), Escala de calificación de menopausia (ANEXO II), Cuestionario de Estilo de vida (ANEXO III) para contemplación de factores pro-oxidantes, análisis de estrés oxidativo y análisis bioquímico después de un periodo de ayuno de 12h, con higiene personal, sin la aplicación de loción y crema corporal, las muestras sanguíneas se extrajeron en tubo sin aditivo para Biometría Hemática y en tubo con EDTA para Química Sanguínea, todos ellos fueron etiquetados con iniciales del paciente y clave asignada respectivamente.

A toda mujer que participó en el proyecto se les entregó de una Carta de consentimiento informado (ANEXO IV).

Se conformaron dos grupos aleatoriamente de la muestra total, al primer grupo se le asignó el tratamiento con la tibolona a dosis de 2.5 mg/d vía oral durante 6 meses y al segundo grupo se le asignó placebo con las mismas características de aspecto que las tabletas de tibolona en el mismo periodo, ambos tratamientos se les proporcionaron mensualmente.

IX.I. Medición del estrés oxidativo

El estrés oxidativo se evaluó en muestras sanguíneas con previo ayuno de al menos 12 h, higiene personal y sin la aplicación de ninguna especie crema o loción en la piel, la muestra de sangre se extrajo utilizando tubos Vacutainer con heparina de sodio, todos ellos debidamente etiquetados con las iniciales del paciente y clave asignada en el proyecto.

Las muestras se fraccionaron, a las muestras para la medición de lipoperóxidos se le agregaron 15µL de BHT (Butiril-hiroxitolueno a 12.6mmol) para evitar la autooxidación.

IX.I.I. Técnicas

IX.I.I.I. Lipoperóxidos

Se utilizaron las muestras fraccionadas de plasma heparinizado adicionadas con BHT (12.6mmol) para prevenir su auto-oxidación.

Se midieron 400 µL de plasma heparinizado y se agregaron 50µL de BHT (12.6 mmol) y 400 µL de ácido ortofosfórico (0.2mol/L) consecutivamente, se mezclaron y agitaron por diez segundos, después se taparon los tubos con un corcho y se colocaron en baño de agua a 90°C por 45 min en el baño LAUDA modelo E 100. Cuidadosamente se retiraron los tubos del baño y se colocaron en hielo, una vez fríos, se agregaron 1200 µL de butanol y 100 µL de solución saturada de cloruro de sodio, se agitaron y mezclaron nuevamente por 10 segundos y después se centrifugaron a 5000 rpm por 2 min en la centrifuga Thermo scientific modelo

Megafuge 8, el sobrenadante se extrajo y se leyó contra blanco de butanol a 535 nm y a 572 nm para hacer corrección de lectura por presencia de productos coloridos que se formen durante la reacción en un espectro Shimadzu modelo UV-1601 y se calculó la diferencia, sustrayendo la lectura obtenida a 572 nm de la lectura de 535 nm, la concentración de lipoperóxidos se calculó al interpolar en la curva estándar construida por cantidades crecientes de sustancia patrón de 1,1,3,3-tetrametoxipropeno (TMP).

IX.I.I.II Curva de calibración

Para la curva de calibración se prepararon las siguientes soluciones a partir de la sustancia patrón TMP:

- a) TMP 1mM: Se diluyeron 17 μ L de TMP en 100mL de agua destilada.
- b) TMP 2mM: Se tomó 1 mL de TMP 1mM y se añadieron 4 mL de agua bidestilada (se preparó cada vez en que se usó).

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

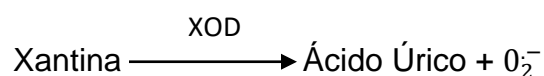
Tubo	TMP (μ L)	H ₂ O (mL)	MDA (μ mol/L)
1	0	1.000	0
2	5	0.995	0.2
3	10	0.990	0.4
4	20	0.980	0.8
5	30	0.930	1.2
6	50	0.950	2.0
7	70	0.930	2.8
8	100	0.900	4.0

Cuadro 1. Concentraciones de curva estándar de TMP.

Se midieron 400µL de cada estándar en el respectivo tubo y se procesaron igual que las muestras. Finalmente se interpolaron los deltas de absorción de las muestras para obtener la concentración de lipoperoxidos en µmol/L.

IX.I.I.III Superóxido Dismutasa (SOD)

Se basa en el uso de Xantina y Xantinaoxidasa (XOD) para formar radicales superóxido.



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



Se tomaron 500 µL de sangre total y se lavaron los eritrocitos tres veces con 3 mL de solución de NaCl al 0.9%, se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos en la centrifuga Thermo scientific modelo MEGAFUGE 8 después de cada lavado, al botón de eritrocitos lavados se le adicionaron 2 mL de agua bidestilada fría, se mezclaron y se dejaron reposar durante 15 minutos a 4°C, del lisado se tomaron 100 µL y se diluyeron con 1.9 mL de amortiguador de fosfatos(0.01 mmol/L pH 7.0). El espectro Shimadzu modelo UV-1601 se puso en cero con solución amortiguadora de fosfatos y se encendió la unidad de temperatura anexa que se ajustó a 37°C, las lecturas se realizaron a 505 nm colocando 0.03 mL de la muestra diluida y se colocaron en baño a 37°C, se adicionó 1 mL de sustrato mixto previamente colocado en el baño a 37°C (xantina 0.05 mmol/L y I.N.T. 0.025

mmol/L) y se mezcló. Se agregaron 0.15 mL de Xantin oxidasa a 37° C y simultáneamente se disparó el cronometro. Se mezcló y se registró la absorción (A1), y al cabo de 30 segundos se leyó la absorción final (A2) transcurridos tres minutos más. Se calculó el delta restando A1 de A2 y se dividió en tres para obtener la actividad por minuto, se siguieron los mismos pasos utilizando como muestra 0.030 mL de agua destilada para obtener el blanco, se hizo por duplicado, se calculó el promedio y se determinó el porcentaje de inhibición con la siguiente fórmula:

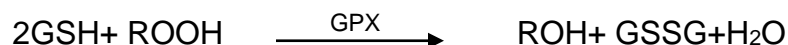
$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \left(\frac{\text{Delta/ min muestra} * 100}{\text{Delta/ min blanco}} \right)$$

Para obtener la actividad de SOD en U/mL se extrapolaron los porcentajes de inhibición en la siguiente ecuación de la curva de calibración:

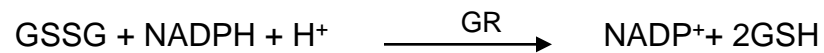
$$\text{Actividad de la enzima} = 1.21 + (0.01 * \% \text{ de inhibición}) * 100$$

IX.I.I.IV Glutación Peroxidasa (GPx)

Esta técnica está basada en el trabajo de Plagia y Valentine, la GPx cataliza la oxidación del glutatión (GSH) por el hidroperóxido de cumeno:



El glutatión oxidado (GSSG) en presencia de Glutatión 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 absorción a 340 nm.



Se diluyeron 0.05 mL de sangre entera heparinizada en 1 mL de solución diluyente, siguiendo las instrucciones del proveedor, se incubaron durante cinco minutos para posteriormente añadir 1 mL de reactivo de Drabkin a doble concentración. Una vez agregado el Drabkin las muestras se analizaron en los siguientes 20 minutos, después de la reacción se leyeron a 340 nm contra blanco de agua (previamente el espectro se ajustó a cero usando agua en ambas celdas y también se encendió la unidad de temperatura anexa al espectro y se ajustó a 37°C). Para el ensayo, se colocaron 0.02 mL de la muestra diluida en un baño de agua a 37°C y se le agregó 1 mL de reactivo de trabajo (glutatión 4 mmol/L, Glutatión reductasa \geq 0.5 U/L y 0.34 mmol/L, preparado según las instrucciones del proveedor y puesto previamente en un baño a 37°C), se mezcló. Al tubo se le agregaron 0.04 mL del reactivo de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18 mmol/L, preparado según el proveedor) perfectamente agitado y colocado previamente a 37°C, simultáneamente se cronometró y se registró la absorción A1 después de un minuto, A2 transcurridos dos minutos y A3 a los tres minutos. Se calcularon las deltas de absorción:

$$\Delta = A1 - A3$$

Se promediaron los deltas de los blancos y se restaron del delta de las muestras (Delta de la muestra- Delta blanco). Se calculó la actividad de la enzima en U/L multiplicando la diferencia de los deltas por 8412 y por 41.

IX.I.I.V Capacidad sérica antioxidante total

El análisis del estado de los antioxidantes totales consiste en una prueba donde se combina la peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2-azido-di etilbenzotiazolin sulfonato) para dar como resultado la formación de un radical catión ABTS+. Este radical presenta una coloración verde azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de esta coloración, siendo esta proporcional a la concentración. La reacción se leyó a 600 nm contra blanco de agua a 37°C Se tomaron con 20 µL de plasma heparinizado en un tubo que se colocaron en un baño a 37°C, se le adicionó 1 mL de cromógeno previamente puesto a 37°C (preparado de acuerdo a las indicaciones del proveedor), se mezcló perfectamente y se pasaron a una celda y se registró la absorción inicial A1, se adicionaron 200 µL de sustrato (preparado de acuerdo a indicaciones del proveedor) y simultáneamente se cronometró, mezcló y leyó la absorción A2 al cabo de exactamente 3 minutos. Se midieron 20 µL de agua como blanco el cual fue tratado como las muestras, por duplicado y 20 µL del estándar tratado de la misma manera. Se calculó el delta de absorbancia y posteriormente el factor:

$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración de estándar}}{\text{Delta blanco} - \text{Delta del estándar}}$$

La concentración de antioxidantes en mmol/L fue obtenida de la siguiente manera:

$$\frac{\text{mmol}}{\text{L}} = \text{Factor} * (\text{Delta del blanco} - \text{Delta de la muestra})$$

Se obtuvo la razón SOD/GPx y el GAP se calculó con la siguiente fórmula:

$$\text{GAP} = \text{AT} - [(\text{Alb } \mu\text{mol/L} \times 0.69) + (\text{AU } \mu\text{mol/L} \times 1.022)]$$

Aplicación de instrumentos

Para medir la sintomatología postmenopáusica, todas las participantes contestaron por auto-aplicación el cuestionario MRS y para la calidad de vida el instrumento WHOQoL-BREF.

Todas las mediciones se realizaron al inicio del estudio, a los tres y seis meses de seguimiento.

X. Análisis Estadístico

Para describir las características de la población (parámetros bioquímicos, sintomatología y factores pro-oxidantes) se calculó para las variables cuantitativas la media y desviación estándar, y para variables cualitativas frecuencias y porcentajes. Para comprobar la diferencia entre los dos grupos de estudio (tibolona y placebo), las variables cuantitativas se analizaron con t-Student y las cualitativas con X^2 . Para evaluar la sintomatología, el estrés oxidativo y la calidad de vida en la medición basal, 3 meses y 6 meses se utilizó la X^2 y la prueba de McNemar, además utilizó la ANOVA de medidas repetidas. Se consideró un valor de $p < 0.05$ para indicar significancia estadística.

Los cálculos se realizaron en el paquete estadístico SPSS V.15.0

XI. Resultados

XI.I Seguimiento

Se realizaron cuatro pláticas informativas para el reclutamiento de pacientes a las cuales asistieron 146 mujeres interesadas, de las cuales 93 fueron excluidas por diferentes razones.

Siendo seleccionadas 53, de forma aleatoria se conformaron los dos grupos, 27 para tibolona y 26 para placebo. Después de seis meses de tratamiento, nueve mujeres del grupo de tibolona y seis del placebo no continuaron en el estudio por diferentes razones como ocupaciones personales, sintomatología negativa, falta de efecto terapéutico, desinterés en el proyecto, aparición de patologías digestivas (Figura 3).

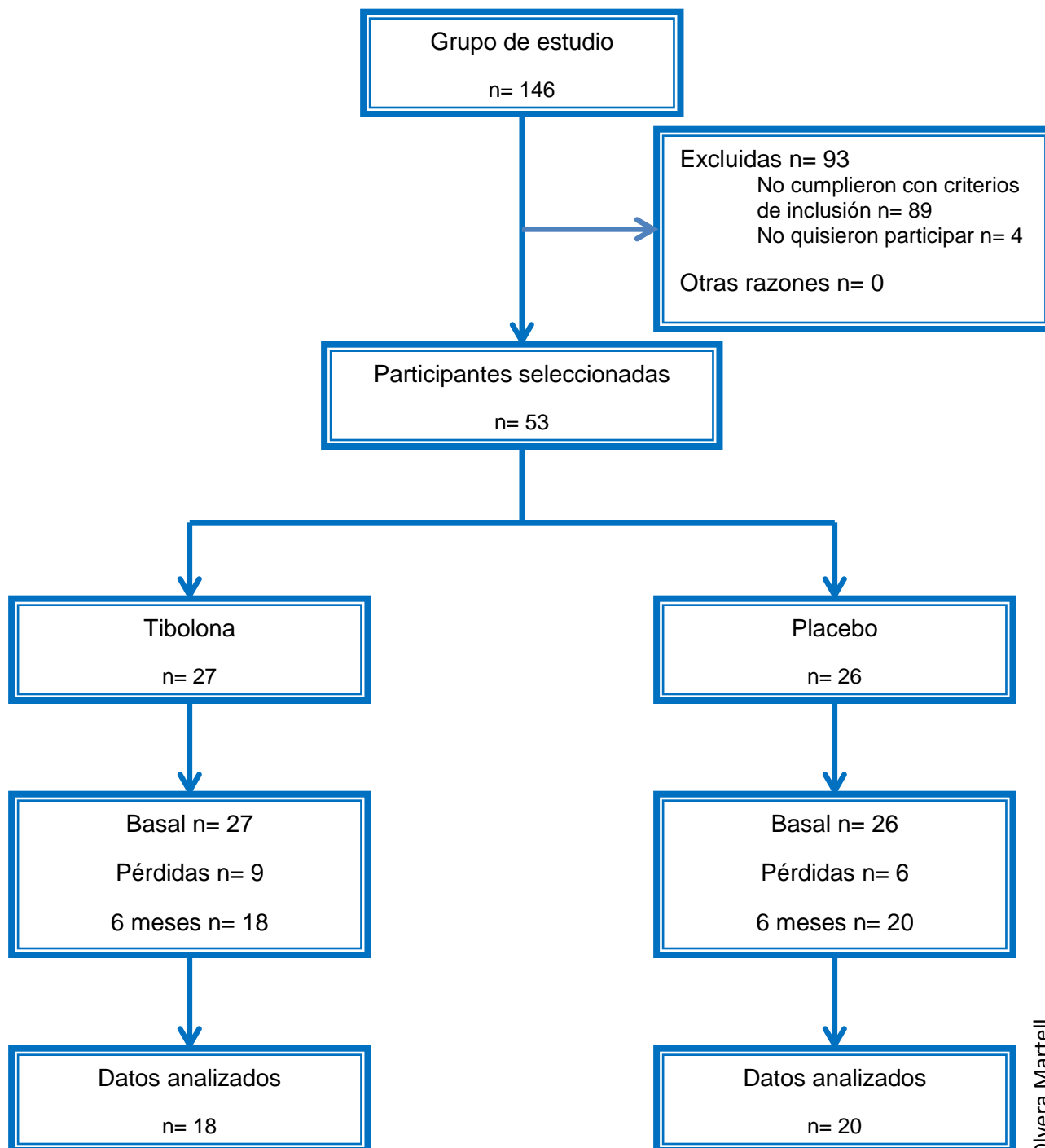


Figura 4. Seguimiento de las participantes en el ensayo clínico.

XI.II Descripción de grupos basales

En la comparación basal de los grupos, los parámetros hematológicos, bioquímicos y edad no demuestran diferencia significativa. En la evaluación de la sintomatología con el instrumento MRS y la evaluación de la calidad de vida con el instrumento WHOQoL-REF no se observa diferencia significativa entre grupos (Cuadro 2). En marcadores de estrés oxidativo (Cuadro 3) y parámetros pro-oxidantes basales no se observa tampoco ninguna diferencia significativa (Cuadro 4).

Cuadro 2. Descripción de los grupos al inicio del estudio. Parámetros hematológicos, bioquímicos, WHOQoL y MRS.

Variable	Placebo (n=20)	Tibolona (n=18)
Edad (años)	52±5.2	50.5±4.0
Hemoglobina (mg/dL)	13.0±2.0	14.2±1.4
Hematocrito (%)	41±4.5	43.0±4.07
Leucocitos (Cel/mm³)	6107.0±1624.0	5946.15±996
Eritrocitos (Cel/mm³)	4.5±0.4	5.0±0.52
Concentración de hemoglobina corpuscular media (%)	32.0±1.8	33.1±1.5
Glucosa (mg/dL)	90.0±10.3	91.0±15.2
Ácido Úrico (mg/dL)	5.0±0.9	5.0±0.9
Colesterol (mg/dL)	190.0±36.0	194.0±55.0
Triglicéridos (mg/dL)	149.0±90.0	194.0±117.0
Lipoproteína de alta densidad (mg/dL)	48.0±11.0	43.0±12.0
Albumina (g/dL)	4.3±0.21	4.3±2.4
WHOQoL Global (puntos)	89±16	94±13
WHOQoL Físico (puntos)	27±14	26±4
WHOQoL Psicológico (puntos)	21±4	22±4
WHOQoL Social (puntos)	11±2	11±3
WHOQoL Ambiental (puntos)	26±5	27±4
MRS Total (puntos)	18±10	13±8
MRS Psicológico (puntos)	7±4	5±4
MRS Somático (puntos)	7±5	5±3
MRS Urogenital (puntos)	4±3	5±3

Se muestran medias y desviaciones estándar. WHOQoL: World Health Organization Quality of Life, MRS: Menopause Rating Scale.

Cuadro 3. Descripción de los grupos de estudio al inicio del estudio. Marcadores de estrés oxidativo.

Variable	Placebo (n=20)	Tibolona (n=18)
LPO (μmol/L)	0.310±0.080	0.311±0.065
SOD (U/gHb)	1.32±0.22	1.18±0.15
GPX (U/gHb)	70.52±23.77	67.34±21.83
SOD/GPX	0.020±0.00	0.019±0.00
Ac. Úrico (μmol/L)	260.9±51.01	288.2±57.2

Se muestran medias y desviaciones estándar. LPO: Lipoperóxidos, SOD: Superóxido dismutasa, GPX: Glutación peroxidasa.

Cuadro 4. Descripción de los grupos de estudio al inicio del estudio. Factores pro-oxidantes.

Variable	Placebo (n=20)	Tibolona (n=18)
Tabaquismo (> 2 cigarros/día)	1(5%)	1(6%)
Ingesta de café (>2 tazas/día)	5(26%)	6(33%)
Sedentarismo (<30min/día)	20(100%)	17(94%)
Insomnio (<6h de sueño/día)	5(26%)	10(56%)

Se muestran frecuencias y porcentajes.

XI.III Efecto de la tibolona sobre Calidad de vida y Sintomatología Postmenopáusica.

La calidad de vida promedio en la comparación del tiempo basal a tres meses aumentó de 33% a 39% y en el periodo de tres a seis meses se observa nuevamente un aumento de 39% al 44% en el grupo tibolona, para los demás parámetros de calidad de vida (físico, psicológico, social y ambiental) la porción de mujeres con calidad de vida promedio/mala no hubo cambios significativos a lo largo del estudio. Con relación al placebo, la calidad de vida global promedio/mala en el periodo de tiempo basal a tres meses se observa un aumento de 56% a un 60% y de tres a seis meses una disminución de 60% a 50%, para los demás parámetros de calidad de vida la porción de mujeres se mantiene al 100% a lo largo del estudio (Cuadro 5).

El efecto de la tibolona sobre la sintomatología total del tiempo basal a tres meses muestra una disminución en la porción de mujeres con síntomas de 67% al 33%; en la sintomatología somática hay una disminución de proporción de 61% al 28% y para la sintomatología urogenital se observa disminución de porción en el tiempo basal a tres meses del 83% al 22%. Comparando el periodo basal con los seis meses, se observó una disminución del 83% al 61% y en la última comparación se presentó un aumento de porción en el tiempo de tres a seis meses de 22% a 61%. Para la sintomatología psicológica, del tiempo basal a seis meses se observó una disminución de 56% a 22% y en comparación de tres a seis meses se observa una

disminución de 39% a 22%, todas ellas con significancia estadística ($p < 0.05$). Para el placebo se observó una disminución de un 85% al 35% ($p < 0.05$) en las mujeres que presentan sintomatología urogenital del periodo basal a tres meses (cuadro 6).

Cuadro 5. Frecuencias y porcentajes de parámetros de calidad de vida estratificados por tratamiento.

Variables	Placebo (n=20)			Tibolona (n=18)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
WHOQoL Global (<95 puntos)	11(56%)	12(60%)	10(50%)	6(33%)	7(39%)	8(44%)
WHOQoL Físico (<26 puntos)	20(100%)	20(100%)	17(85%)	18(100%)	17(94%)	18(100%)
WHOQoL Psicológico (<22 puntos)	20(100%)	20(100%)	17(85%)	18(100%)	17(94%)	18(100%)
WHOQoL Social (<11 puntos)	20(100%)	20(100%)	17(85%)	18(100%)	17(94%)	18(100%)
WHOQoL Ambiental (<29 puntos)	20(100%)	20(100%)	17(85%)	18(100%)	17(94%)	18(100%)

Se presentan frecuencias y porcentajes, WHOQoL: World Health Organization Quality of Life.

Cuadro 6. Frecuencias y porcentajes de parámetros de sintomatología estratificados por tratamiento.

Variables	Placebo (n=20)			Tibolona (n=18)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
MRS Total (≥ 9 puntos)	16(80%)	15(75%)	13(65%)	12(67%)	6(33%)*	9(50%)
MRS Somático (≥ 5 puntos)	11(55%)	13(65%)	19(95%)	11(61%)	5(28%)*	7(39%)
MRS Psicológico (≥4 puntos)	16(80%)	15(75%)	13(65%)	10(56%)	7(39%)	4(22%) †‡
MRS Urogenital (≥ 2 puntos)	17(85%)	7(35%)*	17(85%)	15(83%)	4(22%)*	11(61%) †‡

Se presentan frecuencias y porcentajes, Prueba de Mc Nemar significancia estadística al 95% ($p < 0.05$), * basal vs. 3 meses; †basal vs. 6 meses; ‡tratamiento 3 meses vs. 6 meses. WHOQoL: World Health Organization Quality of Life, MRS: Menopause Rating Scale.

XI.IV Efecto del tratamiento sobre el estrés oxidativo, sintomatología posmenopáusica y calidad de vida

El marcador de estrés oxidativo que donde tibolona mostró el mejor efecto fue el nivel de lipoperóxidos en las mujeres con calidad de vida promedio, se observó que los lipoperóxidos disminuyeron de 0.354 $\mu\text{mol/L}$ iniciales a 0.289 $\mu\text{mol/L}$ a los tres meses y a los seis meses presentan un ligero aumento a 0.292 $\mu\text{mol/L}$. En mujeres con placebo y con calidad de vida promedio a los tres meses se encontró un aumento de lipoperóxidos de 0.308 a 0.319 $\mu\text{mol/L}$ y aumentan nuevamente a los seis meses a 0.326 $\mu\text{mol/L}$ (Figura 5).

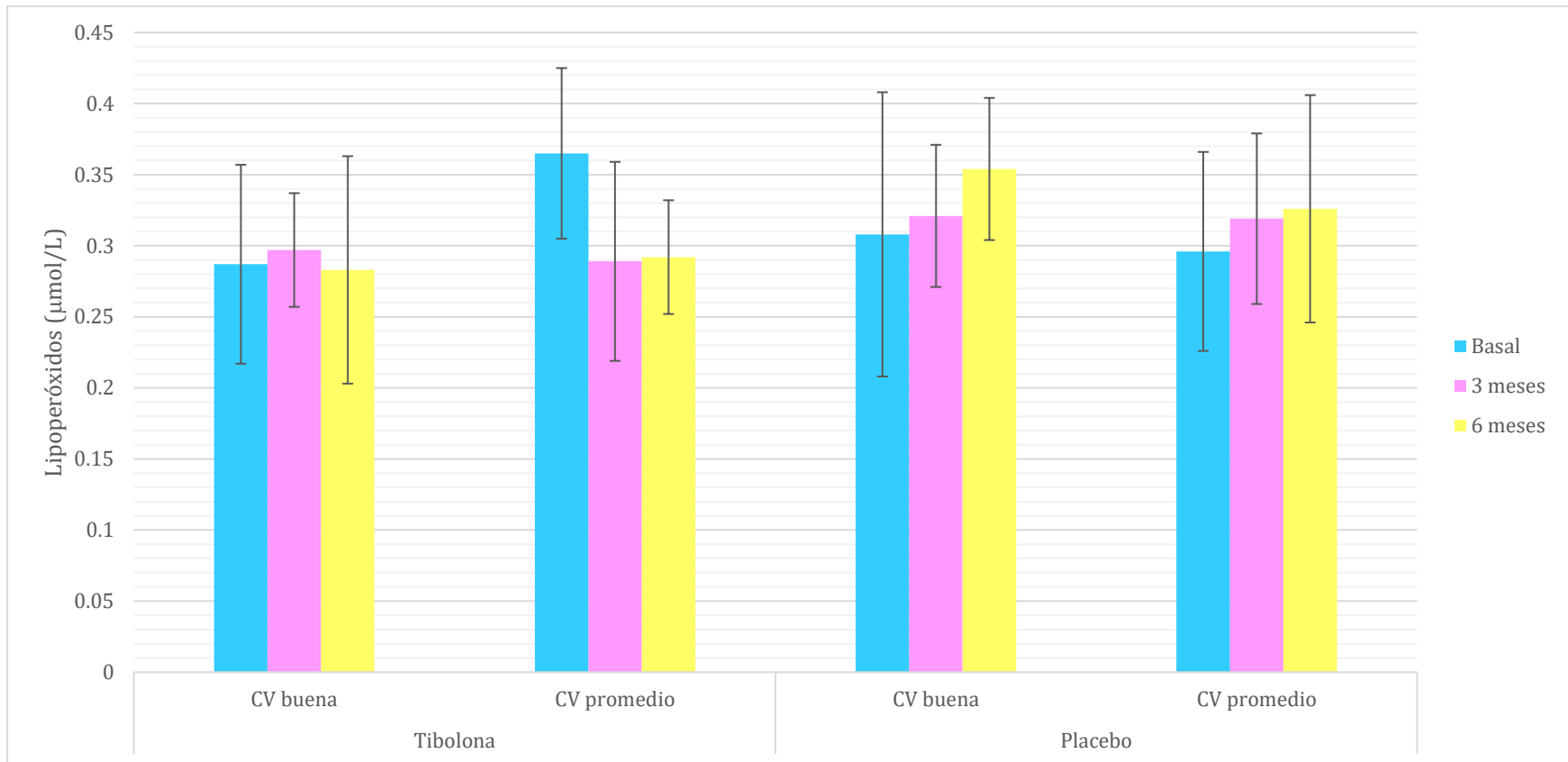


Figura 5. Relación tiempo vs. niveles de lipoperóxidos y calidad de vida. ANOVA de medidas repetidas. CV: Calidad de vida.

Con relación a la sintomatología, el grupo en terapia con tibolona y sintomatología positiva mostró una aparente disminución de los lipoperóxidos a los tres meses, que aumentan nuevamente a los seis (0.323, 0.293 y 0.299 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente). Con respecto al placebo, se observó un ligero incremento sin ser significativo (Figura 6).

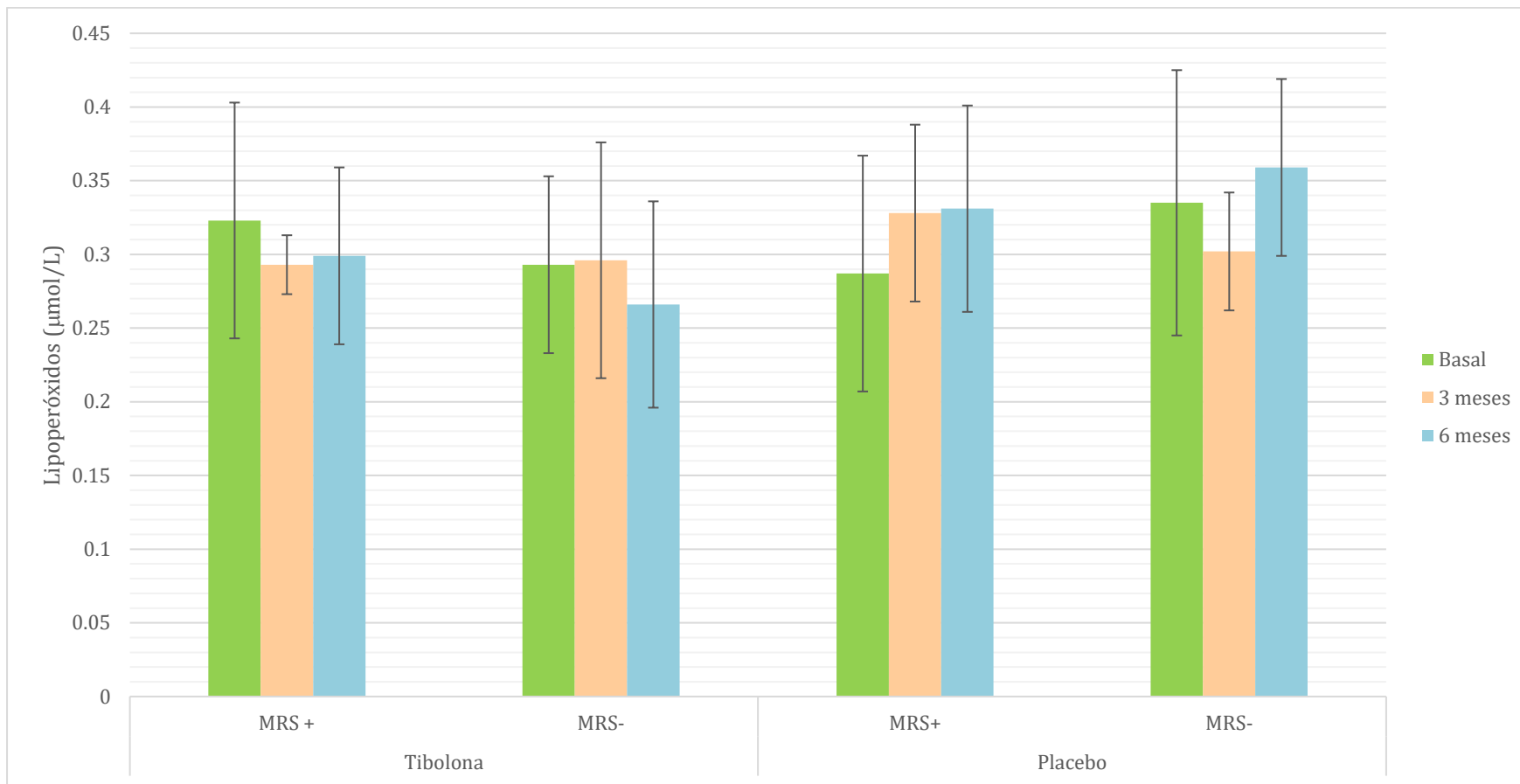


Figura 6. Relación tiempo vs. niveles de lipoperóxidos y el MRS. ANOVA de medidas repetidas. +: Presencia de sintomatología postmenopáusica, - : Ausencia de sintomatología postmenopáusica.

XII. Discusión

Todas las mujeres con el paso de los años inician una etapa no reproductiva que las acompaña hasta el final de sus vidas llamada postmenopausia, el aumento de la esperanza de vida y la disminución de la mortalidad de la población mayor de 50 años se ha incrementado a 112 336 538 millones, donde el sexo femenino predomina con 57 481 307, por lo que las mujeres pasarán casi un tercio de su vida en ella⁶⁷. Las mujeres postmenopáusicas pueden ser asintomáticas o sintomáticas con un nivel de intensidad de leve a severo con una posible afectación de su calidad de vida por signos y síntomas vasomotores, psicosociales y físicos, también la marcada reducción de estrógeno aumenta los niveles de estrés oxidativo ya que los estrógenos cumplen un papel importante en los sistemas antioxidantes del organismo⁶⁸.

La terapia hormonal es una elección para estas alteraciones en el organismo durante la postmenopausia, la tibolona es una de las alternativas de terapia ya que tiene efectos sobre la sintomatología postmenopáusica, calidad de vida y estrés oxidativo, con muy poca evidencia científica sobre los dos últimos aspectos.

XII.I Efecto de la tibolona sobre la sintomatología postmenopáusica.

Los niveles bajos de concentración de estrógenos en el organismo generan signos y síntomas como los vasomotores que se asocian principalmente a la alteración de neurotransmisores del SNC¹¹, los genitourinarios caracterizados por cambios anatómicos e histológicos^{16,17} por falta de estimulación de receptores alfa y beta

afines a estrógenos, los síntomas anímicos que pueden ser atribuidos también a la caída de niveles de estrógenos, declinando su impacto en los neurotransmisores del cerebro²¹ y los síntomas de ansiedad y depresión son de controversia ya que pueden estar contribuidos a otros aspectos de la vida como la salud, pérdida de trabajo, duelos y síndrome del nido vacío y los trastornos de sueño, pueden tener una explicación por efecto dominó de la deficiencia de estrógenos a través del efecto de sudoración nocturna causando irritación²⁵.

En este estudio se puede observar que la tibolona tiene efecto sobre signos y síntomas somáticos, urogenitales y psicológicos disminuyendo y controlando su presencia en las mujeres postmenopáusicas del estudio^{57,58,59}, demostrando así efectos estrogénicos en vagina y cerebro; efectos progestágenos en el tejido mamario y en el endometrio; y efectos androgénicos en el hígado ^{58,59}.

El placebo presentó un evento significativo sobre los síntomas urogenitales, causando su disminución en un inicio, pero a los seis meses la porción de mujeres con malestares aumentó, y sólo se mantuvo bajo en los síntomas urogenitales, por lo que se puede mencionar un efecto placebo sobre estos síntomas. El efecto placebo aún no está estudiado sobre los síntomas urogenitales en la menopausia pero en general este efecto está vinculado a la expectativa del paciente e involucra los procesos cognitivos emocionales y mentales, además, el placebo imita y usa la vía del fármaco activando a la dopamina y los opioides endógenos que han demostrado ser mediadores importantes de este efecto ⁶⁹.

XII.II Efecto de la tibolona sobre la calidad de vida.

La postmenopausia es una nueva etapa biológica donde se pierde la capacidad reproductiva y trae una serie de signos y síntomas que llegan a afectar su calidad de vida²⁷. Los síntomas vasomotores, aumentan los trastornos de sueño, deterioran las relaciones sociales alterando el estado de ánimo, la productividad en el trabajo y causan vigilia nocturna e insomnio crónico cuando son intensos²⁸, los síntomas genitourinarios causan molestias y angustia especialmente en el funcionamiento sexual, en la autopercepción e imagen corporal afectando su vida cotidiana^{30,31} y los cambios de humor, insomnio, depresión y ansiedad están relacionados con los elementos psicosociales, así como los trastornos psiquiátricos pasados, a menudo se encuentran en el fondo de los trastornos del estado de ánimo postmenopáusico ³², además los factores étnicos, culturales y religiosos a menudo influyen en la forma en la que la mujer percibe esta etapa³³.

Se observa que aunque la tibolona tiene un efecto positivo sobre la sintomatología postmenopáusica pero la porción de mujeres del estudio con calidad de vida promedio global aumentó a seis meses sin significancia estadística, demostrando un efecto contrario según lo reportado en Urdaneta M 2010 ⁷⁰ y probablemente se deba a que el tamaño de muestra es pequeño y este es un factor importante porque con una muestra suficiente se podría asegurar una significancia estadística y reflejar un efecto⁷¹.

XII.III Efecto de la tibolona sobre la calidad de vida y estrés oxidativo

La postmenopausia causa otro evento marcado por la reducción de estrógenos, el estrés oxidativo, ya que los estrógenos son antioxidantes y cuando se reducen este efecto antioxidante disminuye. Las moléculas más susceptibles al ataque de radicales libres son los lípidos poli-insaturados encontrados en la membrana celular, que son fácilmente oxidados dando como producto los lipoperóxidos^{44, 45}. Al respecto, la tibolona reduce la concentración de lipoperóxidos a los seis meses por lo probablemente se puede deducir que este estrógeno sintético disminuye la lipoperoxidación como un marcador de estrés oxidativo coincidiendo con lo reportado en Vural P 2005⁶³. La postmenopausia se asocia con el aumento de la lipoperoxidación debida a una disminución significativa en la concentración de vitamina E, importante antioxidante⁷², los estrógenos en la postmenopausia actúan como antioxidantes e inhiben la susceptibilidad de los LDL y HDL a la modificación oxidativa, la 2-hidroxiestrone, un metabolito activo de los estrógenos actúa con el tocoferoxilo para generar alfa-tocoferol (forma activa de la vitamina E) ⁷³, por su parte, la tibolona actúa de manera similar a la 2-hidroxiestrone para regenerar el alfa-tocoferol, resultando una disminución de lipoperóxidos en plasma⁶³.

Evaluando el efecto de la tibolona con la calidad vida y estrés oxidativo, se observa un mejor efecto sobre los lipoperóxidos en las mujeres con calidad de vida promedio lo mismo que con sintomatología severa, aunque en menor intensidad, sin observar cambios en las mujeres con calidad de vida buena o sin sintomatología. En este sentido, no existen reportes en la literatura sobre esta

combinación, pero parece que la tibolona actúa en las mujeres que tienen un evento de estrés biológico disminuyendo el nivel de lipoperóxidos, y cuando la mujer no lo requiere, la tibolona no tiene efecto sobre el estrés oxidativo.

Los resultados obtenidos apoyan la idea de la efectividad de tibolona sobre la sintomatología postmenopáusica y la disminución del estrés oxidativo; sin un efecto aparente sobre la calidad de vida.

XIII. Conclusiones

Hipótesis: Si la tibolona es utilizada por las mujeres postmenopáusicas para contrarrestar la sintomatología que presentan debido a la baja concentración de estrógenos en su organismo y esto a su vez altera la calidad de vida y estimula al estrés oxidativo, entonces las mujeres sometidas a terapia con esta hormona tendrán una mejora en la sintomatología, calidad de vida y una disminución del estrés oxidativo.

La tibolona mejoró la sintomatología postmenopáusica y al mismo tiempo disminuyó aparentemente la concentración de lipoperóxidos como marcador de estrés oxidativo en mujeres con calidad de vida baja/promedio.

- La tibolona mejoró la sintomatología postmenopáusica pero no tuvo efecto sobre la calidad de vida.
- Se sugiere que la tibolona tiene efecto en las mujeres que tienen eventos de estrés biológico y calidad de vida baja/promedio disminuyendo los lipoperóxidos como marcador de estrés oxidativo.

XIV. Perspectivas.

- Obtener un tamaño de muestra mayor para observar y proyectar resultados deseados.
- Conocer bien a la población y promover el apego al tratamiento y proyecto.

XV. Referencias

1. Sadler TW. Embriología médica Langman. España: Wolters Kluwer, 13^a ed. 2016.
2. Ross M, Pawlina W. Histología, Texto y Atlas.7th. España: Wolters Kluwer, 7. 2015.
3. Guyton AC, Hall JE. Fisiología Médica.12th. España: Elsevier; 2011.
4. Doshi S, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. J Mid-life Health. 2013; 4:141.
5. NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica.
6. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Pai R, Rodger FE, Mater JP, et al. Measurement of dimeric inhibin B throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81: 1401-1405.
7. Carranza S. Introducción a la endocrinología ginecológica. México: Trillas; 2011.
8. De Pauda A, Silva TC, Yoshio J, Avakian SD, Struz CM, Manchado LA, et al. Estudio prospectivo a largo plazo de la influencia de los niveles de estrona en eventos en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de enfermedad arterial coronaria. J Sci World. 2012; 2012: 363595.

9. Nelson H. Menopause. *Lancet*. 2008; 371:760-770.
10. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano;2004.
11. Stearns V, Ullmer L, López JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes DF. Hot flushes. Review. *Lancet*. 2002; 360: 1851-1861.
12. Genazzani AR, Lucchesi A, Stomati M, Catarasi S, Genazzani AD, Criscuolo, Petraglia F. Effects of sex steroid hormones on the neuroendocrine system. *Eur J Contraception Rep Health Care*. 1997; 2(1): 63-69.
13. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Met Health*. 2007; 10(6):248-254.
14. Portman DJ, Gass MLS, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Maturitas* 2014; 79: 349-354.
15. Gin-Den C, Rush HO, Leung BS., Lin LY, Yeh John. Estrogen receptor alpha

and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. *Fertil Steril*.1999;71: 1100,1102.

16. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014; 17: 3-9

17. Tan O, Bradshaw K, Carr BR. Management of vulvovaginal atrophy-related sexual dysfunction in postmenopausal women: an up-to-date review. *Menopause* 2012; 19: 109- 17

18. Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* 2003; 62: 45-51.

19. Hyun HS, Park BR, Kim YS, Mun ST, Bae DH. Urodynamic characterization of postmenopausal women with stress urinary incontinence: retrospective study in incontinent pre- and post-menopausal women. *J Korean Soc Menopause* 2010; 16: 148-52

20. Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, Agarwal SK, Hulley S, Foxman B. Urinary tract infections in postmenopausal women: effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1045-52.

21. Dennerstein L, Lehert P, Burger H. Mood and the menopausal transition. *Nerv Ment Dis* 1999; 187: 685-91.

22. Spinelli MG. Depresión y terapia hormonal. *Clin Obstet Gynecol*. 2004; 47 (2): 428-36.

23. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormonas y estado de ánimo: de la menarca a la

menopausia y más allá. *J Afect Desord.* 2003; 74 (1): 67-83.

24. Halbreich U. Papel del estrógeno en la depresión posmenopáusica. *Neurología.* 1997; 48 (5 Suppl 7): S16-9.

25. Li I, Wojnarowska F. Physiological changes in scalp, facial and body hair after the menopause: A cross-sectional population-based study of subjective changes. *Br Dermatol* 2011; 164: 508-513.

26. WHO Quality of life Assessment Group. ¿Qué es calidad de vida?. *Foro Mundial de la Salud.* 1996; 17: 385-387.

27. Karmakar N, Majumdar S, Dasgupta A, Das S. Quality of life among menopausal women: A community-based study in a rural area of West Bengal. *J Midlife Health;* 2017: 8:21-27

28. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause* 2011; 18:778–785.

29. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013; 5: 437-447.

30. Rius M, San Frutos L, Delgado JL, et al. Impact of vaginal symptoms associated with genitourinary syndrome of menopause (GSM) on women's quality of life. The GENISSE study Poster presented at: 15th World Congress on Menopause of the International Menopause Society. Prague; 2016.

31. Moral E, Delgado JL, Carmona F, Caballero B, Guillan C, González PM, et al. The impact of genitourinary syndrome of menopause on well-being functioning, and quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25: 1418-1423.
32. Li C, Borgfeldt C, Samsioe G, Lidfeldt J, Nerbrand C. Background factors influencing somatic and psychological symptoms in middle-age women with different hormonal status: a population-based study of Swedish women. *Maturitas* 2005; 52: 306–318.
33. Komesaroff PA, Kafanelis B, Black C, Cable V, Sudhir K, Daly J. Experiences at menopause of women in a non-English speaking community: a qualitative study. *Climacteric*. 2002; 5: 78–86.
34. Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21(3): 219-222.
35. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res*. 1992; 275:257-266.
36. Birben E, Shiner UM, Sackesen C, Erzurum S. Oxidative stress and antioxidant defense. *J World Allergy Organ*. 2012; 5(1): 9-19.
37. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet*. 1994; 1344: 721-724.
38. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry, and role in human. *J Am Med*. 1991; 91: 3c14S-3c-22S.
39. Gutteridge J. Free radicals and aging. *Rev Clin Gerontol*. 1994; 4: 279-288.
40. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*.

2002; 82: 48-95.

41. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133: 933S-940S.

42. Meagher EA, FitzGerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1745-1750.

43. Sánchez-Rodríguez MA, Osorio ES, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*.2004; 29: 81-90.

44. Knight JA. Free radicals: their presence in biological systems. In: *Free radicals, antioxidants, aging, and disease*. Washington: AACCC Press; 1999. p. 21-43

45. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-1828

46. de Zwart LL, Merman JHN, Commandeur JNM, Vermeulen NPE. Biomarkers of free radical damage applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med* 1999;26: 202-226.

47. Moore K, Roberts II J. Measurement of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 1998; 28: 659-671.

48. Ramasarma T. Many face of superoxide dismutase, originally known as erythrocuprein. *Current Science*. 2007; 92: 184-189.

49. 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.

50. Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5 Ed. Philadelphia; 2011. p. 148-150.

51. Niki E. Action of antioxidants against oxidative stress. In: Diz-daroglu M, Karataya AE [Eds]. Advances in DNA damage and repair. New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers; 1999. p. 313-318.

52. Duthie GG. Determination of activity of antioxidants in human subjects. Proc Nutr Soc. 1999; 58: 1015-1024.

53. Amstad P, Peskin A, Shah G, Mirault ME, Moret R, Zbiden I, et al. The balance between Cu, Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. Biochemistry 1991; 30: 9305-9313.

54. Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. Free Radic Biol Med 1999; 27: 1173-1181.

55. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. Free Radic Biol Med 1994; 17: 235-248.

56. Miller NJ. Nonvitamin plasma antioxidants. In: Armstrong D. Free radical and antioxidant protocols. New Jersey: Humana Press; 1998. p. 285-297.

57. Zayas FJ, Ornelas JM, Pérez DE. Motivos de abandono de la terapia hormonal de reemplazo con tibolona en mujeres con menopausia. Ginecol Obstet Mex 2013;81: 593-601.

58. Reed MJ, Kloosterboer HJ. Tibolone: a selective tissue estrogenic activity

regulator (STEAR). *Maturitas* 2004;48: S4–S6.

59. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas*. 2004; 48:S30-S40.

60. Verheul HA, Blok LJ, Burger CW, Hanifi P, Kloosterboer HJ. Levels of tibolone and estradiol and their nonsulfated and sulfated metabolites in serum, myometrium, and vagina of postmenopausal women following treatment for 21 days with tibolone, estradiol, or estradiol plus medroxyprogesterone acetate. *Reprod Sci* 2007; 14: 160–168.

61. Polisseni AF, Andrade AT, Ribeiro LC, Castro IQ, Bradao M, Polisseni F, et al. Effects of a continuous-combined regimen of low-dose hormone therapy (oestradiol and norethindrone acetate) and tibolone on the quality of life in symptomatic postmenopausal women: A double-blind, randomised study. *Maturitas*. 2012;74: 172-178.

62. Wu MH, Pan HA, Wang ST, Hsu CC, Chang FM, Huang KE. Quality of life sexuality changes in postmenopausal women receiving tibolone therapy. *Climacteric*. 2001; 4: 314-319.

63. Vural P, Akgul C, Cabanz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. *Ann Clin Biochem*. 2005; 42: 220-223.

64. Ozkan S, Erkan S, Zencir A. Women's quality of life in the premenopausal and postmenopausal periods. *Quality Life Res*. 2005; 14: 1795-1801.

65. Potthoff P, Heinemann LAJ, Schneider HPG, Rosemeier HP, Hauser GA. Menopause-Rating Scale (MRS III): Methodological standardization in the German population. *Zentralbl Gynakol*. 2000; 122: 280-286.

66. Schneider PG, Heinemann LAJ, Thiele K. The Menopause Rating Scale (MRS): Cultural and linguistic translation into English. *Life and Med Sci Online*. 2002; 3: doi:101072/LO0305326.
67. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática. Los adultos mayores en México. Perfil sociodemográfico al inicio de siglo XXI. INEGI;2012
68. Becker B, Himmelfard J, Henrich W. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a Hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 475-86.
69. Haour F. Mechanisms of the placebo effect and conditioning. *Neuroimmunomodulation*. 2005; 12: 195-200
70. Urdaneta M, Capeda V, Guerra V, Baabel Z, Contreras B. Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *Rev Chilena Obstet Ginecol*. 2010; 75: 17-14.
71. Wiklund I, Dimennas E, Wahl M. Factors if importance when evaluating quality of life in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1990; 11:169-179.
72. Tappel A. Vitamin E as the biological lipid antioxidant. *Vitam Horm*. 1962; 20: 493-510.
73. Mukai K, Daifuku K, Yokoyama S, Nakano M. Stopped-flow investigation of antioxidant activity of estrogens in solution. *Biochim Biophys Acta*.1990; 1035: 348-352.

XVI. Anexos

Anexo I. Instrumento WHOQoL-Breve



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

2017

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, RAL y Sánchez-Sosa, JJ (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 * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

INSTRUMENTO WHOQoL-BREVE VERSION EN ESPAÑOL

FORMATO PARA CALIFICACION

Nombre: _____

REACTIVOS								Puntaje Crudo	Calidad de vida (alta, promedio, baja)	Puntaje Ponderado	
SALUD FISICA (SF)	3*	4*	10	15	16	17	18				
Anote el puntaje para cada reactivo											
ASPECTOS PSICOLOGICOS (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 II. Escala de calificación de menopausia



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

2017

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)					

Síntomas	Ninguno 0	Poco severo 1	Moderado 2	Severo 3	Muy severo 4
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 CALIFICACION

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:			

Evaluator(a): _____

Supervisor(a): _____

Anexo III. Cuestionario de estilo de vida

2017



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

CUESTIONARIO DE ESTILO 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. ¿Consumes bebidas alcohólicas durante el último año? (más de una vez por semana)?

SI NO

Si su respuesta es **Si** 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 **Si** 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 98%		
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

su respuesta es **Si** 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 **Si** 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 IV. Consentimiento informado



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
Unidad de investigación en gerontología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPAR EN LA INVESTIGACION

Efecto de la tibolona sobre el estrés oxidativo, depresión, autoestima, ansiedad, insomnio, calidad de vida en mujeres posmenopáusicas

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.

Una vez que haya comprendido el estudio y desee participar, entonces se le pedirá que firme esta carta de consentimiento.

Justificación y objetivo del estudio

La menopausia es la etapa que corresponde al último sangrado vaginal normal que ocurre durante el climaterio (cese gradual de la función ovárica), esta etapa se ve relacionada con molestias que afectan la vida diaria, 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.

Se conoce que la terapia hormonal con estrógenos mejora muchos de los síntomas de la posmenopausia, así como también puede disminuir el estrés oxidativo. La tibolona es una hormona sintética que se utiliza para la sintomatología posmenopáusica, teniendo un posible efecto antioxidante.

Por tal motivo, en este estudio se medirá la efectividad antioxidante de la tibolona comparada con placebo y sobre el estrés oxidativo, depresión, autoestima, ansiedad, insomnio y 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 se encuentra en la posmenopausia y desea participar, ocurrirá lo siguiente:

A todas las mujeres, se les realizará una evaluación clínica, la cual incluye pruebas de química sanguínea, hematológicas, mediciones antropométricas, pruebas hormonales (estrógenos y FSH). Se le aplicarán unos cuestionarios respecto a su posmenopausia y sobre aspectos cotidianos de su vida diaria para ver su estado de salud.

- *Las mujeres que decidan participar se seleccionarán al azar en 2 grupos de tratamiento vía oral durante un año, al primer grupo se les asignará tibolona y al segundo grupo 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 tibolona o placebo es al azar, ni las participantes ni los investigadores sabrán a qué grupo quedó asignada cada mujer. También, se les*

