



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

**Efecto de la tibolona comparado con estrógenos sobre la
densidad mineral ósea relacionada con el estrés
oxidativo y la calidad de vida de mujeres
posmenopáusicas**

TESIS

**que para obtener el título de
Químico Farmacéutico Biólogo**

PRESENTA

Christian Manzano Ponce

Jurado de examen

Directora: Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez

Asesora: M. en C. Lizett Castrejón Delgado

Asesora: QFB Ixel Venecia González Herrera

Ciudad de México, 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS

A mi hijo que es el mejor regalo que haya podido recibir de parte de Dios. Eres mi mayor tesoro y también la fuente más pura de mi inspiración; por eso quiero agradecerte cada momento de felicidad con el que colmas mi vida. Te doy las gracias, por darle sentido a mi vida y permitirme ser cada día mejor padre junto a ti.

Eres el mayor tesoro de mi vida y mi fuente de motivación. Gracias a ti eh podido cumplir con todas mis obligaciones académicas necesarias, pues de otra manera esta tesis no hubiera culminado con el mismo éxito.

A mis padres que siempre estuvieron a mi lado brindándome su apoyo y consejos para seguir adelante y nunca rendirme.

A Laura N. Sánchez por hacerme ver las cosas como son en realidad y mantenerme con los pies en la tierra.

A mis compañeras de trabajo Elvia, Nayeli y Josefina que me dieron siempre esa confianza para continuar ante las adversidades que se presentaban.

AGRADECIMIENTOS

A mis docentes y en especial a la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez sin usted y sus virtudes, su paciencia y constancia este trabajo no lo hubiese logrado.

A la Mtra. Lizett Castrejón Delgado por su ayuda, paciencia y dedicación, sus consejos fueron siempre útiles cuando no salían de mi pensamiento las ideas para escribir lo que hoy he logrado. Usted formó parte importante de esta historia con sus aportes profesionales que lo caracterizan. Gracias por sus orientaciones.

A la Mtra. Ana Karen Ruiz Rodríguez muchas gracias por sus múltiples palabras de aliento, cuando más las necesite; por estar allí cuando mis horas de trabajo se hacían confusas.

Agradecerle también a toda mi familia por darme ánimo y acompañarme durante este proceso.

A todas las personas que me apoyaron e hicieron posible que este trabajo se realice con éxito.

A toda la gente que participo en el proyecto.

Este trabajo se llevó a cabo con el apoyo de la Dirección General de asuntos del Personal Académico de la UNAM con el número de proyecto IN306517.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Marco teorico	3
2.1. Menopausia.....	3
2.2 Estrés oxidativo.....	8
2.3 Antioxidantes	10
2.3.1 Efecto antioxidante de los estrógenos	11
2.4 Densidad mineral ósea	12
2.4 Calidad de vida	16
2.5 Estrés oxidativo, su relación con la densidad mineral baja y calidad de vida en la posmenopausia	18
2.6 Terapia hormonal	19
2.6.1 Estrógenos conjugados	19
2.6.2 Tibolona.....	20
3. Planteamiento del problema	21
4. Hipótesis:	22
5. Objetivo general:.....	22
5.1 Particulares:	22
6. Material y método:	23
6.1 Diseño experimental.....	23
6.2 Universo de estudio.....	23
6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.	23
6.4 Variables.	24
6.5 Descripción del estudio	27
7. Técnicas	31
7.1 Lipoperóxidos.....	31
7.2 Superóxido dismutasa.....	33
7.3 Glutación-peroxidasa	35
7.4 Capacidad sérica antioxidante total	35
7.5 Cálculo de la razón SOD/GPx.....	37
7.6 Brecha antioxidante (GAP).....	37
8. Densitometría	37
9. Diseño estadístico:	39

10.	Resultados	40
11.	Discusión	48
12.	Conclusión	55
13.	Perspectivas	55
14.	Referencias	56
15.	Anexos	65

1. INTRODUCCIÓN

La perimenopausia, es una transición a la menopausia y marca el fin de los años fértiles que tiene la mujer, en esta etapa los niveles hormonales son muy inestables ya que pueden subir y bajar irregularmente. Después de 12 meses de ausencia de la menstruación (amenorrea), se dice que ha llegado la menopausia. Ésta es una etapa de las mujeres en donde hay una disminución hormonal, en la mujer mexicana ocurre entre los 41 y 55 años de edad, las mujeres que presentan menopausia están en un promedio de 47.6 años de edad.

Durante la transición a la posmenopausia, las mujeres menopaúsicas presentan una serie de síntomas debido al déficit hormonal, algunos de los síntomas son bochornos, insomnio, sequedad vaginal, cambios de humor, entre otros. A los signos y síntomas que se presentan en esta transición se le denomina síndrome climatérico. En el estado posmenopáusicco ocurre un descenso extremo de los niveles hormonales estrogénicos, por lo tanto, la mujer presenta un cambio emocional y psicológico, además, bioquímicamente el balance oxidativo se ve afectado, presentando estrés oxidativo.

En este sentido, el estrés oxidativo es un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, que conduce a una interrupción de la señalización y control redox o daño molecular, actuando de manera negativa a nivel celular, provocando enfermedades cardiovasculares y, a nivel bioquímico alterando proteínas y lípidos. Sin embargo, al estar en tratamiento hormonal con estrógenos los niveles de estrés oxidativo pueden disminuir, y consigo el riesgo de padecer alguna enfermedad.

En mujeres posmenopáusicas la calidad de vida se va afectando, además existen una serie de factores que se van agudizando por lo que pueden presentar alguna enfermedad crónica que esté relacionada con cambios metabólicos de esa edad.

Un ejemplo claro del desequilibrio metabólico de manera natural es el envejecimiento, y en mujeres posmenopáusicas este proceso se acelera por los cambios hormonales aumentando agentes oxidantes. El aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO) causa daño a las células óseas por lo que disminuye

su densidad mineral ósea con la principal repercusión en el aumento de riesgo de fractura. Todos estos eventos como son el aumento de estrés oxidativo, disminución de densidad mineral ósea y los cambios hormonales van a afectar la calidad de vida relacionada con la salud pues se pueden alterar las funciones físicas, mentales y sociales de la mujer.

Para aliviar y prevenir los signos, síntomas y/o eventos que ocurren durante la posmenopausia existe la terapia hormonal sustitutiva, que consiste en la administración de fármacos que asemejan la función endocrina del ovario. Los más utilizados son los estrógenos, y ayudan a contrarrestar la sintomatología posmenopáusica. Además, estudios demuestran que estos fármacos aparte de disminuir el estrés oxidativo ayudan a combatir la osteoporosis, aunque en algunas mujeres dejan la terapia por efectos secundarios como sangrado vaginal, mastalgia, etc. y el temor al cáncer.

Una terapia alternativa para las mujeres posmenopáusicas es la tibolona. Tiene actividad estrogénica, progestágena y androgénica, no se necesita combinar con algún progestágeno, disminuye el remodelado óseo y causa menos efectos adversos que la terapia estrogénica, pero su papel antioxidante y sobre la calidad de vida es incierto.

2. MARCO TEORICO

2.1. Menopausia

La perimenopausia significa “alrededor de la menopausia” y se refiere al tiempo durante el cual, el cuerpo produce la transición natural a la menopausia, marcando el fin de los años reproductivos.¹

Durante esta etapa de la perimenopausia los niveles de estrógeno se comportan de manera irregular subiendo y bajando, cabe mencionar que el estrógeno es la hormona femenina principal del cuerpo.¹

En esta etapa sus ciclos menstruales se pueden alargar o acortar y podrá empezar a tener ciclos menstruales en el que los ovarios no liberan un óvulo. También pueden experimentar síntomas parecidos a la menopausia, como bochornos, problemas de sueño y sequedad vaginal.¹

La clasificación de Taller de etapas del envejecimiento reproductivo STRAW (Figura 1) nos ayuda a entender la cronología del envejecimiento reproductivo en la mujer determinando los cambios clínicos y endocrinos a partir de examinar los ciclos menstruales, los síntomas, las mediciones de Hormona folículo estimulante (FSH), Hormona luteinizante (LH), inhibina, hormona antimulleriana (HAM) y la cuenta folicular.⁹

		Menarca				Final de periodo menstrual (0)					
Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2	
Terminología	Reproductiva				Transición a la menopausia		Posmenopausia				
	Temprana	Pico	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana			Tardía	
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)		3-6 años	Vida restante	
Criterios principales											
Ciclos menstruales	Regulares e irregulares	Regular	Regular	Cambios	Duración variable del ciclo > 7 días diferente de lo normal	Periodos amenorrea (> 60 días)					
Criterios de soporte											
Endocrino FSH AMH Inhibina B			Baja Baja Baja	Variable Baja Baja	Variable Baja Baja	Variable > 25 UIL Baja Baja	Variable Baja Baja		Estable Muy baja Muy baja		
Cuenta folicular antral			Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja	Muy baja			
Características descriptivas											
Síntomas						Probablemente síntomas vasomotores	Muy probablemente síntomas vasomotores			Aumento de síntomas de atrofia urogenital	

Figura 1. Clasificación STRAW, envejecimiento reproductivo de la mujer. Tomada de: Guía de práctica clínica⁸.

Según la NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y posmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica, define la menopausia natural como el último periodo menstrual que ocurre debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario. Se diagnostica en retrospectiva una vez que han transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea, para la cual no exista ninguna causa obvia, patológica y fisiológica. En México la edad promedio en la que se presenta la menopausia es de 47.6 años de edad.^{2, 3}

Fisiológicamente la menopausia es un único momento que sufren las mujeres en toda su vida, el cual se caracteriza por la insuficiencia ovárica primaria (hipogonadismo, hipergonadotropo); en la que se detectan niveles bajos de estradiol y progesterona con elevación de las gonadotropinas, esto se debe a que lo ovarios dejan de producir las hormonas de estrógenos y progesterona; así como la ausencia ovárica de folículos y células germinales.³

Llegando al fin de la menopausia inicia una nueva etapa llamada posmenopausia, esta etapa tiene un periodo de 10 años de duración.³

La palabra climaterio proviene del griego climaterio, que significa peldaños o escalones, lo que hace referencia a un periodo de transición desde la etapa reproductiva hasta la no reproductiva y se manifiesta un año antes aproximadamente, cuando inician cambios hormonales y síntomas, hasta un año después de la menopausia. Se dice que el climaterio es la etapa de la vida de la mujer en la que se produce una transición de la época fértil a la insuficiencia ovárica completa, durante ese periodo la mujer pierde la capacidad reproductiva, por la carencia de células germinales ováricas.⁴

También el climaterio se puede definir como síndrome climatérico, el cual se refiere al conjunto de signos y síntomas que aparecen en la perimenopausia. El climaterio ocurre entre la quinta y sexta década de la vida, en esta etapa se despiertan en la mujer sentimientos desfavorables que tienen diferentes intensidades. Esta predisposición negativa de la mujer hacia el climaterio se explica por pérdidas psicológicas que sufren en esta época de su vida, ya sea por las situaciones de crisis que pueden ocurrir en diversos ambientes en los cuales se encuentre la mujer, ya sea en el entorno familiar o por la misma sociedad.^{5, 6, 7.}

Los cambios hormonales se asocian a diversas manifestaciones clínicas que implican cambios psíquicos, sociales, culturales y biológicos. Entre la sintomatología que se asocia al climaterio están los bochornos y sudoraciones nocturnas, cambios en el patrón de sueño, vigilia, cambios de humor, disfunciones sexuales, problemas para concentrarse y la memoria (FIGURA 2). El síndrome climatérico puede ser tan intenso que ocasiona cambios en la calidad de vida de la mujer menopaúsica.⁶

La posmenopausia es el periodo de la vida en donde ocurre un profundo descenso en las concentraciones circulantes de estrógenos, induciendo la aparición de los síntomas psico y somáticos. A lo largo de la posmenopausia temprana (los primeros 5 años desde la menopausia), suelen aparecer en forma progresiva, alteraciones de la libido, cambios de humor, atrofia vulvar, atrofia vaginal, dispareunia, incontinencia urinaria, infección urinaria recurrente y

osteopenia. Y durante la posmenopausia tardía (desde los 5 años de la menopausia hasta la muerte) son frecuentes, densidad mineral baja (osteoporosis, fracturas osteoporóticas), estrés oxidativo, enfermedad cardiovascular (ECV), depresión y en algunas mujeres puede causar demencia.^{8, 9}

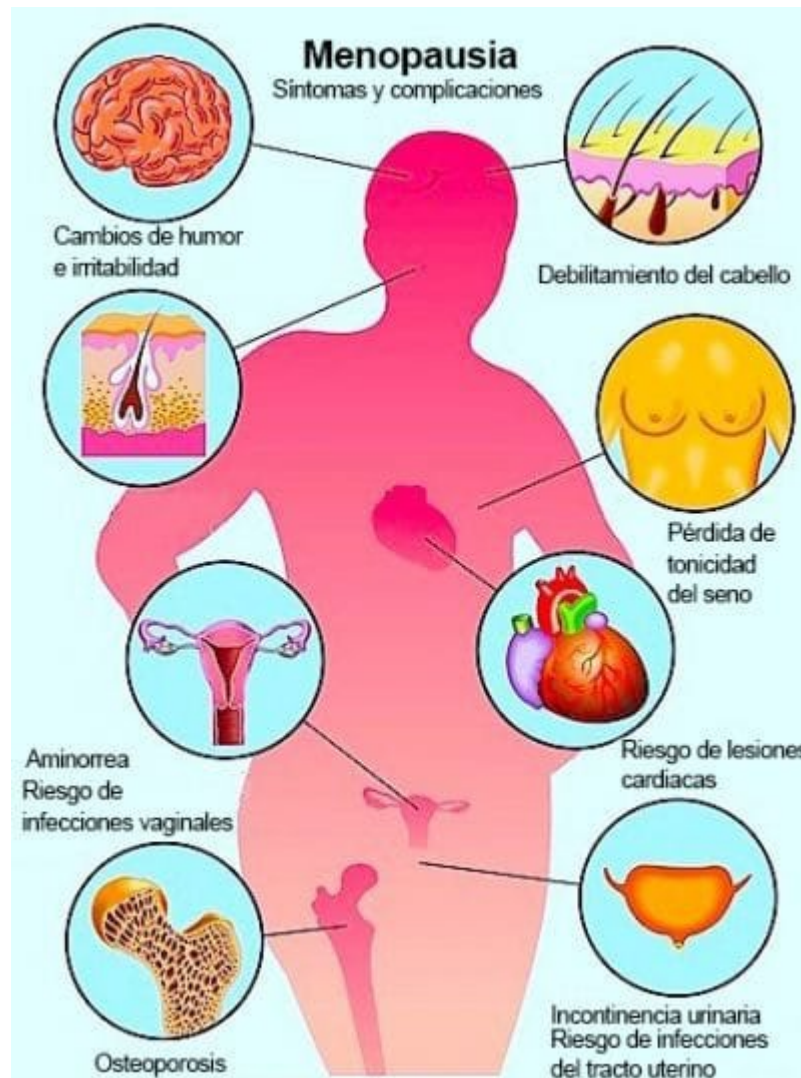


FIGURA 2: Síntomas y remedio de la menopausia. Tomada de Fisioterapia para todos⁷⁸

Por otra parte, varios padecimientos crónico-degenerativos como la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular aterosclerosa, la atrofia genitourinaria y algunas alteraciones neurológicas inciden con más frecuencia durante la etapa

posmenopáusica, originando deterioro de la calidad de vida e incremento de la morbi-mortalidad general.^{2, 10}

Los cambios y los síntomas pueden empezar varios años antes. Estos incluyen cambios en las menstruaciones provocando que varíen en el tiempo de duración y tiempo entre periodos, sudoración nocturna, dificultad para dormir, sequedad vaginal, cambios de humor y dificultad para concentrarse.¹¹ El diagnóstico de síndrome climatérico/menopausia se debe fundamentar en los síntomas que refiere la paciente, por lo que se deberá elaborar una historia clínica adecuada abordando específicamente los siguientes puntos:⁵

- Enfermedad cardiovascular: aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular ya que en el hígado la disminución estrogénica favorece una disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y del catabolismo del ligado a lipoproteína de baja densidad (LDL), también se ha visto que existe mayor resistencia a la insulina. Además, los estrógenos favorecen la liberación de óxido nítrico y prostaciclina por lo que favorece la vasodilatación.⁵
- Osteoporosis: los estrógenos inhiben la resorción ósea y aumentan la liberación del factor de crecimiento transformante-beta en los osteoblastos, favoreciendo la reabsorción ósea, por lo que los estrógenos juegan indirectamente un papel importante en la regulación de calcio sérico.⁵
- Genitourinarias: por la deficiencia estrogénica, no hay formación de todas las capas celulares de epitelio vaginal; además hay disminución de colágena, vascularización y secreción, lo que hace que exista fragilidad de la mucosa vaginal, alcalinización del pH y lubricación deficiente; también en la uretra y vagina hay cambios citológicos en la mucosa. Todos estos cambios conducen a la atrofia urogenital, que va a provocar la sequedad vaginal y el prurito, dispareunia, disuria, urgencia miccional e incontinencia urinaria.⁵
- Psicológicos: los niveles de serotonina disminuyen en la menopausia, la disminución de este neurotransmisor se asocia con cambios en el estado

de ánimo, labilidad emocional, alteración del sueño y disminución de la libido.⁵

- Bochornos: existirá una sobre expresión de los receptores de serotonina (5-HT_{2A}) que se ha vinculado a una fuerte disfunción del centro termorregulador en el hipotálamo, la sensación de calor se origina por una vasodilatación periférica inapropiada con aumento del flujo sanguíneo cutáneo.⁵

En este periodo de tiempo muchas de las mujeres que experimentan los síntomas climatéricos, densidad mineral ósea baja y estrés oxidativo se ve deteriorada su calidad de vida de manera muy importante, ya que existe un incremento considerable a presentar enfermedades crónicas.⁷

2.2 Estrés oxidativo.

Los niveles fisiológicos que juegan las especies reactivas de oxígeno (EROs) tienen un rol muy importante ya que funcionan como regulador de diversas vías de transducción de señales por ejemplo; la foliculogénesis, maduración del ovocito, ciclo endometrial, luteolisis, implantación, embriogénesis, embarazo y menopausia. La generación persistente y elevada de EROs lleva una alteración al potencial redox, que a su vez causa estrés oxidativo (EO), con disminución del potencial celular en la capacidad reproductora de los pares redox (reacciones de reducción- oxidación de transferencia de electrones) responsable del deterioro y envejecimiento cuando sobre pasa de manera descontrolada los límites que establecen los mecanismos de antioxidantes.¹⁹

El estrés oxidativo se caracteriza por el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres los cuales provocan un daño oxidativo a las biomoléculas y que los sistemas antioxidantes no pueden contrarrestar.²⁰ El aumento de estrés oxidativo no puede ser adecuadamente equilibrado por los sistemas antioxidantes, como la enzima superóxido dismutasa (SOD), la catalasa (CAT), las enzimas del ciclo del glutatión (glutatión peroxidasa [GPx] y glutatión reductasa [GR]) y la tioredoxina, entre otros. El exceso de ERO con la edad cronológica (y/o biológica), produce la oxidación de ADN, proteínas y lípidos e induce la fosforilación de la proteína

mitocondrial p66shc, lo que lleva a la muerte celular, en las mujeres posmenopáusicas la densidad mineral se ve afectada por la apoptosis de osblastos y osteoclastos (figura 3).²⁰⁻²¹

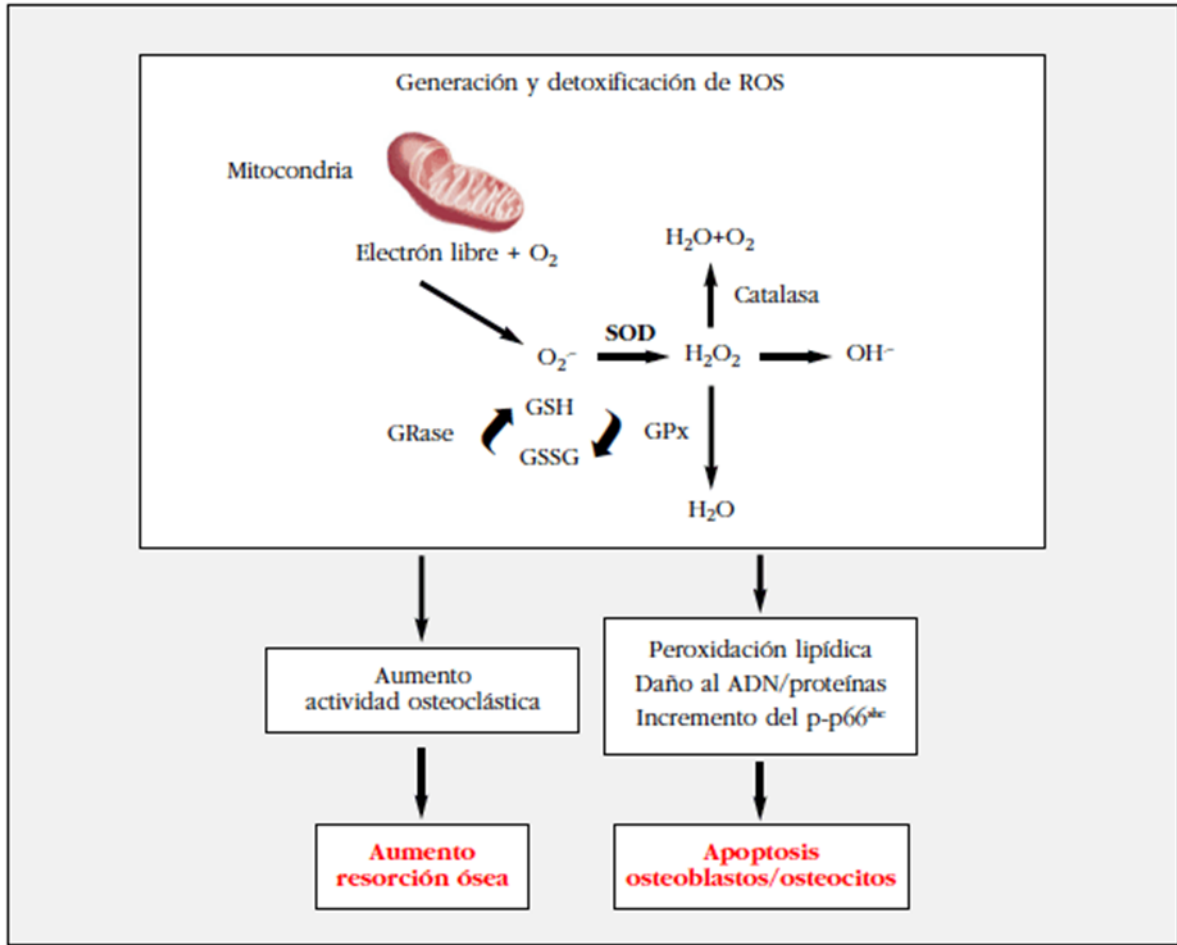


Figura 3 . Generación y daño celular producido por exceso de ERO. La generación de ERO es una consecuencia del metabolismo aeróbico en la cadena respiratoria mitocondrial. Sin embargo, cuando este equilibrio se descompensa por exceso de síntesis de ERO, se producen daños celulares que pueden llevar a la apoptosis de osteoblastos y osteocitos y al aumento de actividad de los osteoclastos. Tomado de: Portal Núñez, El estrés oxidativo como posible diana terapéutica en la osteoporosis asociada al envejecimiento.²¹

Se ha reportado que hay una relación entre el estrés oxidativo y la inflamación con la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular tanto en modelos animales y mujeres posmenopáusicas, sin embargo, se desconoce si el incremento del estrés oxidativo se vincula con la severidad de los síntomas posmenopáusicos. Se sabe que los radicales libres del oxígeno son de los mas

reactivos los cuales provocan un amplio daño a nivel celular, los cuales incluye la inactivación de enzimas, la peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y lipoproteínas.^{22, 23}

Ante la amenaza que suponen los elementos derivados de la utilización del oxígeno en nuestro metabolismo, el organismo ha desarrollado mecanismos que permiten neutralizar la acción de especies reactivas, conocidos como mecanismos antioxidantes, los niveles de especies antioxidantes intracelulares son: cisteína (CYS) o glutatión (GSH), y la actividad de enzimas antioxidantes contribuyen al mantenimiento del equilibrio óxido-reductor (REDOX), compensando el incremento del estrés oxidativo generado por las especies oxígeno reactivas.²⁴

2.3 Antioxidantes

Un antioxidante dietético es una sustancia que forma parte de los alimentos de consumo cotidiano y que puede prevenir los efectos adversos de especies reactivas sobre las funciones fisiológicas normales de los humanos.²⁵

Existen dos vías fundamentales para proteger al organismo de los radicales libres; enzimáticos y no enzimáticos (endógenos y exógenos) y su interacción puede ser intracelular o extracelular. La vía endógena requiere apoyo externo y por ello se recomiendan los antioxidantes exógenos cuyo papel es relevante dado que son los que pueden formar parte de la dieta diaria.²⁵

Los antioxidantes exógenos, se oxidan al neutralizar al radical libre, por lo que la reposición de ellos debe ser continua, mediante la ingestión de los nutrientes que los contienen.²⁶

Se han descubierto en algunos alimentos otros antioxidantes no nutrientes, los compuestos fenólicos. Algunas fuentes son los frijoles (isoflavonas), cítricos (flavonoides), cebolla (quercetina) y polifenoles (aceitunas). También se han encontrado algunos antioxidantes fenólicos en el café, vino tinto y té. Por esta razón, la forma de suplir los antioxidantes para proteger al organismo del efecto oxidativo producido por los radicales libres (RL) es el consumo de alimentos ricos en vitamina E, vitamina C, carotenoides y otras sustancias que tienen función antioxidante, tales como los compuestos fenólicos.²⁶

Los antioxidantes endógenos son moléculas orgánicas de peso molecular bajo, de diversas estructuras químicas como: glutatión, ácido úrico, bilirrubina, ácido lipoico.²⁴

Los sistemas enzimáticos se encuentran a nivel intracelular y extracelular. Comprenden principalmente a la enzima superóxido dismutasa, ubicada a nivel plasmático, citosólico y mitocondrial. La glutatión peroxidasa, peroxirredoxinas y la catalasa, que actúan sobre el peróxido de hidrógeno y peróxidos orgánicos. También, se considera parte de este sistema aquellas enzimas que participan reparando o removiendo los productos oxidativos; puede mencionarse la glutatión reductasa y la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, que producen la recuperación del glutatión reducido. Igualmente, proteínas quelantes de metales prooxidantes, como el hierro (Fe) y el cobre (Cu); es el caso de la transferrina, albúmina, ceruloplasmina.²⁵

2.3.1 Efecto antioxidante de los estrógenos

Los estrógenos, son antioxidantes, ya que poseen un anillo fenol, el cual puede actuar como un barredor de radicales libres y, a la vez, le permite donar un átomo H+. Esta propiedad le posibilita al estrógeno intervenir en diferentes etapas de la oxidación lipídica. Además de que protegen a las mujeres contra la aterosclerosis. La terapia con estrógenos con o sin progestinas, tiene efecto antioxidante, manteniendo a la LDL en estado reducido entre otros efectos.^{27, 28}

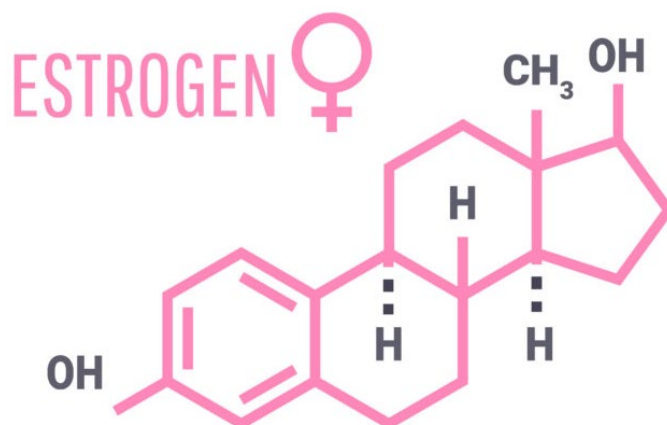


Figura 4: Estructura del estrógeno; tomada de dominancia estrogénica.⁷⁹

2.4 Densidad mineral ósea

La masa y fuerza ósea que son alcanzadas al final del desarrollo y maduración del esqueleto en la tercera década de la vida, se conoce como masa ósea pico, y está influenciada por diversos factores, principalmente genéticos, nutricionales, hormonales y mecánicos. En la remodelación ósea normal, la resorción ósea se equilibra con la formación de hueso. La pérdida ósea ocurre cuando hay un desequilibrio entre la resorción y la formación de hueso, lo que resulta en una disminución de la masa ósea, arquitectura ósea desordenada y un aumento en el riesgo de fractura. Diversos factores se han asociado al desarrollo de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas: deficiencia estrogénica, envejecimiento, deficiencia de calcio y vitamina D.²⁹

La densidad mineral ósea (DMO) está definida como la masa de materia inorgánica (mineral) por unidad de volumen⁴³. Las mediciones de densidad mineral ósea se usan para diagnosticar la osteoporosis, determinar si los tratamientos contra la osteoporosis son eficaces y calcular la probabilidad de que los huesos se rompan.³⁰

En México aún existe poca evidencia que evalúe la prevalencia de osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas mayores de 50 años, sin embargo se estima que aproximadamente el 70% de las mujeres de 50 años de edad o más presenta masa ósea baja (osteopenia 50% y osteoporosis 20%), y existen casos en los cuales hay osteoporosis en cadera; estos datos nos permite analizar que el riesgo de que exista una fractura de cadera en mujeres mexicanas de 50 años o más, es del 8.5% durante el resto de su vida. Por otra parte, las fracturas vertebrales morfométricas (fracturas detectadas a través de radiografías) tienen una prevalencia del 19.2 %. La incidencia de osteoporosis se mide indirectamente por medio de la frecuencia que existe de fracturas por fragilidad o de bajo impacto. Lo cual nos menciona que más de la mitad de las mujeres de 50 años o más experimentarían una fractura en su vida.^{29, 31}

En el cuadro 1, se mencionan los criterios para la clasificación de DMO por la organización mundial de la salud (OMS).

El desarrollo de fracturas es la principal consecuencia de la osteoporosis, siendo las secuelas de esta, condicionantes para el deterioro de la calidad de vida. La mayor parte de las fracturas que suceden en esta etapa en las mujeres se debe a la disminución de masa ósea. También se estima que el 90% de las fracturas de vertebras y cadera son a causa de la osteoporosis.³²

Cuadro 1. Criterios para clasificación de la DMO

Clasificación	Intervalos definitorios de acuerdo a valores de índice T (T Score)
Normal	Valores de DMO dentro +1.0 y - 1.0 DE promedio para un adulto joven normal.
Masa ósea baja (Osteopenia)	Se presenta cuando la DMO se encuentra entre -1.0 y - 2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven normal.
Osteoporosis	Se presenta cuando la DMO se encuentra -2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven normal.
Osteoporosis severa	Se presenta cuando la DMO se encuentra -2.5 DE por debajo del promedio para un adulto joven normal y, además, hay una o más fracturas previas por fragilidad ósea.

Tomada de: Proyecto de Norma Oficial Mexicana Proy-NOM-049-SSA2-2017, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de la osteoporosis.³³

Las fracturas que se ocasionan durante esta etapa, a las pacientes les puede afectar causando problemas en su autoestima, limitaciones físicas, así como un cambio en su calidad de vida y en su estética.²⁹

Se recomienda en mujeres posmenopáusicas una evaluación de los factores de riesgo para osteoporosis, algunos de estos factores son: ser mujer mayor de 65 años, haber sufrido alguna fractura por fragilidad, osteoporosis secundaria (hipertiroidismo y osteodistrofia renal), tabaquismo y alcoholismo. De los factores de riesgo se deben de tomar en cuenta con mayor delicadeza son: la edad, fractura por fragilidad después de los 40 años de edad, peso bajo y la deficiencia de estrógenos. Si la paciente presenta algunos de estos factores de riesgo se justifica la densitometría ósea.^{29, 31}

En la actualidad la densitometría por absorciometría dual de rayos x (DXA) está considerada como el estándar de oro para:³¹

- Diagnóstico de la osteoporosis si se practica en cuello femoral, cadera total, columna lumbar (vertebra 1 a 4) o en el radio 33%, el cual se utiliza cuando no es posible medir otras regiones, en pacientes que presenta obesidad o aquellos con hipotiroidismos.
- Obtener información pronóstica sobre el riesgo de alguna fractura en diferentes regiones.
- Dar seguimiento en la densitometría ósea sobre los cambios de las regiones que se han estudiado a lo largo del tiempo, ya sea de manera natural, por enfermedad o por cierto tratamiento en la cual la paciente este sometida.

El incremento en la tasa de resorción ósea inicia inmediatamente después de la menopausia e indica claramente una influencia hormonal en la densidad ósea en las mujeres. La explicación más probable es la disminución en la producción de estrógenos ováricos (17B-estradiol) que acompaña a la menopausia sin un aumento compensatorio en la formación ósea. A pesar de ello, solo hay una asociación débil entre los niveles séricos de estradiol y las tasas de recambio óseo en mujeres posmenopáusicas.²⁹

También se ha demostrado que en mujeres posmenopáusicas la ingesta diaria de calcio es de 500 mg, lo cual es menor a la recomendada (1200 mg), su ingesta de las mujeres posmenopáusicas es menor a los pacientes que sufren de intolerancia a la lactosa, vegetarianos o pobres hábitos alimenticios.²⁹

A nivel mundial existe un subdiagnóstico y subtratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Se han descrito algunas barreras relacionadas con el médico el paciente y los sistemas de salud. Las barreras relacionadas con el médico incluyen el poco conocimiento de la enfermedad y sus complicaciones relacionadas a la discapacidad y la calidad de vida. Las barreras relacionadas con el paciente incluyen el desconocimiento de su enfermedad en el momento de la fractura, baja prioridad para esta enfermedad en relación con el resto de las comorbilidades y la pobre adherencia al tratamiento. Las barreras relacionadas con el sistema incluyen la prestación de servicios de salud en diferentes entornos (urgencias, hospitalización por ortopedia, médico de atención primaria y consulta de especialistas) con inadecuada comunicación.²⁹

En la figura 5 se muestra el sitio de acción de algunos medicamentos (estrógenos y denosumab) comprobando función de los osteoblastos y osteoclastos, así como su formación a partir de sus precursores. Se ejemplifica como la citosina RANKL que desempeña un papel primordial debido a que estimula a las células precursoras para su diferenciación en osteoclastos. El ligando del activador del receptor del factor nuclear kb (RANKL) desempeña una función primordial, debido a que estimula las células precursoras para su diferenciación en osteoclastos. El RANKL se enlaza con el receptor RANK en la superficie de los precursores de osteoclastos para estimular su diferenciación, maduración y acción resortiva al unirse a la superficie del hueso a través del receptor de integrina. Esta actividad agonista de RANKL en los osteoclastos es antagonizada por la osteoprotegerina, que es secretada por los osteoblastos y sus precursores, las células del mesénquima. RANKL: ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa B; OPG: osteoprotegerina.³²

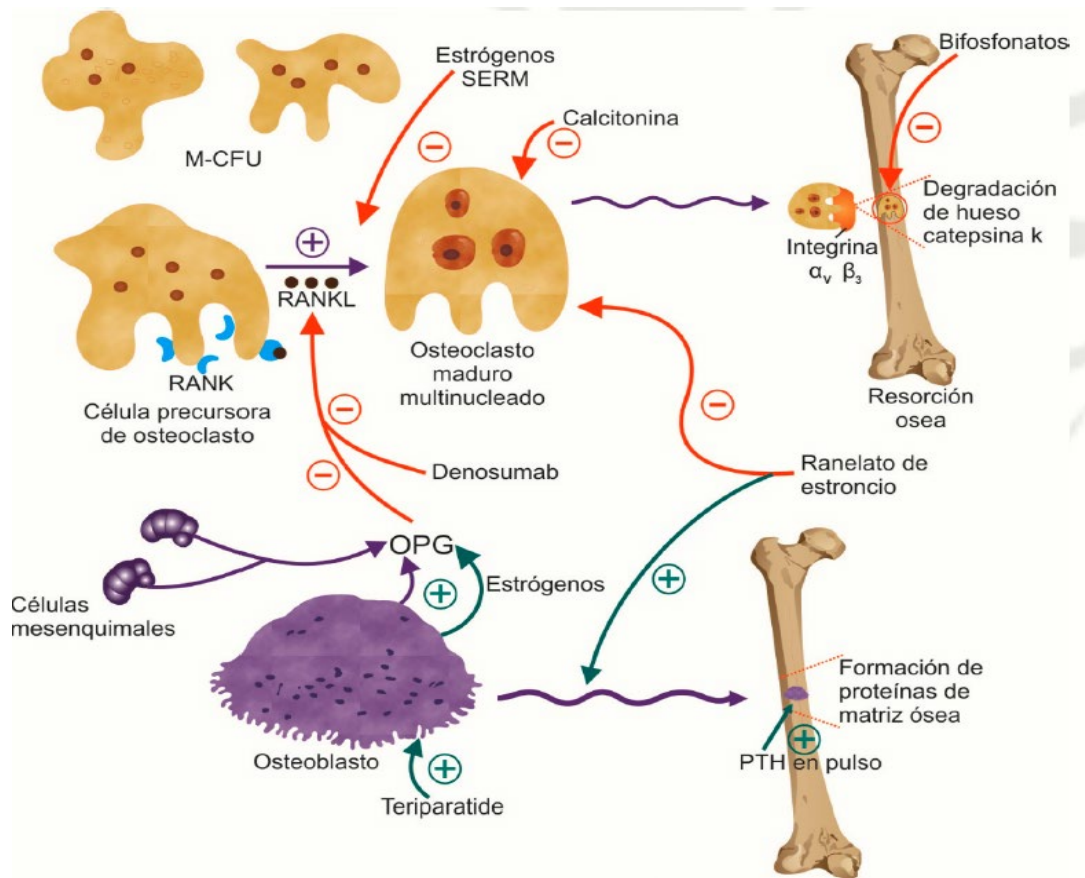


Figura 5. Sitio de acción de estrógenos y denosumab, comprobando función de los osteoblastos y osteoclastos. Tomada de; Guía práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana.³⁴

2.4 Calidad de vida

La OMS define calidad de vida (CV) como la manera en que el individuo percibe su vida, lugar que ocupa en el contexto cultural y el sistema de valores en que vive, la relación con sus objetivos, expectativas, normas, criterios y preocupaciones, todo ello permeado por las actividades diarias, la salud física, el estado psicológico, grado de independendia, las relaciones sociales, los factores ambientales y sus creencias personales.³⁵

Esta definición deja claro el carácter subjetivo y multidimensional del concepto y refleja la necesidad de desarrollar instrumentos de medición igualmente multidimensionales. A pesar de su multiplicidad, estos instrumentos resultan insuficientes para dar cuenta de la realidad y no corresponden al holismo del concepto de calidad de vida debido a que priorizan las dimensiones objetivas

o las condiciones materiales de vida, no tienen uniformidad en las preguntas, son complejos, arrojan información no comparable o miden el impacto de la enfermedad, pero no la CV.³⁵

La medición de CV permitirá adoptar una conducta terapéutica consensuada en la mujer. En las pacientes que requieran algún tipo de terapia, se debe realizar algún tipo de intervención médica como puede ser un cambio en su estilo de vida, terapia hormonal, antiresortivos entre otros tipos de intervención. La menopausia no va a determinar la indicación terapéutica a seguir, lo que va a marcar este proceso es el deterioro que la paciente tiene en su calidad de vida y el riesgo de presentar una enfermedad crónica.⁷

Para la evaluación de la menopausia y posmenopausia existen diversos instrumentos que ayudan a evaluar el comportamiento que tienen cada paciente femenina que se encuentra en esta etapa de su vida, en este texto solo se describirán el cuestionario *World Health Organization Quality of Life*, versión breve (WHOQOL-BREF, siglas en inglés) y el cuestionario *Menopause Rating Scale* (MRS).⁸ El WHOQOL-BREF fue diseñado por la OMS como medida genérica de calidad de vida debido a que se ajusta a los criterios desarrollados por Higginson y Carr, y presenta excelente estructura conceptual y operativa, desarrollo psicométrico, confiabilidad, y adaptación cultural y de lenguaje, el cuestionario está conformado por 26 ítems, 24 de ellos corresponden a facetas incorporadas en cuatro dominios: salud física, salud psicológica, relaciones sociales y medio ambiente, y dos preguntas globales referentes a la calidad de vida y el estado de salud general. Este cuestionario es ampliamente aplicado en área de la menopausia, validado y utilizado para evaluar los cambios inducidos por diferentes tratamientos.^{8, 36.}

Por otra parte, la MRS, es una escala bien definida de autoevaluación de los síntomas menopáusicos, consta de 11 ítems, que permitirá de una manera práctica y relativamente rápida evaluar el impacto de cualquier intervención médica en relación con diferentes aspectos de la CV.³⁷

2.5 Estrés oxidativo, su relación con la densidad mineral baja y calidad de vida en la posmenopausia

En la menopausia existen una serie de factores que pueden llegar a agudizarse, la mayoría de las mujeres menopaúsicas presentan alguna enfermedad crónica las cuales están relacionadas con los cambios metabólicos que ocurren durante la transición de un estado pre a un posmenopáusico.³⁸

El envejecimiento es una consecuencia del desequilibrio entre los agentes oxidantes, producidos naturalmente en el metabolismo celular y las defensas antioxidantes lo cual conlleva la oxidación de biomoléculas y la pérdida funcional de las células.³⁸

El aumento de ERO en las células óseas produce daños en el ADN genómico y apoptosis de los osteoblastos y osteocitos. Además, la peroxidación lipídica dependiente de lipoxigenasas activadas por el estrés oxidativo juega un papel importante en la pérdida ósea asociada al envejecimiento.³⁸

La velocidad en que se genera este proceso cambia a lo largo de la vida, siendo en la edad adulta más lento, presentándose una mayor disminución de la masa ósea, afecta a hombres y mujeres de todas las razas presentando un aumento en la incidencia con el envejecimiento, en el caso de las mujeres este proceso se acelera por factores hormonales propios de la posmenopausia.³⁹

La principal repercusión de esta condición es el aumento en riesgo de fracturas que más frecuentemente se presentan a nivel de cadera, columna vertebral y muñeca debido a que a menor DMO mayor riesgo de tener una fractura. Después de una fractura se puede dar una recuperación completa o por el contrario permanecer con dolor, discapacidad o incluso ser causa de muerte, lo que varía según el segmento afectado, por ejemplo en cadera se asocia a un aumento de la mortalidad a un año entre el 8,4 y el 36%, además de presentarse 2,5 veces más riesgo de sufrir otra fractura en el futuro; asimismo, en columna vertebral cursa con dolor crónico y deformidad generando discapacidad, con aumento del riesgo hasta 5 veces de sufrir otra fractura en columna y de 2 a 3 veces de tener fracturas en otras partes del cuerpo; y en muñeca se presenta limitación para llevar a cabo las actividades de la vida diaria. Estos eventos repercuten directamente en la CV relacionada con la salud, alterando las funciones

físicas, mentales y sociales, sumado al manejo del dolor y a cambios en la percepción de la salud.⁴⁰

Es por ello recomendable que las mujeres en esta etapa tomen un tratamiento hormonal con estrógenos que ayude a mitigar su sintomatología, mejore la posibilidad de disminución de la DMO y la calidad de vida, aunque no todas están dispuestas por el temor al cáncer y los efectos secundarios, por lo que el uso de tibolona parece ser una buena alternativa, debido a que al tener tres metabolitos 3alfa-hidroxi-tibolona (3α -OH) y 3beta-hidroxi-tibolona (3β -OH) con actividad estrogénica; y el isómero delta 4-tibolona, con efectos progestagénicos y androgénicos ayuda a aliviar los síntomas climatéricos, aunque aún es incierto su efecto antioxidante y sobre la calidad de vida

2.6 Terapia hormonal

El tratamiento hormonal (TH) es la administración de una serie de fármacos que va ayudar a tratar los padecimiento asociados a la menopausia. Cuando la terapia hormonal se administra en dosis estandar ayuda a reducir los sintomas de la menopausia.^{12,13}

Los esteroides mas utilizados en la TH del climaterio son estrógenos naturales y seminaturales (valerato de estradiol, estradiol micronizado y estrógenos conjugados). Tambien se han incorporado a la TH la tibolona, la cual presenta acción estrogénica, progestágena y androgénica mixta que ejerce acciones balanceadas en los organos diana.¹⁴

2.6.1 Estrógenos conjugados

La terapia con estrógenos conjugados se administra para el tratamiento de los signos y sintomas de la menopausia natural o provocada.¹⁵

El tratamiento ayuda a prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopausicas y posibles fracturas a futuro debido a que ejercen un efecto protector sobre la desmineralización ósea y la administración exógena va aumentar el contenido de mineral oseo ayudando así a disminuir el riesgo de una fractura.¹⁶

En mujeres con utero intacto, la administración de estrógenos debera acompañarse siempre con la administración secuencial de progestageno. La TH

debe de continuarse solo mientras los beneficios superen los riesgos para la paciente.¹⁶

Los estrógenos promueven el crecimiento del endometrio, por lo cual aumentan la incidencia de hiperplasia de endometrio y el riesgo de carcinoma del endometrio, además de efectos secundarios como dolor de mamas y de cabeza en algunas usuarias, lo que hace que se abandonen los tratamientos.¹⁶

2.6.2 Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético, derivado de la 19-nortestosterona, y estructuralmente muy parecido a la noretisterona y el noretinodrel, gestágenos norderivados de la primera generación.¹⁷

Este esteroide se prescribe para mujeres posmenopáusicas y ha sido clasificado como un selectivo regulador de la actividad estrogénica, actuando de manera diferente en múltiples órganos y tejidos como son: cerebro, huesos, mama, endometrio, tracto urogenital, sistema cardiovascular etc. También incrementa la maduración vaginal, la protección de los huesos y el endometrio como si llevara terapia con estrógenos-progestágenos. Esto se debe a que la tibolona combina actividad estrogénica, progestágena y androgénica debido a sus metabolitos y tiene la capacidad de activar los receptores andrógenos de muchos tejidos. Se metaboliza en el tracto gastrointestinal en los metabolitos 3-alfa y 3-beta, que circulan en su forma sulfatada inactiva y se vuelven estrógenos activos cuando se desulfatan. Su efecto estrogénico y androgénico, no ejerce perjuicio como los estrógenos debido a que no se tiene que combinar con progestágenos.¹⁸

La tibolona sustituye la pérdida de producción de estrógenos en las mujeres posmenopáusicas y alivia los síntomas de la menopausia, sin aparentemente efectos secundarios. Por ejemplo, en el hueso la tibolona tiene un efecto estrogénico actuando en el receptor estrogénico.¹⁶⁻¹⁷

En general, los estudios muestran que con la tibolona se produce una disminución del remodelado óseo (disminución de la formación y de la resorción) semejante a la obtenida con los estrógenos tanto en la mujer posmenopáusica con densidad mineral ósea normal (DMO) como en la paciente ya osteoporótica,

volviendo el proceso de remodelado a los niveles existentes en la premenopausia.¹⁸⁻¹⁹

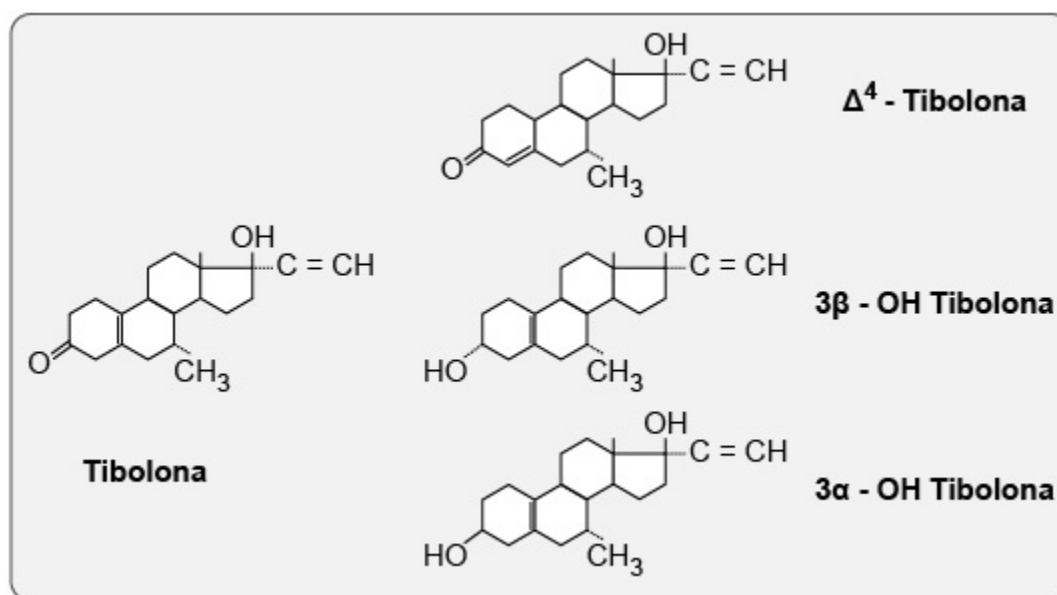


Figura 6: Mecanismo molecular de la acción de la Tibolona sobre los tejidos, tomada de: Zárate; Determina el efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia.⁸⁰

3. Planteamiento del problema

La DMO se define como la cantidad de minerales que contiene un cierto volumen de hueso. Con la edad, la densidad mineral ósea va disminuyendo, principalmente después de la menopausia debido a la drástica caída en el nivel de estrógenos.

Por otra parte, en la etapa posmenopáusica las mujeres presentan cambios que pueden ser psicológicos, sociales y físicos, alterando su CV; además, los estrógenos juegan un papel importante en el equilibrio bioquímico de la fisiología femenina desde los sistemas oxidantes-antioxidantes, ya que pueden funcionar como reguladores en el EO y la absorción ósea, ejerciendo un efecto protector sobre la desmineralización ósea previniendo fracturas. Hay evidencia de que cuando los estrógenos se administran de manera exógena aumenta el contenido mineral óseo. Además, es el tratamiento estándar para la mejora de la sintomatología posmenopáusica, por lo que mejora la CV, pero es abandonada

por temor al cáncer y por diversos efectos secundarios. La tibolona, es una hormona sintética con propiedades estrogénicas, que se utiliza como terapia alternativa a la terapia con estrógenos, la cual podría ayudar a la mejora de la DMO relacionada con el EO y la CV en mujeres posmenopáusicas, aunque este efecto no está del todo claro. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto de la tibolona comparado con estrógenos sobre la densidad mineral ósea relacionada con el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas?

4. Hipótesis:

Las mujeres en la posmenopausia pierden estrógenos los cuales funcionan como antioxidantes provocando un aumento en el estrés oxidativo; además existe una pérdida de densidad mineral ósea por el envejecimiento lo cual en conjunto va a ir afectando la calidad de vida de la mujer posmenopáusica, estos efectos son contrarrestados con la terapia con estrógenos. La tibolona se utiliza como tratamiento alternativo a los estrógenos por tener una actividad estrogénica, por lo que suponemos que disminuirá el nivel de estrés oxidativo, mejorará la calidad de vida y densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas, de igual manera que las que usen terapia con estrógenos.

5. Objetivo general:

- Evaluar el efecto de la tibolona comparado con estrógenos sobre la densidad mineral ósea asociada con el estrés oxidativo y la calidad de vida de mujeres posmenopáusicas.

5.1 Particulares:

- Evaluar los marcadores de estrés oxidativo: lipoperóxidos plasmáticos (LPO), enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), así como los antioxidantes totales (AT) y brecha antioxidante (GAP), la razón SOD/GPx y ácido úrico, en mujeres posmenopáusicas al inicio, a los seis y doce meses de tratamiento con tibolona y estrógenos.

- Evaluar la calidad de vida mediante los instrumentos WHOQol breve en español y Escala de Calificación de Menopausia (MRS) en mujeres posmenopáusicas al inicio, a los seis y doce meses de tratamiento con tibolona y estrógenos.
- Medir la densidad mineral ósea de la columna en mujeres posmenopáusicas al inicio, a los seis y doce meses de tratamiento con tibolona y estrógenos.

6. Material y método:

6.1 Diseño experimental

Ensayo clínico controlado doble ciego

6.2 Universo de estudio

Mujeres posmenopáusicas de 45 a 59 años de edad, residentes de la ciudad de México y área metropolitana

6.3 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Inclusión:

- Mujeres posmenopáusicas con una edad de 45 a 59 años.
- Residentes de la ciudad de México y área metropolitana
- Clínicamente sanas
- Que presente menopausia de manera natural
- Autorización por medio de la firma del consentimiento.

Exclusión:

- Que se encuentren en algún tratamiento hormonal.
- Sensibilidad conocida a los estrógenos o progestágenos. Ingesta de suplementos antioxidantes en los últimos seis meses.

Eliminación:

- No acudir a la toma de muestra
- No acudir por su tratamiento que se le otorgará
- Abandono del proyecto por su propia voluntad.

- Presencia de sangrado genital durante el tratamiento.
- Reacciones adversas.

6.4 Variables.

Independientes

- Terapia hormonal (tibolona o estrógenos)

Dependientes.

- Densidad mineral ósea en cadera
- Estrés oxidativo
- Calidad de vida.

Intervinientes

- Estilo de vida (factores pro-oxidantes):
 - Tabaquismo
 - Ingesta de alcohol
 - Sedentarismo
 - Insomnio
 - Obesidad

Operacionalización de variables			
Variables	Definición	Nivel de medición	Categoría
Terapia hormonal	Administración de una serie de fármacos (esteroides) que sustituyen de una forma lo más fisiológico posible la función endocrina. ¹³	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • tibolona. • estrógenos.
Densidad mineral ósea	Medida de la cantidad de minerales que contiene cierto volumen de hueso. ²⁶	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Gramos por centímetro cuadrado • DMO Normal: entre +2.5 y - 1.0 desviaciones estándar • DMO bajo: por debajo de - 1.0 desviación estándar
Estrés oxidativo	Desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres los cuales provocan un daño oxidativo a las biomoléculas y que los sistemas antioxidantes no pueden contrarrestar ¹⁹ .	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • LPO ($\mu\text{mol/L}$) • SOD (U/gHb) • GPx (U/gHb) • Ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$) • GAP ($\mu\text{mol/L}$) • AT ($\mu\text{mol/L}$) <ul style="list-style-type: none"> • LPO altos $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$ • SOD bajo $\leq 1.20 \text{ U/gHb}$ • GPx bajo $\leq 56.3 \text{ U/gHb}$ • SOD/GPx alto ≥ 0.023 • Ácido úrico bajo $\leq 268 \mu\text{mol/L}$ • AT bajo $\leq 1030 \text{ mmol/L}$ • GAP bajo $\leq 696 \mu\text{mol/L}$

Operacionalización de variables			
VARIABLES	Definición	Nivel de medición	Categoría
CALIDAD DE VIDA	Manera en que el individuo percibe su vida, todo ello permeado por las actividades diarias, la salud física, el estado psicológico, grado de independencia, las relaciones sociales, los factores ambientales y sus creencias personales. ²⁹	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Puntos obtenidos • Global: Calidad de vida Promedio – mala ≤95 pts • Dimensiones: <ul style="list-style-type: none"> • Física: ≤26 pts • Psicológica: ≤22 pts • Social: ≤11 pts • Medioambiente: ≤29 pts • Puntos obtenidos
	Medido a través del instrumento calidad de vida de la OMS (WHOQoL breve en español)	Cuantitativa continua Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Total: Calidad de vida Promedio – mala ≥9 pts • Dimensiones: <ul style="list-style-type: none"> • Psicológica: ≥4 pts • Somática: ≥5 pts • Urogenital: ≥ 2pts
	Medido a través de la escala de calificación de menopausia (MRS)		

Operacionalización de variables			
Variables	Definición	Nivel de medición	Categoría
Factores pro-oxidantes del estilo de vida	Comportamiento que tiene impacto en la salud como puede ser: tabaquismo, alcoholismo, falta de actividad física, horas de sueño y obesidad.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> • El tabaquismo es positivo por más de 2 años, considerando ≥ 2 cigarros consumidos en un día. • Ingesta de alcohol positiva por más de 2 años, considerando ≥ 2 copas ingeridas a la semana. • Actividad física negativa, cuando se realice menos de 20 min. de actividad física aeróbica 3 veces a la semana. • Insomnio, dormir ≤ 6 h/día. • Obesidad se considera cuando el IMC ≥ 25 kg/m²

6.5 Descripción del estudio

Se realizó un folleto, (anexo 1), que fue distribuido por las calles de la zona aledaña a la FES Zaragoza, en donde se solicitaba la participación de mujeres con una edad de entre 45 y 59 años de edad para el proyecto de investigación, no sin antes haberles dado una breve explicación de lo que iba a tratar el proyecto y lo que conlleva la etapa de la menopausia, una vez que se les dio la breve explicación, se les invitó a la plática informativa que se realizó en las instalaciones de la FES Zaragoza.

A las mujeres que mostraron algún interés por el proyecto se les proporcionó el cuestionario de climaterio, (anexo 2), para conocer si eran candidatas para estar en el proyecto de investigación.

Una vez que se seleccionaron las mujeres para estar en el proyecto, se les proporcionaron cuestionarios que sirvieron como instrumentos de medición, entre estos cuestionarios que se les otorgaron para contestar están: cuestionario de estilo de vida (anexo 3), cuestionario de salud y polifarmacia (anexo 4), la escala de calificación de menopausia (MRS) (anexo 5), el cuestionario WHOQol breve en

español para evaluar la calidad de vida (anexo 6), igualmente se les entregó una carta de consentimiento informado la cual firmaron para entrar al proyecto (anexo 7).

Posteriormente se les dio cita para que se presentaran a una toma de muestra sanguínea basal, Papanicolaou y mastografía antes de que iniciara el proyecto, esto era para estar seguros de que iban a iniciar el proyecto sanas, además de mediciones antropométricas de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tensión arterial y circunferencia de cadera. Todas estas mediciones al igual que los cuestionarios se realizaron al inicio, a los seis meses y doce meses de tratamiento.

Para la toma de muestra las pacientes seleccionadas se citaron a las 7:30 am en la Clínica Universitaria Zaragoza en el área de laboratorio clínico con un ayuno mínimo de 8 h, se les interrogó acerca del ayuno, si cumplían el requisito se les tomaban tubos de sangre con anticoagulante (EDTA y heparina) y tubos sin anticoagulante. Con los tubos con EDTA se realizó el estudio de biometría hemática en la cual se evaluó la hemoglobina, hematocrito, eritrocitos y leucocitos. Los tubos con heparina se utilizaron para realizar las mediciones de marcadores de estrés oxidativo los cuales son: lipoperóxidos plasmáticos (LPO), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), así como los antioxidantes totales (AT) y brecha antioxidante (GAP), la razón SOD/GPx. Además, de que se les realizó una química sanguínea de 6 elementos: glucosa, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico y albumina.

Una vez que se les tomó la muestra se les asignó de manera aleatoria los tratamientos, tibolona o estrógenos, estos tratamientos se les dieron cada mes durante 12 meses. El tratamiento hormonal consistía en: frascos con tabletas de estrógenos de 0.625 mg que se tenían que tomar todo el mes, más 5 mg de medroxiprogesterona los últimos 10 días del ciclo, o frascos con tabletas de tibolona de 2.5 mg. Por medio de un calendario, se les explicó la forma de tomar el tratamiento, siendo una tableta diaria a la misma hora durante 30 días; este tratamiento se repitió durante 12 meses.

Se mantenía contacto con las participantes por medio de un número telefónico que habían proporcionado ya sea de celular o de casa, esto para recordarles cuándo serían las próximas tomas de muestra (al inicio del proyecto, 6 y 12 meses) y la fecha de entrega del tratamiento (cada mes), así como la hora que tenían que asistir. Esto se realizó con el fin de que todas las pacientes seleccionadas cumplieran con el tratamiento de 12 meses.

Para la determinación de densidad mineral ósea, las mediciones se realizaron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez al principio del proyecto, 6 y 12 meses. De igual manera se les avisó con anticipación la fecha en la que tenían que acudir al hospital a realizar dicho estudio. Las pacientes asistieron con ropa cómoda como se les indicó, ya sea con short o pants, playera holgada, tenis, y no tenían que llevar accesorios como joyería o relojes.

Seguimiento

A la plática que se llevó a cabo en las instalaciones de la FES Zaragoza, asistieron 192 mujeres, de las cuales se excluyeron 129 que no cumplían con los criterios de inclusión.

Por lo que solo se trabajó con 63 mujeres, 33 fueron tratadas con tibolona y 30 con estrógenos. En el grupo que estuvo con tratamiento de tibolona 11 mujeres dejaron el tratamiento. Mientras que en el grupo que fue tratado con estrógenos solo 5 dejaron el tratamiento. Figura (4)

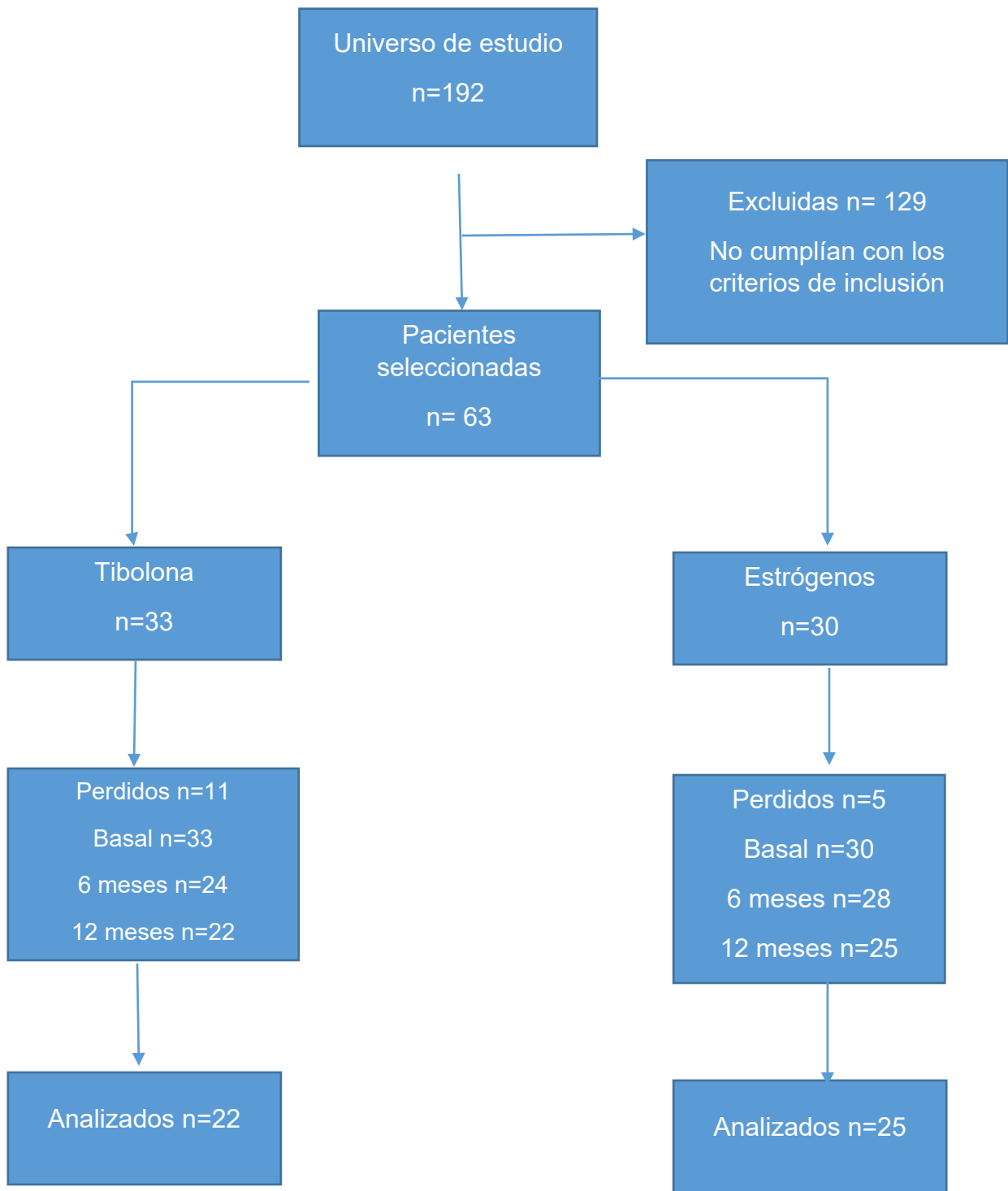
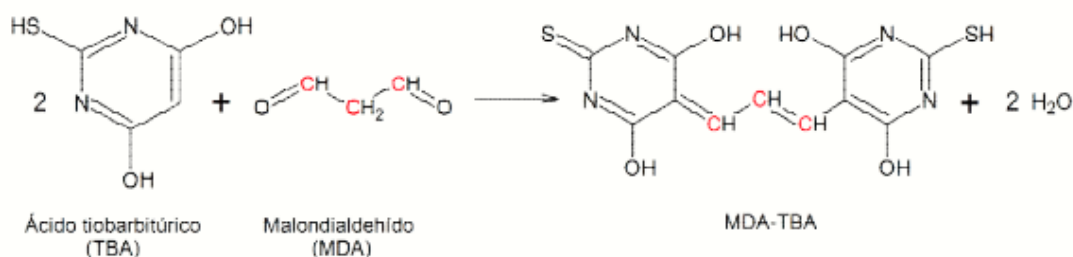


Figura 4. Seguimiento de la población de estudio

7. Técnicas

7.1 Lipoperóxidos

Esta técnica utiliza el malondialdehído como marcador de lipoperoxidación mediante una reacción con ácido tiobarbitúrico (TBA) obteniendo una coloración rosa, la cual se mide en un rango de 532- 535nm. La formación del complejo TBA-MDA (malondialdehído) por eliminación del oxígeno se ve favorecida por la adición de butiril-hidroxitolueno.



Muestra: la muestra que se utilizó fue el plasma heparinizado, al plasma se le adicionó 10 µl de BHT 2 mmol por cada mL de plasma, el BHT se agrega para prevenir la auto-oxidación de la muestra.

Procedimiento:

- 1.- Etiquetar los tubos a utilizar.
- 2.- Centrifugar la muestra a 3000 rpm durante 5 min.
- 3.- Tomar 400 µL de plasma heparinizado del tubo respectivo y colocar en un tubo de vidrio, adicionar 50 µl de BHT 12.6 mM y 400 µL de ácido orto-fosfórico 0.2 mol/L y mezclar.
- 4.- Adicionar 50 µl de TBA 0.11mol/L mezclar y agitar.
- 5.- Tapar los tubos y colocar en baño de agua a 90 °C por 45 min
- 6.- Sacar los tubos del baño de agua y colocar en hielo para que se enfríen, una vez fríos adicionar 1200 µL de butanol y 100 µL de solución saturada de cloruro de sodio.
- 7.- Mezclar y agitar por 10 seg, centrifugar a 5000 rpm/ 2 min y extraer el sobrenadante.

8.- Leer blanco de butanol a 535 nm y a 572 nm y el sobrenadante a la misma absorbancia y calcular la diferencia.

9.- Calcular el delta de absorción con la lectura que se obtiene a 572 nm y la lectura de 535 nm.

10.- Para calcular la concentración de lipoperóxidos, interpolar en la curva estándar que se construye con cantidades crecientes del patrón 1.1.3.3-tetrametoxipropeno (TMP)

Curva de calibración:

Preparar las siguientes soluciones a diferente concentración, partir de la solución patrón (TMP)

1.- TMP 1 mM: diluir 17 μ L de TMP en 100 ml de agua destilada (solución madre preparada en función del peso molecular del TMP).

2.- TMP 0.2 mM: tomar 1ml de TMP 1 mM y añadir a 4 ml de agua bidestilada.

Preparar ocho tubos con concentraciones crecientes como se muestra en el siguiente cuadro:

Tubo	TMB (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	0.970	1.2
6	50	0.950	2.0
7	70	0.930	2.8
8	100	0.900	4.0

3.- Etiquetar otros 8 tubos y adicionar 400 μ l de cada estándar en su respectivo tubo, 50 μ l de BHT 12.6 mM y 400 μ l de ácido orto-fosfórico 0.2 mol/L, mezclar y agitar.

4.- Posteriormente adicionar 50 μ L de TBA 0.11mol/L mezclar y agitar.

5.- Tapar los tubos y colocar en baño de agua a 90 °C por 45 min

6.- Sacar los tubos del baño de agua y colocar en hielo para enfriar, una vez fríos adicionar 1200 μ L de butanol y 100 μ L de solución saturada de cloruro de sodio.

7.- Mezclar y agitar por 10 seg, centrifugar a 5000 rpm/ 2 min y extraer el sobrenadante.

8.- Leer blanco de butanol a 535 nm y a 572 nm y el sobrenadante a la misma absorbancia y calcular la diferencia.

9.- Calcular el delta de absorción con la lectura que se obtiene a 572 nm y la lectura de 535 nm.

10.- Calcular la concentración de lipoperóxidos, interpolando en la curva estándar que se construye con cantidades crecientes del patrón 1.1.3.3- tetrametoxipropeno (TMP).

11.- Construir recta de concentración vs delta de absorbancias, interpolar el delta de absorbancia de las muestras para poder obtener la concentración de lipoperóxidos en $\mu\text{mol/L}$.

7.2 Superóxido dismutasa

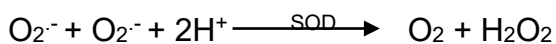
En la cuantificación de la actividad de SOD se emplea el equipo comercial Ransod superóxido dismutasa (Randox Laboratorios Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantinoxidasa (XOD) para formar radicales superóxidos.



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



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



Procedimiento:

1. Tomar 500 μL de la muestra de sangre total y lavar los eritrocitos 3 veces con 3 mL de solución de NaCl al 0.9%, centrifugar durante 10 min a 3000 rpm después

de cada lavado.

2. Al botón de eritrocitos lavados, adicionar 2 mL de agua bidestilada fría, mezclar y dejar reposar durante 15 minutos a 4°C.

3. Del lisado tomar 100 µL y diluir con 1.9 mL de tampón fosfato 0.01 mmol/L pH 7.0.

4. El espectro se pone a cero utilizando como blanco la solución amortiguadora de fosfatos, y se enciende la unidad de temperatura anexa al espectro y se ajusta a 37°C dado que es una reacción enzimática. Las lecturas se realizan a 505 nm.

5. Pipetear 0.03ml de la muestra diluida y colocar en un baño a 37°C, adicionar 1mL de sustrato mixto previamente colocado en el baño a 37°C (xantina 0.05 mmol/L, I.N.T. 0.025 mmol/L, solución preparada siguiendo las instrucciones del estuche), mezclar.

6. Agregar 0.15 mL de xantin oxidasa a 37°C (xantin oxidasa 0.94 mmol/L, preparada siguiendo las instrucciones del estuche) y simultáneamente disparar el cronómetro. Mezclar y registrar la absorbancia A₁ al cabo de 30 segundos y leer la absorbancia final A₂ transcurridos 3 min más. (En total se sigue la reacción 3 min con 30 segundos).

7. Calcular el delta restando la absorbancia A₁ de la A₂ y dividir entre tres para obtener la actividad por minuto.

8. Seguir los pasos 5 al 7 utilizando como muestra 0.030ml de agua destilada para obtener el blanco, se hace por duplicado y calcular el promedio.

9. Para determinar el porcentaje de inhibición realizar el siguiente cálculo:

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

10. Repetir las muestras cuyo porcentaje de inhibición esté fuera del rango de 30 al 60%.

11. Para obtener la actividad de la SOD en U/ml, extrapolar los porcentajes de inhibición en la siguiente ecuación de la recta de calibración:

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

7.3 Glutati3n-peroxidasa

La glutati3n-peroxidasa cataliza la acci3n del glutati3n (GSH) por el hidroper3xido de cumeno. El glutati3n oxidado (GSSG) en presencia del glutati3n reductasa (GR) y NADPH es inmediatamente convertido en su forma reducida con una oxidaci3n de NADPH en NADP⁺. Se mide la disminuci3n de absorbancia a 340nm.

Procedimiento:

- 1.- Diluir 0.05 mL de sangre heparinizada con soluci3n diluyente, la cual se prepara seg3n las indicaciones del inserto.
- 2.- Incubar 5 min a 37 °C y adicionar 1 mL de reactivo de Drabkin de doble concentraci3n. Leer a los 20 min.
- 3.- Ajustar el espectro a cero con agua destilada en ambas celdas y ajustar la c3mara anexa a 37 °C. La lectura se realizar3 a 340 nm contra el blanco.
- 4.- Para el ensayo, colocar 0.02 mL de la muestra diluida m3s 1 mL de reactivo de trabajo (glutati3n 4 mmol/L, glutati3n reductasa \geq 0.5 U/L y NADPH 0.34 mmol/L, el cual se prepara conforme a las indicaciones del inserto)
- 5.- Al mismo tubo agregar 0.04 mL de reactivo de cumeno (hidroper3xido de cumeno 0.18 mmol/L (se prepara conforme a las indicaciones del inserto). Activar el cron3metro y registrar la absorbancia A₁ al minuto, A₂ a los dos minutos y A₃ a los tres minutos.
- 6.- Realizar los mismos pasos 3 y 4 pero con 0.02 mL de agua, esto servir3n como blancos
- 6.- Calcular los deltas tanto de la muestra como de los blancos A₁-A₃.
- 7.- Promediar el delta de los blancos y el delta de la muestra.

$$\text{Restar. } \Delta_{\text{muestra}} - \Delta_{\text{blanco}}$$

- 8.- Calcular la actividad enzim3tica en U/L se multiplica la diferencia del delta por 8412 (para hacer el ajuste de unidades) y por 41 (factor de diluci3n)

7.4 Capacidad s3rica antioxidante total

Para determinar de la capacidad antioxidante total se emplea un estuche

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

1. La reacción se lee a 600nm, contra blanco de agua a 37 °C, para lo cual se enciende la unidad de temperatura anexa al espectro y se ajusta a 37°C.
2. Pipetear 20 µL de plasma en un tubo y colocar en un baño a 37°C.
3. Adicionar 1 mL de cromógeno previamente puesto a 37°C (preparado de acuerdo a las indicaciones del proveedor).
4. Mezclar perfectamente, pasar a la celda y registrar la lectura de la absorbancia inicial A₁.
5. Adicionar 200 µL de sustrato (preparado de acuerdo a las indicaciones del proveedor) y simultáneamente se cronometra, mezclar y leer la absorbancia A₂ al cabo de exactamente tres minutos.
6. Medir 20 µL de agua como blanco y ensayar siguiendo los pasos 3 a 5, se hace por duplicado.
7. Medir 20 µL del estándar (incluido en los reactivos del estuche y preparado de acuerdo a las instrucciones) y se ensayan siguiendo los pasos 3 a 5, por duplicado.
8. Calcular el delta de absorbancia: A₂-A₁.
9. Calcular el factor:

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

10. Calcular la concentración de antioxidantes en mmol/l:

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

11. Repetir las muestras con valores menores a 0.5 o mayores a 1.5 mmol/L.

7.5 Cálculo de la razón SOD/GPx

Obtener el cociente entre la actividad de SOD y GPx.

7.6 Brecha antioxidante (GAP)

Calcular el GAP antioxidante a partir de la AT en $\mu\text{mol/L}$, la albúmina (Alb) y el ácido úrico (Aur) séricos en $\mu\text{mol/L}$, y los valores de TEAC para albúmina y ácido úrico. Realizar el cálculo de la siguiente manera:

$$\text{GAP} = \text{AT} - ([\text{Alb} * \text{TEAC}] + [\text{Aur} * \text{TEAC}])$$

Donde el TEAC de albúmina es 0.69 y el de ácido úrico es de 1.0.

8. Densitometría

La densidad mineral ósea (DMO) es una variable dependiente de la edad, el sexo y la raza principalmente. La densitometría mineral ósea, es una técnica no invasiva de medición de la densidad ósea y, aunque dicho término podría englobar varios métodos, en la práctica hace referencia a la determinación de dicha densidad ósea a través de la absorciometría de rayos X de doble energía (*dual energy X ray absorciometry/DXA*).

El sistema consta de una mesa acolchada en la que se encuentra el paciente, un brazo móvil con un tubo de rayos X por debajo y un detector por encima. El tubo de rayos X genera haces de fotones de dos niveles de energía diferentes (energía dual). Un colimador debajo de la mesa limita la dispersión de los fotones y los dirige hacia el área de interés. La diferencia en la atenuación de los dos haces de fotones a medida que pasan a través del tejido del cuerpo de composición variable, distingue los diversos tejidos. El tejido más denso y grueso contiene más electrones y permite que un menor número de fotones pasen a través del detector. Una computadora con software diseñado completa el sistema.

La exploración dura unos 10 minutos. La dosis de radiación media es de 0,04-0,86 mRem, menor que la exposición media de una radiografía de tórax.

El resultado de la DMO es comparado con la DMO de un adulto joven promedio en buen estado de salud con la del paciente la cual recibe una calificación T (T score). Si la calificación del paciente es de 0 significa que la DMO es igual o normal a la normal de un adulto joven. La diferencia entre DMO del paciente y la de un adulto joven sano se mide en unidades llamadas desviaciones estándar (DE). Cuantas más desviaciones estándar por debajo de 0 tenga, es decir que estén indicadas con números negativos, más baja será la densidad ósea y mayor será el riesgo de fractura (Figura 4).

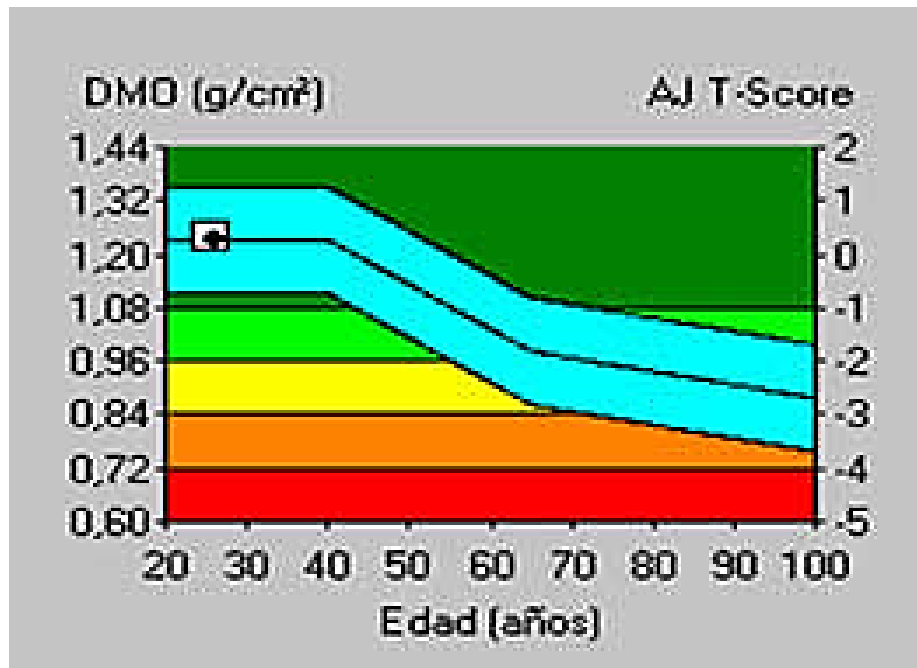


Figura 5: Representación gráfica de T score. Densitometría ósea. Tomado de: Miranda E. 2013.⁴¹

La evaluación de la DMO se realizó en cadera al inicio del proyecto, 6 meses y 12 meses para todas las pacientes que llevaron a cabo su tratamiento hormonal.

Para ingresar al estudio se les pidió a las pacientes que se quitaran los zapatos y se colocaran sobre la mesa de exploración del equipo en posición decúbito supino.

9. Diseño estadístico:

- **Pruebas descriptivas:** Se utilizó media y desviación estándar para el análisis de las variables cuantitativas y, para las variables cualitativas, frecuencia y porcentajes. Estas pruebas se realizaron para describir las características de la población de estudio.
- **Pruebas de comparación:** Para ver si existía igualdad entre los grupos de estudio se utilizó la t de student para variables cuantitativas y para variables cualitativas la chi cuadrada (χ^2).
También se calculó la ANOVA de medidas repetidas y prueba McNemar (en las proporciones) para conocer los cambios en el tiempo de los marcadores de estrés oxidativo, la evaluación de la calidad de vida y la densidad mineral ósea al inicio, a los 6 y 12 meses.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como significancia estadística. Los cálculos fueron realizados en el paquete estadístico SPSS versión 20.

10. Resultados

Descripción de la población de estudio

Los datos basales bioquímicos y factores pro-oxidantes del estilo de vida no muestran diferencia significativa entre los grupos que se estudiaron, sin embargo, en los datos antropométricos se muestra una diferencia significativa en las mediciones de peso e índice de masa corporal (cuadro 2).

Cuadro 2. Características basales bioquímicas, antropométricas y del estilo de vida de la población de estudio antes de iniciar tratamiento hormonal.

Parámetros	Tibolona (n=33)	Estrógenos (n=30)
Edad (años)	52 ± 3.2	51 ± 3.3
Hemoglobina (g/dL)	13.9± 1.38	14.0 ± 0.92
Hematocrito (%)	43 ± 4.4	43 ± 2.6
Leucocitos (cel/mm ³)	6339± 2031	6389 ± 1038
Eritrocitos (cel/mm ³)	4.65 ± 0.44	4.69 ± 0.33
CMHG (%)	32.65 ± 1.33	32.61 ± 1.42
Glucosa (mg/dL)	98 ± 27	100 ± 49
Colesterol (mg/dL)	199 ± 40	210 ± 44
Triglicéridos (mg/dL)	163 ± 88	198 ± 149
Colesterol HDL (mg/dL)	44 ± 11.7	46 ± 14.7
Ácido úrico (mg/dL)	4.9 ± 0.9	4.9 ± 1.0
Albúmina (g/dL)	4.4 ± 0.3	4.6 ± 0.6
Peso (kg)	74.57 ± 12.37	65.54 ± 8.57 *
Talla (m)	1.55 ± 0.05	1.53 ± 0.05
Índice de masa corporal (kg/m ²)	30.9 ± 4.1	27.8 ± 3.3 *
Tabaquismo (>2 cigarros/día)	3(9%)	7(23%)
Alcoholismo (>2 copas/día)	0(0%)	0(0%)
Sedentarismo (<20 min/día)	15(45%)	13(43%)
Insomnio (<6h de sueño)	18(54%)	12(40%)
Obesidad (>25 Kg/m ²)	29(87%)	18(60%)

Se muestran medias ± desviación estándar para las variables cuantitativas y, frecuencias y porcentajes para las cualitativas. CMHG= Concentración media de hemoglobina globular. Prueba t de Student y chi cuadrada *p<0.05.

En los datos basales de estrés oxidativo, densidad mineral ósea y calidad de vida no se muestra diferencia entre los grupos que se estudiaron (cuadro 3).

Cuadro 3. Características basales de los marcadores de estrés oxidativo y calidad de vida.

Parámetros	Tibolona (n=33)	Estrógenos (n=30)
Estrés oxidativo		
LPO (µmol/L)	0.311 ± 0.063	0.347 ± 0.078
SOD (U/gHb)	1.23 ± 0.223	1.24 ± 0.090
GPx (U/gHb)	64.3 ± 22	62.9 ± 21
GAP (µmol/L)	815 ± 292	873 ± 299
AT (µmol/L)	1071 ± 270	1129 ± 252
SOD/GPx	0.022 ± 0.009	0.022 ± 0.007
Ácido úrico (µmol/L)	292 ± 56	293 ± 65
Densidad mineral ósea		
T Score	0.319 ± 0.824	0.044 ± 0.856
g/cm ²	1.05 ± 0.103	1.01 ± 0.107
T score baja (< -1.0 DE)	2(6%)	4(13%)
Calidad de vida		
WHOQol, puntuación global	92 ± 13	90 ± 17
MRS, puntuación total	16 ± 10	20 ± 11
WHOQol, mala (< 95 puntos)	16(48%)	16(53%)
MRS, mala (≥9 puntos)	21(64%)	21(70%)

Promedio ± desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las cualitativas. LPO= Lipoperóxidos, SOD=Superóxido dismutasa, GPx=Glutación peroxidasa, GAP= Brecha antioxidante, AT= Antioxidantes totales, DMO= Densidad mineral ósea, WHOQol=Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, MRS= Escala de calificación de la menopausia. Prueba t de Student y chi cuadrada *p<0.05

El efecto de la tibolona comparado con estrógenos sobre el estrés oxidativo, densidad mineral ósea y calidad de vida

En el cuadro 4 se observa que las participantes que tuvieron tratamiento con tibolona sus niveles de LPO disminuyeron después de 12 meses de tratamiento, existiendo diferencia significativa (0.303 vs 0.269 $\mu\text{mol/L}$); igualmente con el grupo que se trató con estrógenos existe una disminución en los niveles de LPO desde los 6 meses (0.349 vs 0.280 $\mu\text{mol/L}$). También se observa que los niveles de SOD con las mujeres que tuvieron tratamiento con tibolona disminuyen, pero no de manera significativa, sin embargo, con las pacientes que estuvieron en tratamiento con estrógenos hubo un ligero aumento de los niveles de SOD estadísticamente significativo (1.23 vs 1.27 U/g Hb). Respecto a los niveles de ácido úrico con tibolona se observó que hubo un aumento a los 6 meses de tratamiento, mientras que para el grupo de estrógenos a pesar de que hubo aumento, éste no es estadísticamente significativo. Por otra parte, con las mediciones de densidad mineral ósea que fue T score no hubo cambio en las que tomaron tibolona y para las del grupo de estrógenos hubo una disminución en el valor del T score marcando una significancia (0.013 vs -0.079 T score). Así mismo se nota una disminución en la densidad mineral ósea de las que se trataron con estrógenos (1.01 vs 1.00 g/cm^2) aun cuando la disminución es mínima nos da una diferencia significativa. Con la puntuación de calidad de vida WHOQoL en la dimensión de global hay un aumento en la mejora de calidad de vida a los 12 meses de tratamiento con tibolona, existiendo una diferencia significativa en este rubro. Con las puntuaciones del cuestionario WHOQoL en las dimensiones psicológicas tenemos una diferencia significativa con las que fueron tratadas con estrógenos a los 6 meses mejorando su calidad de vida. En los cuestionarios de MRS hubo mejora a los 6 meses de tratamiento en todas las dimensiones que son puntuación total, psicológica, somática y urogenital para tibolona, y para estrógenos solo se observa mejora en la puntuación total, psicológica y somática tanto en 6 como 12 meses.

En cuanto a la calidad de vida con el cuestionario WHOQoL hay un descenso en el porcentaje en la puntuación psicológica con tratamiento de tibolona a los 6

meses, y con el cuestionario MRS existe en la puntuación somática para estrógenos a los 6 meses y en la puntuación urogenital a los 6 y 12 meses con tibolona, se observa una disminución estadísticamente significativa en la proporción de mujeres con alteración de estas escalas (Cuadro 5).

Cuadro 4. Estrés oxidativo, densidad mineral ósea y calidad de vida a diferentes tiempos del tratamiento hormonal de la población de estudio.

Variables	Tibolona			Estrógenos		
	Basal	6 meses	12 meses	Basal	6 meses	12 meses
Estrés oxidativo						
LPO (µmol/L)	0.303±0.071	0.275±0.065	0.269±0.058 †	0.349±0.082	0.280±0.049 *	0.262±0.051 †
SOD (U/g Hb)	1.16±0.127	1.15±0.093	1.14±0.085	1.23±0.099	1.23±0.085	1.27±0.114 §
GPx (U/g Hb)	64.8±23	56.4±19	63.7±20	64.2±22	59.8±19	70.2±24
GAP (µmol/L)	901±302	831±169	867±157	842±224	833±243	762±173
AT (µmol/L)	1145±270	1131±167	1158±203	1112±196	1102±221	1054±182
SOD/GPx	0.021±0.009	0.023±0.008	0.020±0.007	0.021±0.008	0.023±0.008	0.021±0.008
Ácido úrico (µmol/L)	289±53.9	317±57.9 *	300±85.3	291±64.8	297±68.8	304±66.2
Densidad mineral ósea						
T-score	0.352±0.826	0.364±0.813	0.379±0.822	0.013±0.914	-0.032±0.879	-0.079±0.854 †
g/cm ²	1.05±0.104	1.05±0.103	1.06±0.104	1.01±0.115	1.00±0.111	1.00±0.108 †
Calidad de vida						
WHOQoL (puntos)						
Global	94±12	88±24	95±13 §	93±16	95±18	95±16
Física	27±4	25±5	25±7	26±5	26±6	26±6
Psicológica	22±4	22±3	22±4	21±5	23±5*	22±4
Social	11±2	12±2	12±4	12±2	11±2	11±2
Medio ambiente	27±4	28±4	27±6	27±5	28±5	28±4
MRS (puntos)						
Total	15±9	9±6 *	9±8 †	17±12	12±10 *	11±10 †
Psicológica	5±4	3±3*	3±4 †	6±5	4±5*	3±4 †
Somática	6±4	4±2*	4±3	7±5	4±3*	4±3 †
Urogenital	5±3	3±2*	3±2 †	5±3	4±3	3±3

LPO= Lipoperóxidos, SOD=Superóxido dismutasa, GPx=Glutación peroxidasa, AT= Antioxidantes totales, GAP= Brecha antioxidante, DMO= Densidad mineral ósea, WHOQoL=Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, MRS= Escala de calificación de la menopausia. ANOVA de medidas repetidas, t pareada: *p<0.05 basal vs. 6 meses, †p<0.05 basal vs.12 meses y §p<0.05 6 meses vs. 12 meses.

Cuadro 5. Frecuencias y porcentajes de los marcadores de estrés oxidativo, calidad de vida y densidad mineral ósea, basal, 6 meses y 12 meses.

Variables	Tibolona			Estrógenos		
	Basal (n=33)	6 meses (n=24)	12 meses (n=22)	Basal (n= 30)	6 meses (n=28)	12 meses (n=25)
Estrés oxidativo						
LPO ($\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$)	16 (48%)	7(29%)	3(14%) †	18(60%)	8(29%) *	2(8%) †
SOD ($\leq 1.20 \text{ U/gHb}$)	19 (58%)	15(63%)	16(73%)	10(33%)	9(32%)	4(16%)
GPx ($\leq 56.3 \text{ U/gHb}$)	14(42%)	11(46%)	7(32%)	13(43%)	11(39%)	7(28%)
GAP ($\leq 696 \mu\text{mol/L}$)	11(33%)	5(21%)	4(18%)	10(33%)	12(43%)	7(28%)
AT ($\leq 1030 \mu\text{mol/L}$)	15 (45%)	7(29%)	3(14%)	11(37%)	12(43%)	8(32%)
SOD/GPx (≥ 0.023)	9(27%)	8(33%)	6(27%)	12(40%)	10(36%)	6(24%)
Ácido úrico ($\leq 268 \mu\text{mol/L}$)	14(42%)	6(25%)	8(36%)	13(43%)	12(43%)	7(28%)
Densidad mineral ósea						
Baja (-1.0 DE)	2(6%)	1(4%)	1 (5%)	4(13%)	4(14%)	4(16%)
Calidad de vida WHOQoL						
Promedio-mala (≤ 95 puntos)	16(48%)	9(38%)	7(32%)	16(53%)	11(39%)	10(40%)
Física (≤ 26 puntos)	15(45%)	8(33%)	7(32%)	17(57%)	13(46%)	10(40%)
Psicológica (≤ 22 puntos)	17(52%)	8(33%) *	8(37%)	16(53%)	9(32%)	9(36%)
Social (≤ 11 puntos)	15(45%)	7(29%)	7(32%)	11(37%)	13(46%)	11(44%)
Medioambiente (≤ 29 puntos)	23(70%)	10(42%)	9(41%)	20(67%)	11(39%)	14(56%)
Calidad de vida MRS						
Promedio-mala (≥ 9 puntos)	21(64%)	9(38%)	5(23%)	21(70%)	12(43%)	8(32%)
Psicológica (≥ 4 puntos)	19(58%)	4(17%)	5(23%)	18(60%)	8(29%)	6(24%)
Somática (≥ 5 puntos)	20(61%)	6(25%)	5(23%)	20(67%)	8(29%) *	7(28%)
Urogenital (≥ 2 puntos)	28(85%)	11(46%)*	8(37%) †	24(80%)	19(68%)	13(52%)

Prueba de Mc Nemar, * $p < 0.05$ basal vs. 6 meses, † $p < 0.05$ 6 basal vs. 12 meses. LPO= Lipoperóxidos, SOD=Superóxido dismutasa, GPx=Glutación peroxidasa, GAP= Brecha antioxidante, AT= Antioxidantes totales, WHOQoL=Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, MRS= Escala de calificación de la menopausia.

Marcadores de estrés oxidativo estratificados por densidad mineral ósea en los tratamientos tibolona y estrógenos

En el cuadro 6, en el grupo que consumió tibolona se observa que los niveles de lipoperóxidos van descendiendo en las participantes con densidad mineral ósea normal, con una significancia estadística limítrofe al comparar basal vs 6 meses de tratamiento (0.307 vs 0.277 $\mu\text{mol/L}$, $p= 0.057$). Con lo que respecta a los valores de ácido úrico, existe un aumento a los 6 meses de tratamiento (288 vs 314 $\mu\text{mol/L}$). De acuerdo con los demás marcadores de estrés oxidativo, no se observaron cambios significativos.

Las pacientes que tuvieron tratamiento con estrógenos y densidad mineral ósea normal sufrieron cambios en los niveles de lipoperóxidos, disminuyendo a los 6 y 12 meses de estar en tratamiento, al comparar basal vs 6 meses (0.344 vs 0.271 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.05$) y basal vs 12 meses (0.344 vs 0.262 $\mu\text{mol/L}$, $p<0.05$).

En cuanto a la densidad mineral ósea baja se realizó una ANOVA de medidas repetidas para ver si existía alguna diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, al tener una población pequeña no se pudo observar ningún efecto.

Cuadro 6. Marcadores de estrés oxidativo estratificado por densidad mineral ósea comparado a diferentes tiempos de tratamiento con tibolona y estrógenos.

Variable	Tibolona						Estrógenos					
	DMO normal			DMO baja			DMO normal			DMO baja		
	Basal n=31	Seis n=23	Doce n=20	Basal n=2	Seis n=1	Doce n=1	Basal n=26	Seis n=24	Doce n=21	Basal n=4	Seis n=4	Doce n=4
LPO (μmol/L)	0.307±0.071	0.277±0.063	0.270±0.060	0.238	0.230	0.243	0.344±0.080	0.271±0.084*	0.262±0.055†	0.364±0.077	0.322±0.064	0.261±0.038
SOD (U/gHb)	1.16±0.131	1.14±0.090	1.14±0.087	1.18	1.29	1.17	1.24±0.104	1.24±0.081	1.28±0.119	1.18±0.038	1.15±0.080	1.22±0.063
GPx (U/gHb)	65.6±23	57.0±20	63.3±20	49.1	45.03	71.14	66.1±22	58.0±19	68.9±25	51.0±20	76.0±10	79.7±12
GAP (μmol/L)	891±308	815±160	859±158	1080	1094	1001	829±207	815±247	760±158	967±441	1006±140	784±380
AT (mmol/L)	1131±271	1112±150	1156±209	1390	1470	1210	1103±178	1085±224	1056±168	1200±424	1260±127	1035±389
SOD/GPx	0.021±0.008	0.023±0.008	0.020±0.007	0.024	0.028	0.016	0.021±0.007	0.024±0.008	0.021±0.008	0.028±0.016	0.015±0.001	0.016±0.003
Ácido úrico(μmol/L)	288±55	314±58*	305±85	309	375	208	295±66	294±65	297±54	274±66	311±96	341±117

ANOVA de medidas repetidas con prueba de bonferroni como post hoc, t pareada: *p<0.05 basal vs 6 meses; †p<0.05 basal vs 12 meses

11. Discusión

El estrés oxidativo es el desequilibrio bioquímico propiciado por el exceso de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres que oxidan a las biomoléculas y se incrementan conforme avanza la edad, y los antioxidantes endógenos, que causan daño a nivel tisular, en membranas, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos.⁴² En la mujer, las diversas alteraciones funcionales que se presentan por la deficiencia de estrógenos tienen un papel importante en el aumento del EO, debido muy probablemente, a que estas hormonas pueden funcionar como antioxidantes por diferentes mecanismos.⁴³

En este sentido, la disminución de esteroides sexuales durante la peri y postmenopausia se relaciona a la pérdida ósea por la disminución estrogénica. La terapia hormonal en la mujer postmenopáusica alivia los síntomas asociados a los bajos niveles estrogénicos, previene el recambio óseo en los sitios esquelético y las patologías relacionadas con el envejecimiento, en especial, los estrógenos han demostrado que son eficaces para incrementar la densidad mineral ósea.^{17,44,45} También se utiliza tibolona como tratamiento hormonal debido a que tiene funciones estrogénicas, esto ayuda a la mujer posmenopáusica con densidad mineral ósea normal en el tratamiento de los síntomas climatéricos, la disminución del remodelado óseo, previniendo osteoporosis y mejorando su calidad de vida.^{17,45}

Para tratar los síntomas asociados al climaterio y menopausia se consideran hormonas exógenas que pueden ser: tibolona, estrógenos, andrógenos, progestágenos en combinación con estrógenos, en pacientes con útero (para reducir el riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio)¹⁴ y estrógenos conjugados los cuales pueden ser administrados por diferentes vías. Además, está demostrado que la terapia hormonal mejora la calidad de vida de la mujer en el climaterio y la menopausia.⁴⁶

La calidad de vida se representa como la evaluación del impacto que una condición de salud tiene en la vida diaria, debido a esto cuando los síntomas del climaterio son severos se dice que afecta la calidad de vida de la mujer, para la mujer posmenopáusica la TH con tibolona ha demostrado ser eficaz y segura contra los síntomas climatéricos y pérdida ósea. Para la medición de la calidad de vida se han propuesto diferentes instrumentos, siendo el cuestionario breve de la OMS (WHOQoL) uno de los más usados. Por otra parte, el cuestionario MRS es utilizado en la medición de síntomas de mujeres

posmenopáusicas y durante el climaterio ya que nos ayuda a ver la comparación de los síntomas que afectan su calidad de vida a través del tiempo y ver las diferencias que puede haber después de estar en tratamiento.^{35, 47, 48, 49, 50.}

Por eso la finalidad de este estudio fue comparar el efecto de la tibolona comparado con estrógenos sobre la densidad mineral ósea relacionada con el estrés oxidativo y la calidad de vida de mujeres posmenopáusicas.

Las mujeres posmenopáusicas sufren comúnmente de osteoporosis, que se caracteriza por la baja densidad mineral ósea. A partir de diversos estudios se ha llegado a una hipótesis sobre como las hormonas sexuales actúan sobre el hueso, actuando como antioxidantes. El antioxidante endógeno actúa sobre las especies reactivas de oxígeno ya que el exceso de estas especies causa daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN.⁵¹

El exceso de radicales libres provoca fallas en el sistema biológico, los mecanismos de protección contra los radicales libres pueden ser enzimáticos (glutación peroxidasa, superóxido dismutasa, glutación reductasa), además de ser utilizados como marcadores redox. Cuando los niveles de estrógeno disminuyen en la menopausia causan cambios en los lípidos y el aumento de la lipoperoxidación incrementando el estrés oxidativo mediado por la translocación de enzimas específicas que va a prevenir el ataque oxidativo del ADN mitocondrial por radicales libres.^{42,45}

Por otro lado, la tibolona es un fármaco clasificado como un regulador selectivo de la actividad estrogénica tisular (STEAR) debido a sus efectos selectivos de tejido. Es un esteroide sintético que alivia los síntomas de la menopausia con efectos estrogénicos, androgénicos y progestágenos, actuando de diferente forma en distintos tejidos y órganos, teniendo un efecto sobre la conservación de la densidad mineral ósea. Hasta el momento, hay poca información sobre la tibolona como antioxidante, se dispone de algunos datos sobre la influencia de este esteroide en el sistema óxido nítrico sintasa-óxido nítrico (NOS-NO), donde indujo un aumento sostenido de niveles plasmáticos de NO en mujeres posmenopáusicas, principalmente a través de la síntesis de NO en células endoteliales humana. Además, la tibolona demostró ser eficaz como antioxidante en la corteza cerebral de animales tratados con tibolona y mostraron niveles más bajos de lípidos e hidroperóxido.^{52, 53}

En este estudio, en el grupo tibolona se observó una disminución de lipoperóxidos a los seis y doce meses de tratamiento siendo este último estadísticamente significativo, mientras que en las pacientes del grupo con estrógenos existió una disminución de estos componentes de manera significativa a los seis y doce meses de tratamiento. Así mismo, el porcentaje de mujeres con lipoperóxidos altos disminuyó en ambas terapias. Estos resultados pueden ser comparados con los obtenidos por Vural y col., que observaron una disminución en los niveles de malondialdehído en pacientes posmenopáusicas que estuvieron en tratamiento con tibolona durante 6 meses.⁵⁴ Por otro lado, Vasalle y col. en el estudio que notaron que los niveles de hidroperóxidos por dROMs (derivados de los metabolitos reactivos del oxígeno) en las pacientes que estuvieron en tratamiento con tibolona no fueron afectados significativamente.⁵⁵ Relacionado con las pacientes que tomaron estrógenos la evidencia de Bednarek-Tupikowska y col. señala que las pacientes que estuvieron en tratamiento de estrógenos durante cuatro meses los niveles de lipoperóxidos disminuyeron.⁵⁶ Otro estudio realizado por Gómez-Escalante y col. demostraron en su estudio que la terapia hormonal con estrógenos disminuye de manera significativa la oxidación de lípidos esto fue comparado con las que no presentaron terapia hormonal.⁵⁷

Con relación a la enzima SOD, en este estudio se observa que el grupo tratado con tibolona no tiene un cambio considerable en los niveles de SOD, sin embargo, las mujeres que llevaron tratamiento con estrógenos tuvieron un aumento significativo de su actividad a los doce meses de tratamiento. Resultados similares con el estudio realizado por Unfer y Col. quienes observaron que la actividad de SOD aumenta en las pacientes con tratamiento hormonal con estrógenos y estrógenos con progestina, además de que existe evidencia de que la función de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD) es regulada por estrógenos.⁵⁸

En nuestro estudio se demuestra que hubo un aumento en los niveles de ácido úrico en ambas terapias, siendo significativo a los seis meses en el grupo con tibolona. El porcentaje de riesgo va disminuyendo conforme pasa el tiempo de la terapia. Algunos estudios demuestran que los niveles de ácido úrico disminuyen en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos y progestágeno ya que aumentan el aclaramiento renal de ácido úrico, disminuyendo así niveles séricos de ácido úrico. Ames y col.⁵⁹ propusieron a principios de los ochenta que el AU puede tener un significado

biológico como antioxidante y demostró, mediante experimentos *in vitro*, que es un potente eliminador de radicales peróxido (RO_2), radicales hidroxilos (OH) y oxígeno. Se considera al ácido úrico como uno de los antioxidantes naturales más abundante, elimina dos tercios de los radicales libres del plasma, por lo que su efecto antioxidante es más potente que el de las vitaminas u otros antioxidantes enzimáticos.^{59, 60, 61,62.}

La evidencia señala que los efectos estrogénicos de la tibolona se expresan principalmente en el cerebro, la vagina y tejido óseo, mientras que parecen ser menos importantes en el endometrio, por lo que el riesgo de cáncer es menor que con algunos otros protocolos con terapia hormonal.⁶³ Además, se ha observado el efecto beneficioso del tratamiento con tibolona sobre la desmineralización ósea independientemente del tiempo transcurrido y se mantienen a largo plazo.⁶³⁻⁶⁴

De acuerdo con la densidad mineral ósea se realizaron medidas de T-score y g/cm^2 , para ambas terapias, los resultados de las pacientes que tuvieron tratamiento con tibolona no tuvieron cambio significativo. Por otra parte, las que tomaron estrógenos el cambio fue significativo tanto en las medidas de T-score y g/cm^2 a los doce meses de tratamiento. También se analizó la medida de riesgo para ambas terapias en donde el porcentaje de mujeres con densidad mineral baja no sufrió cambio significativo se puede suponer que fue debido al poco tamaño de muestra y el tiempo de seguimiento, ya que existe evidencia en un metaanálisis reciente sobre el aumento de la densidad mineral ósea consumiendo terapia con estrógenos o tibolona.⁴⁵⁻⁶⁵

Por otro lado, de acuerdo con la calidad de vida, en este estudio para ver si existía algún cambio se utilizaron los cuestionarios *World Health Organization Quality of Life Bref* (WHOQoL) y *el Menopause Rating Scale* (MRS).

Con respecto al cuestionario WHOQoL, de manera global las participantes mejoraron su calidad de vida a los doce meses de tratamiento con tibolona y las que estuvieron en tratamiento de estrógenos mejoraron psicológicamente a los seis meses de tratamiento. Esto también se nota con el factor de riesgo debido a que el porcentaje de mujeres con calidad de vida promedio-mala va disminuyendo conforme pasa el tiempo de tratamiento, esto ocurre tanto con las que tienen tratamiento con tibolona como las de estrógenos. Utilizando el WHOQoL, Polisseni y col. obtuvieron resultados similares en donde observaron que la terapia con tibolona tiene un impacto positivo en la calidad de vida en mujeres posmenopáusica principalmente en la función sexual.⁶⁶ Utilizando el

cuestionario de salud de la mujer (*Women's Health Questionnaire*, WHQ), Sismondi y col. observaron que entre las pacientes sanas que recibieron tratamiento con tibolona y placebo la más eficaz en reducir los síntomas posmenopáusicos fue la tibolona.⁶⁷ Mientras tanto, Sánchez Rodríguez y col.⁶⁸ realizaron un estudio con mujeres que comparaban estrógenos vs placebo y observaron mejoría en la calidad de vida de las mujeres que recibieron terapia hormonal, en lo general, y en particular, en las escalas de salud física y aspectos psicológicos, después de seis meses de tratamiento. Un estudio realizado en EE. UU. por Pitkin y col.⁴⁷ con 459 mujeres evaluadas durante un año con el *Women's Health Questionnaire*, el cuestionario 15D y una escala visual analógica de síntomas climatéricos, encontró que la terapia combinada continua de estrógenos y progestinas producía una mejoría significativa de la calidad de vida a partir de las doce semanas de tratamiento y esta mejoría se incrementaba conforme pasa el tiempo en todos los dominios de calidad de vida.⁴⁷

Con el cuestionario MRS, la puntuación de las participantes al tomar su tratamiento con tibolona y estrógenos, mejoró a lo largo del tiempo en todos los rubros de manera significativa, en los porcentajes de puntuación somática para estrógenos a los seis meses y urogenital a los seis y doce meses con tibolona, se observa una disminución en la proporción de mujeres con alteración de estas escalas. Existen estudios donde se comparan nuestros resultados, por ejemplo, Prado y col.⁶⁹, evaluaron los síntomas climatéricos mediante un estudio descriptivo de corte transversal en diferentes grupos de pacientes utilizando el cuestionario MRS y demuestran que las pacientes posmenopáusicas presentan mayor riesgo en tener una mala calidad de vida, además mencionan que estudios aleatorizados controlados demuestran que la terapia hormonal es altamente efectiva en aliviar los síntomas menopáusicos y mejorar la calidad de vida, en su estudio las usuarias de terapia hormonal eran un grupo muy pequeño por lo cual no evaluaron el impacto de este tipo de terapia en la calidad de vida.⁶⁹ Otro estudio con el cual se puede notar la medición de síntomas climatéricos es el que realizaron Dąbrowska-Galas y col.⁷⁰ que se basan en la activación física que realizan las mujeres y ver la gravedad de los síntomas de la menopausia para cada dominio en las tres etapas, mostrando que las mujeres perimenopáusicas experimentan síntomas más severos que las mujeres pre y posmenopáusicas, además de que las mujeres de América Latina presentan síntomas somatovegetativos, psicológicos y urogenitales más graves en

comparación con Europa y Asia, como la evaluación de los síntomas se basan en la actividad física que realizan, tomaron en cuenta que si es mayor la actividad física menor serán los síntomas.⁷⁰ También Modelska y Cummings⁷¹ realizaron una revisión sistemática donde compararon tibolona con placebo, valerato E2 (E2V) o una combinación de E2 y acetato de noretisterona (NETA) y observaron los efectos clínicos de la tibolona en mujeres posmenopáusicas demostrando una reducción significativa en bochornos y sudoración. Muchos de sus ensayos informaron un efecto beneficioso de la tibolona sobre dolores de cabeza, psicológico e insomnio, asociando la mejora con el estado de ánimo.⁷¹

Como se mencionó anteriormente, el estrógeno ejerce una fuerte influencia sobre el crecimiento y la homeostasis del esqueleto. Durante el crecimiento óseo, el estrógeno es responsable del cierre adecuado de las placas epifisarias. En los huesos, los estrógenos actúan directamente a través de los receptores estrogénicos sobre los osteoblastos, los osteocitos, los osteoclastos, las células inmunitarias y otras células para mantener la masa ósea. El hueso se remodela constantemente a través de las acciones de estas células óseas. Los osteoblastos llevan a cabo la formación ósea depositando la nueva matriz ósea y mineralizándola, mientras que los osteoclastos descomponen el hueso durante la reabsorción ósea. Durante la menopausia, la tasa de reabsorción ósea supera la formación ósea, lo que resulta en una disminución de la masa ósea.³⁶

En nuestro estudio realizamos una comparación estratificando por densidad mineral ósea baja y normal para ver si existía cambio en los marcadores de estrés oxidativo dependiendo de la terapia hormonal. Se observó que tanto las pacientes que tuvieron tratamiento con tibolona como con estrógenos y tenían densidad mineral ósea normal, los niveles de lipoperóxidos disminuyeron a los seis y doce meses siendo significativo el resultado con estrógenos. Existe un estudio realizado por Yarema y col. donde solo demuestran que los niveles de lipoperóxidos en pacientes posmenopáusicas aumentan más que las pacientes menopaúsicas ambas con densidad mineral ósea normal, hay que recalcar que en su estudio no utilizan ningún tipo de terapia hormonal.⁷² Hay otro estudio donde nos mencionan Cervellati y col. la posible asociación de los marcadores de estrés oxidativo con los niveles de DMO el cual comprobaron inicialmente mediante análisis univariado y sin el uso de terapia hormonal. Entre los indicadores séricos de estrés oxidativo consideraron solo los hidropéroxidos donde mostraron

asociación para evaluar la salud ósea. En concreto, encontraron que los hidroperóxidos están asociados con la DMO.⁷³ Delmas y col. utilizan tibolona y observaron que aumenta la densidad ósea después de 2 años de tratamiento, sin embargo no asocian a los marcadores de estrés oxidativo.⁷⁴ El estudio realizado por Prelevic y col. comparó estrógenos vs tibolona y observó que la densidad mineral aumentaba con la tibolona a los 3 años de tratamiento, efecto que los estrógenos solo lo tenía durante los 2 primeros años, sin embargo no relaciona los marcadores de estrés oxidativo.⁷⁵ Azizieh y col. realizaron un estudio transversal en el cual compararon los marcadores de estrés oxidativo (catalasa, peroxirredoxina 2 [PRX2], superóxido dismutasa 1 [SOD1], superóxido dismutasa 2 [SOD2] y tiorredoxina [TRx1]) en mujeres posmenopáusicas con densidad mineral ósea baja y normal, la diferencia que existe con este estudio y el nuestro es que ellos tienen una población más grande de mujeres con densidad mineral ósea baja, en su estudio los niveles séricos de catalasa, SOD2 y PRX fueron significativamente más bajos en mujeres posmenopáusicas con DMO baja en comparación con mujeres con DMO normal, y mencionan que estos resultados se ven afectados por la edad, los años transcurridos desde la menopausia e índice de masa corporal.⁷⁶

En cuanto a los niveles de ácido úrico, las mujeres que tomaron tibolona tuvieron un incremento a los seis meses de tratamiento. Se ha investigado la asociación del ácido úrico con el estrés oxidativo, donde los niveles de ácido úrico de las mujeres posmenopáusicas fueron más bajos que los de las mujeres perimenopáusicas. El estudio realizado por Hak y col. demostraron que el ácido úrico en pacientes posmenopáusicas con terapia hormonal presenta niveles más bajos.⁷⁷ Es posible que en nuestro estudio si el tratamiento hubiese sido con más duración los cambios en la densidad ósea se hubieran notado de mejor manera, además de que se contaban con pocas participantes con densidad mineral ósea baja. Algunos de nuestros resultados pudieron ser afectados por el tamaño de la muestra.

12. Conclusión

- La terapia hormonal con tibolona y estrógenos disminuyeron los niveles de lipoperóxidos y marcadores de estrés oxidativo además hubo mejoría en la puntuación de calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas después de 6 meses de tratamiento.
- En cuanto a la densidad mineral ósea los resultados nos muestran que existió una mejora mínima con ambas terapias hormonales.

13. Perspectivas

- Aumentar el número de participantes para así obtener mayor número de muestras y existan menos pérdidas.
- Aumentar el tiempo de tratamiento y seguimiento de las pacientes.
- Tener más pacientes con densidad mineral ósea baja para así poder observar el efecto que tiene el tratamiento hormonal.

14. Referencias

1. Mayo Clinic. Perimenopausia. [Internet] EUA; 2017. [Consultada: 17 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/perimenopause/symptoms-causes/syc-20354666>
2. Diario Oficial de la Federación. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica [Internet]. 28 febrero 2003 Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/035ssa202.html>
3. Martínez-de Velasco JE, Morfin-Martin J, Motta-Martínez E. Estudio del climaterio y la menopausia. Ginecol Obstet Mex 2009; 77(9): 241- 242
4. Capote-Bueno MI, Segredo-Pérez AM, Gómez-Zayas O. Climaterio y menopausia. Rev Cubana Med Gen Integr 2011 Dic; 27(4):543-557.
5. Torres-Jiménez AP, Torres-Rincón JM. Climaterio y menopausia. Rev Fac Med 2018; 61(2):53-56
6. Cruz-Martínez EA, Cruz-Anguiano V, Martínez-Torres J, Boo-Vera D. Calidad de vida en mujeres durante su climaterio. Rev Fac Med. 2012; 55(4):10-15.
7. García-Sánchez I, Navarro-Despaigne D, Influencia del entorno familiar en la mujer en etapa climatérica. Rev Cubana Med Gen Integr. 2011; 27(2):143-149.
8. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013. 19.
9. Pérez LE, Rojas I. Menopausia: panorama actual de manejo. Rev Fac Med. 2011; 19(1): 56-51.
10. Cabero-Roura L. Manual del residente de obstetricia y ginecología. Tomo I. Madrid: Litonfiter; 1997. 3117
11. Medline plus. Menopausia. [Internet] EE.UU. [Consultada: 20 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://medlineplus.gov/spanish/menopause.html>

12. Urdaneta J, Cepeda M, Guerra M, Baable N. Calidad de vida en mujeres menopaúsicas con y sin terapia hormonal. Rev Chil Obstet Ginecol 2010; 75(1): 17 – 34.
13. Urdaneta J, Cepeda M, Guerra M, Baable N. Calidad de vida en mujeres menopaúsicas con y sin terapia hormonal. Rev Chil Obstet Ginecol 2010; 75(1): 17 – 34.
14. The North American Menopause Society, The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017; 24(7): 1-26.
15. Alvarado-García A, Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, Negrín-Pérez MC, Ríos-Castillo B, Valencia-Pérez GU, et al Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(2):214-25.
16. Jordán MD. Terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia. Med Integral. 2002;40(5):218-22
17. AEMPS. Tibolona [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.[Consultada: 28 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2008/ni_2008-16_terapia_hormonal/
18. Castelo-Branco C, Cancelo-Hidalgo J. Efectos de la terapia hormonal sustitutiva y tibolona sobre el hueso. Densidad mineral y riesgo de fractura. REVCOG 2009; 14:(3):136-144
19. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi R. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. Rev Gynecol Endocrinol, 2010; 26(11): 804–814.
20. Landa, MC. Papel de la terapia hormonal sustitutiva, en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica. Anal Sist Sanit Navarra. 2003; 26(3): 99-105
21. Portal-Núñez S, de la Fuente M, Díaz A, Esbrit P. El estrés oxidativo como posible diana terapéutica en la osteoporosis asociada al envejecimiento. Rev Osteop Metab Miner. 2016; 8(4):138-146.

22. Pacheco J. Estrés oxidativo en el climaterio y menopausia y cáncer ginecológico. *Rev Peru Ginecol Obstetr*, 2010; 56(2):108-119.
23. Masnatta LD, Fischer PA, Domínguez GN, Cabrera-Fischer EI, Ramírez AJ, Sánchez RA. Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de Día. *Rev Fed Arg Cardiol*, 2003; 32:177-183.
24. Venéreo-Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Milit*. 2002; 31(2): 126-133.
25. Suárez-Cunza S. Antioxidantes en la mujer climaterica Oxidación – Antioxidación. **Rev Perú Ginecol Obstetr**, 2015; 56(2):87-91.
26. Coronado HM, Vega y León S, Gutiérrez TR, Vázquez FM, Radilla VC. Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Rev Chil Nutr*. 2015; 42 (2):206-212
27. Escalante-Gómez C, Quesada-Mora S, Zeledón-Sánchez F. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: Papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. *Acta Med Costarric*, 2009; 51(4): 206-212
28. Barrio C. El estrés oxidativo en la posmenopausia. *Rev Perú Ginecol Obstetr*, 2000; 46(3): 199-205.
29. Peña-Ríos DH, Cisneros-Dreinhofer FA, de la Peña-Rodríguez MP, García-Hernández PA, Hernández-Bueno JA, Jasqui-Romano S, et al. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana. *Med Int Mex*. 2015; 31:596-610.
30. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos de la Salud de los Estados Unidos. Densidad ósea [Internet] EE.UU. [Consultada: 28 de septiembre de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/masa-osea>
31. CENETEC. Diagnóstico y tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. [Internet] México; 2018 [Consultada: 28 de diciembre 2019]. Disponible en: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

32. Hermoso-de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. Anal Sist Sanit Navarra. 2003; 26(3):29-52.
33. Diario Oficial de la Federación. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-049-SSA2-2017, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de la osteoporosis. [Internet]. 06 septiembre 2017 Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5496348&fecha=06/09/2017
34. Mirassou-Ortega M, Mercado-Cárdenas VM, Vazquez Alanis A, Guía práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica mexicana.
35. Cardona-Arias JA, Higuera-Gutiérrez LF. Aplicaciones de un instrumento diseñado por la OMS para la evaluación de la calidad de vida. Rev Cubana Salud Pública. 2014; 40(2):175-189.
36. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. Ginecol Obstet Mex 2013; 81: 11-22
37. Zacarías-Flores M, Sánchez-Rodríguez MA, Correa-Muñoz E, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. La severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico. Ginecol Obstet Mex 2014; 82:796-806.
38. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. Atenea (Concepción), 2006; 494: 161-172.
39. Medlineplus. Densidad ósea [Internet]. EE.UU. [Consultada: 26 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/bonedensity.html>
40. Lenza-Rico H. Protocolo diagnóstico de osteopenia y osteoporosis. Medicine. 2002; 8(83): 4489-4492.
41. Miranda E, Muñoz S, Paolinelli G, Astudillo A. Densitometría ósea. Rev Med Clin Condes. 2013; 24(1): 169-73.

42. Montoya-Estrada A, Velázquez-Yescas KG, Veruete-Bedolla DB, Ruiz-Herrera JD, Villarreal-Barranca A, Romo-Yañez J, Reyes-Muñoz E. Parameters of oxidative stress in reproductive and postmenopausal Mexican women. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(5): 1492.
43. Zacarías-Flores M, et al. Relación entre el estrés oxidativo y la pérdida de masa muscular en la posmenopausia temprana: estudio exploratorio. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018; 65(6):328-34.
44. Gonzalo-Encabo P, McNeil J, Boyne DJ, Courneya KS, Friedenreich CM. Dose-response effects of exercise on bone mineral density and content in postmenopausal women. *Scand J Med Sci Sports*. 2019; 29(8): 1121-9.
45. Castrejón-Delgado L, Castelán-Martínez OD, Clark P, Garduño-Espinosa J, Mendoza-Núñez VM, Sánchez-Rodríguez MA. Effect of tibolone on bone mineral density in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *Biology*. 2021; 10: 211.
46. Acuña M, Zamorano C, Sanhueza M, Torres R, Toro L, Valencia M, et al. Terapia estrogénica y prevención cardiovascular primaria. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2019; 84 (6): 514-24
- Corrales-Constanza L, Muñoz-Ariza M. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *NOVA* 2012; 10(18): 213-225
47. Pitkin J, Smetnik VP, Vadász P, Mustonen M, Salminen K, Ylikangas S; Indivina 321 Study Group. Continuous combined hormone replacement therapy relieves climacteric symptoms and improves health-related quality of life in early postmenopausal women. *Menopause Int*. 2007 ; 13(3): 116-23.
48. Yang TS, Tsan SH, Chen CR, Chang SP, Yuan CC. Evaluation of conjugated estrogen plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone in early postmenopausal Chinese women. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1999 ; 62(5):308-15.
49. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas*. 1996; 23(1):55-62.

50. Honermann L, Knabben L, Weidlinger S, Bitterlich N, Stute P. An extended Menopause Rating Scale II: a retrospective data analysis. *Climacteric*. 2020; 23(6): 608-13.
51. Zhou Q, Zhu L, Zhang D, Li N, Li Q, Dai P, Huang S. Oxidative stress-related biomarkers in postmenopausal osteoporosis: A systematic review and meta-analyses. *Dis Markers*. 2016; 2016: 7067984.
52. Estrada Cruz N, Almanza Pérez J, Fortis Barrera Á, Gallardo J, Manuel Apolinar L, Segura Uribe J, Guerra Araiza C. Acute administration of tibolone prevents oxidative stress in ovariectomized rats fed high-fat-and-fructose diet. *Exp Clinical Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(6): 396-404.
53. Stark J, Varbiro S, Sipos M, Tulassay Z, Sara L, Adler I, Bekesi G. Antioxidant effect of the active metabolites of tibolone. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 31(1): 31-5.
54. Vural P, Akgül C, Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. *Ann Clin Biochem*. 2005; 42(3): 220–3.
55. Vassalle C, Cicinelli E, Lello S, Mercuri A, Battaglia D, Maffei S. Effects of menopause and tibolone on different cardiovascular biomarkers in healthy women. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(3): 163-9.
56. Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzińska B, Bohdanowicz-Pawlak A, Antonowicz-Juchniewicz J, Kosowska B, Milewicz, A. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 19(2): 57-63.
57. Díaz G, Escobar W, Pizarro E. Estrés Oxidativo: Cuando el equilibrio se pierde. *Rev Motric Persona*, 2013; 13: 45-60.
58. Escalante Gómez C, Quesada Mora S. HRT decreases DNA and lipid oxidation in postmenopausal women. *Climacteric*. 2012; 16(1): 104-10
59. Unfer TC, Figueiredo CG, Zanchi MM, Maurer LH, Kemerich D M, Duarte MMF, Emanuelli T. Estrogen plus progestin increase superoxide dismutase and total antioxidant capacity in postmenopausal women. *Climacteric*. 2014.18 (3), 379–388.

59. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78(11): 6858-62.
60. Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Kappas A, Galaris D. Uric Acid and oxidative stress. *Curr Pharm Design*. 2005. 11(32), 4145-51.
61. Jung JH, Song GG, Lee YH, Kim J-H, Hyun MH, Choi SJ. Serum uric acid levels and hormone therapy type. *Menopause*. 2018; 25(1): 77-81
62. Kang S, Kwon D, Lee J, Chung YJ, Kim MR, Namkung J, Jeung IC. Association between serum uric acid levels and bone mineral density in postmenopausal women: A cross-sectional and longitudinal study. *Healthcare*. 2021; 9(12): 1681
63. Del Río JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, Garcia-Segura LM, Barreto GE. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *Trends Endocrinol Metab*. 2020; 31(10): 742-59.
64. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, Murad MH. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clinical Endocrinol Metab*. 2019; 104(5): 1623-30.
65. Kalder M, Kyvernitakis I, Hars O, Kauka A, Hadji P. Comparison of combined low-dose hormone therapy vs. tibolone in the prevention of bone loss. *Climacteric*. 2016; 19(5): 471-7.
66. Polisseni AF, Andrade ATL, Ribeiro LC, Castro IQ, Brandão M, Polisseni F, de Oliveira Guerra M. 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*. 2013; 74(2): 172-8.
67. Sismondi P, Kimmig R, Kubista E, Biglia N, Egberts J, Mulder R, Kenemans P. Effects of tibolone on climacteric symptoms and quality of life in breast cancer patients—Data from LIBERATE trial. *Maturitas*. 2011; 70(4): 365-72.

68. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81: 11-22
69. del Prado M, Fuenzalida A, Jara D, Figueroa R, Flores D, Blumel JE. Assessment of quality of life using the Menopause Rating Scale in women aged 40 to 59 years. *Rev Med Chil.* 2008; 136(12): 1511-7.
70. Dąbrowska-Galas M, Dąbrowska J, Ptazkowski K, Plinta R. High physical activity level may reduce menopausal symptoms. *Medicina.* 2019; 55(8): 466.
71. Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: Systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(1): 16-23
- Portal-Núñez S, de la Fuente M, Díaz A, Esbrit P. El estrés oxidativo como posible diana terapéutica en la osteoporosis asociada al envejecimiento. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2016; 8(4):138-146.
72. Yarema N, Kotsiuba O, Krytskyy T, Marushchak M, Krynytska I. Peculiarities of arterial hypertension in postmenopausal women with bone mineral density disorders and dyslipidemia. *Pol Merkuri Lekarski,* 2020; 48(283); 5-9.
73. Cervellati C, Bonaccorsi G, Cremonini E, Romani A, Fila E, Castaldini MC, Ferrazzini S, Giganti M, Massari L. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 569563.
74. Delmas P, Davis S, Hensen J, Adami S, Nijland E. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008; 19(8): 1153-60.
75. Prelevic GM, Bartram C, Wood J, Okolo S, Ginsburg J. Comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal estrogen and oral estrogen/progestogen therapy in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 1996; 10(6): 413-20.
76. Azizieh FY, Shehab D, Jarallah KA, Gupta R, Raghupathy R. Circulatory levels of RANKL, OPG, and oxidative stress markers in postmenopausal

women with normal or low bone mineral density. Biomarker Insights. 2019; 14: 1177271919843825.

77. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Res Ther. 2008; 10(5): R116.

78. Fisioterapia para todos. Sintomas y remedios de la menopausia [Internet]. [Consultada: 03 de Junio de 2022]. Disponible en:

<https://www.fisioterapiaparatodos.com/sintomas-la-menopausia-remedios>

79. Dr. Paez. Dominancia estrogénica. [Internet]. [Consultada: 03 de Junio de 2022]. Disponible en :

<https://www.drpaez.com/2019/06/25/dominancia-estrogenica>

80. Zarate A. Mecanismo molecular de la acción de la tibolona sobre los tejidos: determina en efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia. Colomb. Menopaus. 2002; 8(2): 115-122.

15. Anexos

ANEXO 1. Folleto informativo



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA



¿Sabes qué es la Menopausia?

*¿Sabías que después de la
menopausia aumenta el riesgo de sufrir
un infarto?*

¡INFÓRMATE!

ASISTE A LA PLÁTICA INFORMATIVA SOBRE EL PROYECTO

“Menopausia y Estrés Oxidativo”

el día **Miércoles 29 de Agosto de 2018**, a las **15:00hr.**

Si tienes entre 45 y 55 años de edad puedes
formar parte del proyecto.

Te realizaremos gratuitamente:

- ◆ Química sanguínea de 4 elementos
- ◆ Biometría Hemática.

Asiste para saber más sobre este tema y conocer el estado de
tu salud.

Proyecto dirigido por la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez



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

Clave:

Cuestionario de climaterio

Nombre: _____ Edad: _____

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

9. Marque con una cruz la forma de su medicamento:

Pastillas _____ Pomadas _____ Parches _____ Inyecciones _____
¿Otras? _____ ¿cuál? _____

10. Si su respuesta fue negativa. ¿Tomó alguna vez medicamento para la menopausia? SI _____
NO _____

11. Si su respuesta es afirmativa, conteste las preguntas 5 y 6.

12. ¿Por cuánto tiempo los ha tomado o los tomó? _____

13. Si no tomó medicamento para la menopausia o dejó de tomarlos, ¿cuál fue la razón?

Marque con una cruz:

No tuve síntomas de menopausia _____ Por indicación médica _____

Porque ya no tengo síntomas _____ Porque son muy caros _____

Porque no sabía que debía tomarlos _____

Por temor, ya que dicen que produce cáncer _____

Otra razón, ¿cuál? (explique)

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

Encuestador: _____

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

ANEXO 3. Cuestionario de estilos de vida

Cuestionario de Estilos de Vida

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

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

Tiempo aproximado de aplicación: 15 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

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

Protocolo de aplicación:

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

11. Debe considerar la escolaridad de la persona para utilizar el lenguaje apropiado, podrá hacer la pregunta de manera diferente a lo establecido en el cuestionario, siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta. Si tiene alguna duda corrobórelo con el supervisor.
12. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación: Descriptiva.



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

CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA

Clave:

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de aplicación: _____

1. ¿Fuma de manera ininterrumpida durante **el último año**? SI NO
 Si su respuesta es **Sí** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

2. ¿Fumó en el pasado de los 45 años en adelante? SI No
 Si su respuesta es **Sí** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

3. ¿Convive con alguna persona fumadora **durante el último año**? SI NO
 Si su respuesta es **Sí** especifique aproximadamente el número de cigarrillos que consume el fumador y tiempo (años) en el que usted ha estado expuesto(a).

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de exposición (años)	

4. ¿Consume bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) **durante el último año**? SI NO
 Si su respuesta es **Sí** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

Número de tazas o vasos por día	
Tiempo de consumo (años)	

5. ¿Consumió bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) de los 45 años en adelante? SI NO
 Si su respuesta es **Sí** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

Número de tazas o vasos por día	
Tiempo de consumo (años)	

6. ¿Consume bebidas alcohólicas durante el último año? (más de una vez por semana) SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de copas o equivalentes (cervezas individuales, vasos con bebidas combinadas) por día o por semana y tiempo (años) de consumo.

Número de copas o equivalente por día	
Tiempo de consumo	

Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

7 ¿Consumió bebidas alcohólicas de los 45 años en adelante (más de una vez por semana)?

SI NO

Si su respuesta es **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 96%		
Ron		
Tequila		
Vodka		
Cerveza		
Pulque		
Vino tinto		
Vino blanco		
Otros: Especifique		

8 ¿Realiza ejercicio físico en el último año (cuatro veces o más por semana, por más de 30 minutos al día)?

SI NO

Si su respuesta es **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 4: Cuestionario de estado de la salud y polifarmacia

Estado de Salud y Polifarmacia

Objetivo: Determinar el estado de salud y polifarmacia.

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

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

Tiempo aproximado de aplicación: 10 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

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

Protocolo de aplicación:

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

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

Escala de evaluación: Descriptiva



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

CUESTIONARIO ESTADO DE SALUD Y POLIFARMACIA

Clave:

I. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre(s) _____ Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____

1. Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

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

4. Estado Civil: _____ 5. Religión: _____

6. Lugar de residencia en los últimos 5 años (marque con una **X** la opción):
 Urbano suburbano rural Cd. De México

Especifique el lugar: _____

¿Desde hace cuánto tiempo vive ahí? _____ Años.

7. Escolaridad

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

Número de años de escolaridad _____
 Especificar _____

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

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

10. ¿Con quién vive?

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

11. ¿Con cuántas personas vive?: _____

II. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

12. Fuentes de ingreso económico:

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

13. Ingreso económico familiar mensual: \$ _____

III. ASPECTOS DE SALUD

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

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

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

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

Medicamento	Indicado para	Dosis	Indicado por	Tiempo de consumo

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

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

SI NO

En caso afirmativo anótelos en los siguientes renglones.

18. ¿Cómo clasificaría su estado de salud?

Excelente Bueno Regular Malo Muy malo

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

Mejor Igual Peor

OBSERVACIONES: _____

Evaluator(a): _____

Supervisor(a): _____

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

ANEXO 5: ESCALA DE CALIFICACIÓN DE LA MENOPAUSIA (MRS)
Escala de calificación de menopausia
(Menopause Rating Scale [MRS])

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

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

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

Tiempo aproximado de aplicación: 10 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

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

Protocolo de aplicación:

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

10. Para la calificación, llenar el formato de puntuación colocando el número registrado en la escala *likert* en el cuadro en blanco, no poner nada en las zonas sombreadas. Sumar los puntos por sub-escala y finalmente, sumar las puntuaciones de las sub-escalas para la puntuación final.

Escala de evaluación

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

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

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



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

2009

ESCALA DE CALIFICACIÓN DE MENOPAUSIA
(MENOPAUSE RATING SCALE)

Clave:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha de evaluación: _____

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

Síntomas	Ninguno 0	Poco severo 1	Moderado 2	Severo 3	Muy severo 4
1. Sofocos, sudoración, bochornos					
2. Molestias del corazón (cambios inusuales en el latido, saltos en el latido, que se dilate su latido, opresión)					
3. Problemas de sueño (dificultad en conciliar el sueño, dormir toda la noche y despertarse temprano)					
4. Estado de ánimo depresivo (sentirse decaída, triste, a punto de las lágrimas, decaída, cambios de humor)					
5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensa, agresiva)					
6. Ansiedad (impaciencia, pánico)					
7. Agotamiento físico y mental (descenso general de su desempeño, deterioro de la memoria, falta de concentración, falta de memoria)					

8. Problemas sexuales (cambios en el deseo sexual, en la actividad y la satisfacción)					
9. Problemas de vejiga (dificultad para orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar)					
10. Resequedad vaginal (sensación de resequedad, ardor y problemas durante la relación sexual)					
11. Problemas musculares y en las articulaciones (dolores reumatoides y en las articulaciones)					

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


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

*

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA
**ESCALA DE CALIFICACIÓN DE MENOPAUSIA
(MENOPAUSE RATING SCALE [MRS])**

Clave:

FORMATO DE CALIFICACIÓN

Nombre: _____

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

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

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

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

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

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

Tiempo aproximado de aplicación: 20 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

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

Protocolo de aplicación:

1. Explique a la persona el objetivo y relevancia del cuestionario.
2. Especifíquelo el número de preguntas que tiene el cuestionario y el tiempo aproximado de aplicación.
3. Asegúrese de que la persona no tiene problemas auditivos o cognitivos severos que le impidan escuchar o comprender las preguntas.
4. Preferentemente aplique el cuestionario sin la presencia de familiares.
5. Si la persona no puede responder el cuestionario, las respuestas las podrá emitir el cuidador primario, lo cual deberá especificar en el apartado de observaciones.
6. Debe considerar la escolaridad de la persona para utilizar el lenguaje apropiado, podrá hacer la pregunta de manera diferente a lo establecido en el cuestionario, siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta. Si tiene alguna duda corrobórelo con el supervisor.
7. Pregúntele, nombre, la edad, anote el sexo y la fecha de aplicación. Proceda a aplicarlo.

8. Dé el tiempo suficiente para responder a cada una de las preguntas.
9. Si nota alguna duda o vacilación en la respuesta, vuelva a plantearla, aclarando los términos no comprendidos, para asegurarse que la respuesta sea la correcta.
10. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación

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

Las preguntas del 3 al 26 corresponden a 4 áreas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

25	19	60	46	95	73	130	100
26	20	61	47	96	74		
27	21	62	48	97	75		
28	22	63	48	98	75		
29	22	64	49	99	76		
30	23	65	50	100	77		
31	24	66	51	101	78		
32	25	67	52	102	78		
33	25	68	52	103	79		
34	26	69	53	104	80		
35	27	70	54	105	81		



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

Clave:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____

Sexo: _____ Fecha de aplicación: _____

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

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

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

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

Ahora puede comenzar:

1	¿Cómo evaluaría su calidad de vida?	Muy pobre 1	Pobre 2	Ni Pobre Ni Buena 3	Buena 4	Muy buena 5
2	¿Qué tan satisfecho está con su salud?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
3	¿Qué tanto siente que el dolor físico le impide realizar lo que usted necesita hacer?	Nada en lo absoluto 5	Un poco 4	Moderadamente 3	Bastante 2	Completamente 1
4	¿Qué tanto necesita de algún tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	Nada en lo absoluto 5	Un poco 4	Moderadamente 3	Bastante 2	Completamente 1
5	¿Cuánto disfruta usted la vida?	Nada en lo absoluto	Un poco	Moderadamente	Bastante	Completamente

		1	2	3	4	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): _____

FORMATO PARA CALIFICACIÓN



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

INSTRUMENTO WHOQoL-BREVE VERSIÓN EN ESPAÑOL

Nombre: _____

REACTIVOS								Puntaje Crudo	Calidad de vida (alta, promedio, baja)	Puntaje Ponderado
SALUD FÍSICA (SF)	3*	4*	10	15	16	17	18			
Anote el puntaje para cada reactivo										
ASPECTOS PSICOLÓGICOS (AP)	5	6	7	11	19	26*				
Anote el puntaje para cada reactivo										
RELACIONES SOCIALES (RS)	20	21	22							
Anote el puntaje para cada reactivo										
MEDIOAMBIENTE (M)	8	9	12	13	14	23	24	25		
Anote el puntaje para cada reactivo										
Puntaje Global (Sume el puntaje obtenido en SF, AP, RS y M, además del puntaje de los reactivos 1 y 2)										

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

ANEXO 7: Carta de consentimiento informado



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA **Unidad de investigación en gerontología**

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

Efecto de la tibolona sobre el estrés oxidativo, depresión, autoestima, ansiedad, insomnio, calidad de vida y densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas, comparado con terapia estrogénica

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 estrógenos y su efecto sobre el estrés oxidativo, depresión, autoestima, ansiedad, insomnio, calidad de vida y densidad mineral ósea 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 3 grupos de tratamiento vía oral durante un año, al primer grupo se les asignará tibolona, al*

segundo se les brindará estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA); ambos tratamientos son comerciales ya utilizados por las mujeres en esta etapa, y al tercer 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, estrógenos o placebo es al azar, ni las participantes ni los investigadores sabrán a qué grupo quedó asignada cada mujer. También, se les practicará una mastografía y un papanicolaou antes de iniciar y al finalizar el tratamiento.

- A todas las participantes se les harán tomas de muestra sanguínea y mediciones antropométricas. Las citas serán al inicio del estudio, a los 3, 6, 9 y 12 meses en la clínica de la FES Zaragoza. Le pediremos presentarse en ayuno mínimo de 8 horas y no máximo de 12 horas para tomar muestra de sangre de uno de sus brazos, alrededor de 20 mililitros, es decir, unas 4 cucharadas de sangre. Le pediremos contestar unos cuestionarios, en contestarlos se tardará unos 50 minutos. Le entregaremos los resultados de sus estudios de química sanguínea y biometría hemática a la semana de la toma sanguínea. También se les pedirá que cada mes (durante los 12 meses) pasen a la clínica a recoger su tratamiento con un carnet que le será asignado.
- Se realizará una densitometría ósea (DXA) para saber cómo se encuentra la densidad mineral de sus huesos. Es una prueba parecida a una radiografía, es como si le sacaran una fotocopia, se le colocará en una cama de estudios especiales. No duele ni causa molestias. La radiación que recibirá en su cuerpo es mínima, es igual a un día de sol estando en el exterior. Se realizarán en la unidad de epidemiología clínica del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

Posibles molestias o riesgos

Los procedimientos de la evaluación clínica y la medición de peso, talla, etc. no ocasionan dolor o riesgo alguno. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas, en algunas ocasiones puede causar poco dolor o se puede formar un moretón. No existe ningún riesgo agregado para su salud para las participantes con tratamiento, si por alguna circunstancia se observa sangrado vaginal anormal o dolor y/o aparición de "bolitas" en mamas, dolor en el vientre, notificar para cita con el ginecólogo y posible suspensión del tratamiento.

Posibles beneficios

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

Participación o retiro

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

Confidencialidad

Toda la información obtenida durante el estudio se mantendrá confidencial. Únicamente el grupo de investigación autorizado tendrá acceso a dicha información para la captura y

procesamiento de ésta. Los datos obtenidos se utilizarán sin nombre (se asignará una clave), en caso de que se publicaran los hallazgos de este estudio no se dará información que pueda revelar su identidad.

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

En el caso de que se presentaran efectos graves, que el investigador principal Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez reconozca como secundarios a la toma del medicamento en estudio y que puedan requerir ó prolongar una hospitalización, pongan en riesgo la vida del paciente ó se requiera del uso de otros medicamentos, el patrocinador del estudio, se encargará de los gastos que estos generen hasta la resolución de los mismos.

Contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si usted tiene preguntas o dudas sobre el estudio de investigación podrá consultar con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología o puede comunicarse de lunes a viernes con la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez a teléfono 5623-0766, con la M. en C. Lizett Castrejón Delgado al número 04455 4594 2262 o con la Q.F.B. Ana Karen Ruíz Rodríguez al número 04455 3341 6713.

Declaración de consentimiento informado

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

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

Nombre y firma de la participante.

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

Nombre y firma de un familiar (testigo)

Nombre y firma de un testigo

Nombre y firma del investigador principal

Encargado de obtener el consentimiento informado

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

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Ciudad de México, a _____ de _____ de _____.