



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA”



**“EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE EL ESTRÉS
OXIDATIVO Y LA CALIDAD DE VIDA EN LAS MUJERES
POSMENOPÁUSICAS”**

Presenta:

David Contreras Morales

Directora:

Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez

Asesor:

M.C. Mariano Zacarías Flores

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

M.C. Mariano Zacarías Flores

David Contreras Morales



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

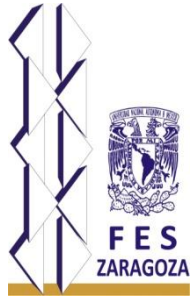
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

“UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA”



**“EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE EL ESTRÉS
OXIDATIVO Y LA CALIDAD DE VIDA EN LAS MUJERES
POSMENOPÁUSICAS”**

Presenta:

David Contreras Morales

Directora:

Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez

Asesor:

M.C. Mariano Zacarías Flores

Noviembre, 2011

AGRADECIMIENTOS

Para la realización de esta Investigación se conto con el apoyo de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico con su Proyecto PAPIIT No. IN302809.

Se agradece también a:

M. en C. Renata Patricia Saucedo García

M. en C. Rosa Elba Galván Duarte

Maestras en ciencias del Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI de la Cd. De México.

Se agradece a la Dra. Angélica Arzola de industrias Farmacéuticas SENOSAIN por la aportación del Tratamiento para la realización de esta investigación.

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico principalmente a mi Mama la M.C. Edith Alma Morales Cid y a mi Papa el M.C. Agustin Contreras Barrales, a mi Hermana C.D. Luz Estephany Contreras Morales, a mi Abue Lucina Cid Jorge a mi Abuelo Rafael Morales Clemente por todo su apoyo amor y cariño que me han brindado durante toda mi vida y estar a mi lado siempre.

A la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez por todo su cariño, comprensión, tolerancia, y entusiasmo que me ha brindado, y gracias por ser mi Directora en la elaboración de mi Tesis.

A mi perrito Maximiliano que siempre me acompaño y me cuida en esas noches que me desvelaba ya sea estudiando o haciendo tarea y que desde el cielo me esta cuidando.

A Diosito Jesucristo por cuidarme y darme valor para seguir adelante en mi vida a pesar de todos los problemas a los cuales me he enfrentado, por darme salud y la inteligencia que tengo, por haberme dado la dicha de vivir, gracias.

MI VIDA PROFESIONAL

El día de hoy termino una etapa de mi vida, pero comienzo otra, desde los 4 años por primera vez me aleje por pocas horas que a esa edad se hacen eternas de mi hogar de mi abue, de mi mama y mi hermano para comenzar y conocer nuevos horizontes que para mi vida serán nuevos retos que me harán una exitosa persona, para conocer nuevas líneas que unidas forman letras a esa edad empieza uno con el jardín de niños o preescolar en el aprendí cosas nuevas desde la "a" hasta la "z" el abc y el 1,2,3, mi estancia ahí fue corta pero muy feliz conocí por primera vez la amistad y aprender a convivir con los compañeros aunque es muy desagradable a la vez, aprendí a respetar a los símbolos patrios que representan nuestra identidad pero ahora a mi edad no le encuentro significado alguno admirar a un pedazo de tela, ni cantarle en fin!!! Aquí empecé con varios logros pero también con varias derrotas aquí comienza nuestro estrés escolar y que no me imaginaba cuanto me faltaba por recorrer, las primeras tareas empezar a colorear hojas y hojas tamaño italiano, hacer y hacer planas de círculos y palitos eran interminables siempre acompañado de mi mama, y cuando no las hacia bien me arrancaba las hojas y empezar de nuevo 😊.

Después de dos años de empezar a conocer, unir, aprender a escribir y a leer por primera vez, a esas primeras lecturas como olvidarlas donde el poco tiempo que convivía con mi papá me sentaba en su consultorio a leer y leer por horas y ahora se que lo hacia por mi bien jejeje!!! Después entre a la primaria donde comenzaron nuevos retos para mí las Matemáticas y quien iba a decir que es mi coco y que amo las matemáticas, desde primer año hasta sexto año

fui el mejor alumno de aquella Escuela Primaria José Rubén Romero donde mis dos maestras (María Elena y Minerva) que lleve durante esos 5 años de estancia me enseñaron hacer un excelente estudiante y por que 5 años se preguntaran pues gracias a mi excelente inteligencia y disciplina me saltaron de año, de segundo año me pasaron a cuarto año ☺ , después entre a la Secundaria Oficial N° 307 “Dr. Alfonso García Robles” mi secundaria Ponchito ahí fue cuando me di cuenta qué estudiar en mi vida, fue donde me gusto y me emociono la Química, la Física y la Biología desde la Química General hasta la Química Orgánica ahí encontré a mis mejores amigos de mi adolescencia mi estancia ahí fue corta solo 3 años en los cuales madure como persona, de ahí pase al bachillerato la emoción de entrar a la mejor preparatoria, hacer mi examen de admisión con el cual se definiría el sentido de mi vida profesional entrar a ser parte de la garra puma ser alumno de la Universidad Nacional Autónoma de México y así fue que con mi inteligencia y dedicación entre a mi primera opción al “Colegio de Ciencias y Humanidades Plantel Oriente” en el cual empecé a descubrir cosas nuevas de mi vida tanto personal como profesional, ahí también encontré el gusto y mi talento para la actuación en el cual los tres años estuve en el taller de Teatro, para mi ultimo año del CCH fue difícil en el sentido de empezar a definir si en verdad quería ser Químico o que estudiar, pero por mas que lo pensé mi decisión fue estudiar Q.F.B. el saber como se hacen los medicamentos, como se hacen los análisis clínicos, la investigación hacia la formulación a nuevos medicamentos o encontrar nuevos fármacos para las enfermedades fue lo que me hizo decidir por Q.F.B. De ahí pase a esa Facultad de Estudios Superiores Zaragoza donde mi formación académica y profesional empezaría en beneficio para mi comunidad, imaginar

que descubriría nuevos conocimientos, nuevos retos académicos, fue algo genial!!!.

Durante la carrera aprendí muchas cosas nuevas la primera vez que entre a mi clase de Laboratorio de Ciencias Básicas fue algo que me emocionó, empecé a tener en mis manos esos matraces, esos reactivos químicos, esas soluciones en fin que no aprendí durante la carrera. En sexto semestre fue donde más me emocionó por que me dieron Tecnología Farmacéutica por primera vez aprendí hacer Medicamentos a utilizar esas materia primas, esas formas farmacéuticas, hacer suspensiones, tabletas, capsulas y hasta supositorios, fue algo excelente para mi formación profesional, ahí conocí a dos de mis mejores amigos mi amiga Kim y mi amigo Pablito que no viví con ellos durante la carrera, pero quien iba a decir que para séptimo semestre tener que definir otro sentido a mi profesión si tomar Farmacia Industrial o Bioquímica Clínica, el dedicarme toda mi vida a los Fármacos y estar encerrado todo el día en una planta farmacéutica ó a los Análisis Clínicos e interaccionar con los pacientes, y eso fue lo que más me gustó atender a los pacientes, tomarle muestras sanguíneas y procesarlas. El último año de mi carrera octavo y noveno semestre fue lo mejor que me ha pasado en mi vida, ahí realmente me di cuenta que mi vida profesional sería en un Laboratorio de Análisis Clínicos el realizar los análisis a las muestras de sangre, a la orina, al excremento en fin a cualquier fluido biológico, ahí también conocí a la pandilla mis amigos Liz, Kari, Lore, Amigon, Pedrito, Emmanuel y Axel que no vivimos juntos y que no hemos vivido y viviremos. Las materias que me gustaron mucho fueron Análisis Bioquímico Clínico I (Hematología), Análisis Bioquímico Clínico II, Seminario Bioquímico Clínico (Clínica) esa Clínica como olvidarla, esa clínica en la cual han pasado

varias generaciones “La Clínica Estado de México” como olvidar esos martes y jueves de Clínica, verdad amigos!!!! El final de mi carrera profesional fue algo que espere mucho, una por que ya iba hacer un profesional y mi Quema de Batas, esa quema de batas que nos hicieron mi papa y mi mama a toda la Generación gracias!! ese 5 de Junio del 2009 como olvidarlo.

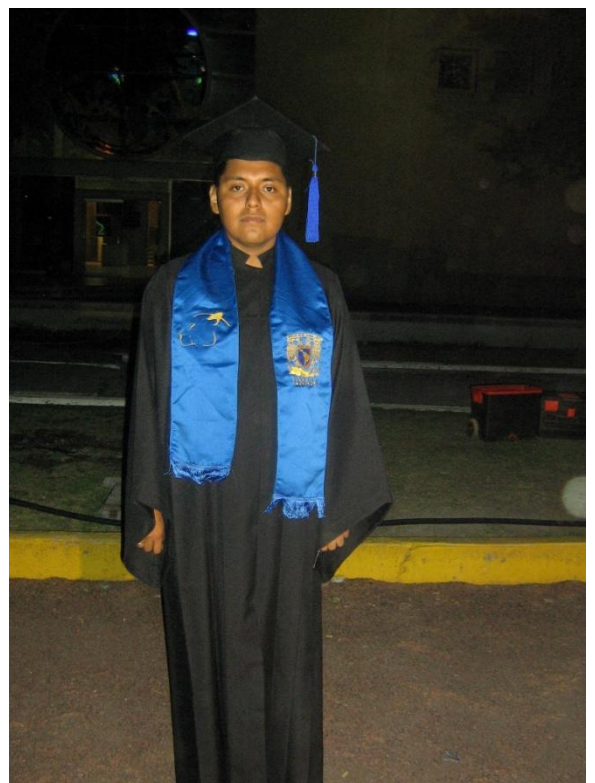
Y después de ahí como titularme?

La Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez que fue mi maestra en noveno semestre de Química Clínica me ofreció hacer Tesis Experimental con ella, me llamo mucho la atención el tema Terapia Hormonal y Estrés Oxidativo en las mujeres perimenopáusicas y su calidad de vida, y acepte, me costo mucho trabajo realizar la tesis ya que tuve que reclutar a las pacientes, volanteando, poniendo carteles etc. le doy las Gracias a mi mejor amiga la Q.F.B. Lizett Castrejon Delgado por apoyarme en el reclutamiento y procesamiento de las muestras de las pacientes.

Le doy las gracias a Dios por dejarme llegar a esta etapa de mi vida, de tener salud y por mi inteligencia y dedicación a mi Tesis y por que me vaya bien en mi especialidad en Hematología Diagnostica por Laboratorio.

Gracias Diosito!!!







A DIOS A MI VIDA UNIVERSITARIA

*Estoy aquí, para decirle adiós a mi vida Universitaria,
misma que ha sido el escalón de cientos de compañeros
que han puesto su espíritu, cuerpo y alma
para alcanzar nuestros más grandes sueños...*

*Hoy, concluyo un proyecto más en mi vida,
y no hay nada más satisfactorio que ver mis objetivos realizados.
Siempre que logro un proyecto, me hago una pregunta:*

¿Valió la pena?

En mi caso, tengo la plena seguridad de que sí valió la pena.

*Durante mi estancia Universitaria he logrado desarrollar mis potencialidades y se que, soy capaz de
afrentar por sí solo los retos más grandes y así alcanzar mis proyectos personales.*

*El resultado de lo que he logrado, no solamente es un motivo de satisfacción, sino que me debe
impulsar para trabajar arduamente, para lograr el éxito.*

Éste debe ser el compromiso de todos.

*El reto de nosotros como presente de nuestro país y como profesionistas del siglo XXI,
implica no repetir los errores del siglo pasado.*

*Quiero y debo agradecer a cada uno de mis profesores, por su tiempo dedicación y entusiasmo, al
enseñarme el secreto de amar a mi carrera y profesión. Por su gran calidad humana, por su capacidad
académica. Por el estímulo brindado para seguir adelante, por sembrar en mi, raíces profundas, el
deseo y la pasión por mi carrera, pero sobre todo por la exigencia para dar lo mejor de mi.*

*Se que hoy en día, muchos jóvenes están ávidos y deseosos de poder estudiar una carrera profesional, y
no tienen una familia o un apoyo para poder lograrlo...*

Por eso, quiero decirle a mis padres, ¡gracias!

Gracias, porque me dieron la vida, porque me dieron un hogar, la oportunidad de estudiar, y hoy, más que nunca, les doy las gracias por darme una carrera para tener un mejor porvenir, por creer en mí, por brindarme sus consejos, su apoyo incondicional y todo su amor.

Con todo mi corazón, que este día tan importante Papá, Mamá, Abue y Abuelo gracias por acompañarme, gracias por todo lo que me han dado,

¡Los amo!

Y a mis amigos, siempre seguiremos siendo, de otra forma, alumnos de esa Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, de esa Universidad Nacional Autónoma de México porque parte de nuestras vidas han quedado plasmadas dentro de cada una de sus aulas, en cada uno de sus rincones, y será testigo de que podremos afrontar con responsabilidad y capacidad los retos que nos ponga la vida.

Les deseo el mayor de los éxitos en su desempeño profesional. ¡Salgamos al mundo! ¡Con todo el entusiasmo, con toda la fe, con todo el espíritu no tengamos miedo, no tengamos miedo a nada! Recordemos que: ¡La confianza en sí mismo, la actitud positiva y la perseverancia son los argumentos claves para triunfar!

GRACIAS DIOS

POR DEJARME LLEGAR HASTA ESTE PUNTO DE MI VIDA.

MUCHAS ¡GRACIAS!

Q.F.B. DAVID CONTRERAS MORALES

INDICE

RESUMEN.....	1
I. INTRODUCCIÓN.....	2
II. MARCO TEORICO.....	5
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
IV. OBJETIVOS.....	23
V. HIPOTESIS.....	24
VI. MATERIAL Y METODOS.....	25
VII. RESULTADOS.....	40
VIII. DISCUSION DE RESULTADOS.....	48
IX. CONCLUSIONES.....	55
X. PROPUESTAS.....	57
XI. ANEXOS.....	58
XI. REFERENCIAS.....	76

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y calidad de vida en las mujeres posmenopáusicas.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio clínico controlado en una población de 100 mujeres perimenopáusicas de 40 a 60 años del área metropolitana de la ciudad de México. El estudio se dividió en tres etapas: I) reclutamiento; II) una fase exploratoria para conocer el estado de salud en general de las participantes, y III) una fase de tratamiento a 6 meses. Se conformaron 3 grupos de estudio: a) 33 premenopáusicas; b) 33 posmenopáusicas con tratamiento de estrógenos conjugados (EC) 0.625 mg todos los días y 10 días de 5 mg de medroxiprogesterona (MPA), por vía oral; c) 34 posmenopáusicas con placebo. Se hicieron las siguientes mediciones antes del inicio del tratamiento y después de 6 meses: perfil hormonal: Hormona foliculoestimulante (FSH), estrógenos (E_2); lipoperóxidos plasmáticos, actividad de las enzimas antioxidantes superóxidodismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) y la capacidad plasmática antioxidante total. Además se les aplicó el cuestionario de calidad de vida de la OMS en su versión breve (WHOQoL – Bref), la Escala de Calificación de Menopausia (MRS) y un cuestionario de evaluación del estilo de vida, con previo consentimiento informado y firmado por la participante.

Resultados: Se encontró que las mujeres posmenopáusicas tenían los niveles de lipoperóxidos más altos que las premenopáusicas (0.353 ± 0.05 vs. 0.310 ± 0.03 , $p < 0.0001$). Tomando en consideración la puntuación total del instrumento de medición de calidad de vida (WQL), se observó una asociación negativa con los niveles de lipoperóxidos, tanto en la pre como en la posmenopausia ($r = 0.139$, $p = 0.481$ y $r = 0.129$, $p = 0.308$) y con la puntuación total de la Escala de Calificación de Menopausia (MRS) una asociación positiva con las mujeres posmenopáusicas ($r = 0.336$, $p = 0.005$) y en las premenopáusicas no se encontró asociación ($r = 0.059$, $p = 0.05$). Después de 6 meses de tratamiento, se encontró que los lipoperóxidos disminuyeron y los parámetros de calidad de vida mejoraron en el grupo de tratamiento ($p < 0.05$) y en los otros grupos no hubo cambios.

Conclusiones: Los resultados obtenidos sugieren que el estrés oxidativo está incrementado en la posmenopausia y está asociado a la sintomatología posmenopáusica y la terapia hormonal disminuye el estrés oxidativo y mejora la calidad de vida en la posmenopausia.

I. INTRODUCCION

El aumento de la expectativa de vida de la población general debido a la mejora de las condiciones sociales y al avance de la tecnología médica, ha hecho surgir en los últimos años un interés especial por estudiar la calidad de vida tanto en general como en determinados colectivos específicos. Uno de estos colectivos ha sido la mujer, y en especial la mujer en edad menopáusica, puesto que un largo período de su vida se desarrolla en esta etapa.

La menopausia o el último periodo de la menstruación, es un proceso que a la mujer le sucede entre los 40 y 55 años, se sabe que antes de llegar a la menopausia se pasa por el periodo de climaterio en el cual hay varios cambios tanto físicos, químicos, biológicos, sexuales y psicológicos que modifican su calidad de vida.

Estudiar la influencia que la menopausia produce en la calidad de vida de las mujeres es un objetivo de gran magnitud debido principalmente a que este proceso afecta a un sector amplio e importante de nuestra sociedad y a su trascendencia, pues son muchas mujeres en esta etapa, teniendo cambios importantes en su estado de salud desde el punto de vista hormonal, cursando con una deficiencia de estrógenos que provoca un incremento en la incidencia y prevalencia de enfermedades que afectan la calidad de vida.

En este sentido, se ha propuesto que la disminución de hormonas sexuales tiene influencia en los neuropéptidos y neurotransmisores que dan como resultado depresión, irritabilidad, insomnio y ansiedad en la mujer, y a pesar que el sistema nervioso central tiene receptores para estrógenos, no se sabe aún si la baja de los niveles de estrógenos (E_2) contribuye directamente a los síntomas psicológicos vistos durante la peri y posmenopausia que

constituyen experiencias de vida que pueden impactar en su calidad de vida, por lo que se sabe que durante la perimenopausia es donde se altera más la calidad de vida de estas mujeres.

Por otro lado, se ha reportado una asociación entre los factores biológicos, psicológicos, sociales y la calidad de vida de la mujer posmenopáusica con el estrés oxidativo (EO). El estrés oxidativo se caracteriza por ser un desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno(ERO's) y radicales libres (RL) que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes (AO), siendo los radicales libres especies químicas que poseen en el último orbital un electrón no apareado, por lo que son capaces de extraer un electrón de las moléculas adyacentes para completar su orbital, formando componentes altamente reactivos y oxidantes. El daño oxidativo se acumula conforme transcurre la edad.

Así mismo, se ha reconocido que los estrógenos, además de ser hormonas sexuales, funcionan como antioxidantes contrarrestando el EO, a partir de aquí que en el momento en que la mujer comienza con su declive gonadal y con la secreción de esteroides sexuales, esta protección se pierde y el EO aumenta.

La terapia hormonal (TH), representa un intento para evitar los efectos de la depleción de esteroides producidos por el ovario y disminuir las alteraciones que presenta la mujer menopáusica a partir de esta deficiencia endocrina en su calidad de vida. La TH disminuye los síntomas de la menopausia y otros mecanismos relacionados, incluyendo una posible elevación del humor dejando una sensación de bienestar mejorando así su

calidad de vida; sin embargo, son pocos los estudios que se han llevado a cabo para investigar si la terapia hormonal es benéfica para contrarrestar el EO en la mujer menopáusica, de ahí el interés por llevar a cabo este trabajo.

II. MARCO TEÓRICO

La mejoría de las condiciones de vida, saneamiento ambiental, los adelantos de la medicina y el uso más extenso de la planificación familiar han permitido que aumente la esperanza de vida. Cada día es mayor el número de mujeres que superan la edad de la menopausia en los países en vías de desarrollo. En México para 1960 la esperanza de vida era de 57 años y actualmente de 78 años.¹ De acuerdo al Censo General de Población del año 2000, hay en México 11.4 millones de mujeres de 35 años pero menores de 55 años de edad. Esta cifra incluye a las mujeres en la etapa de perimenopausia y de ellas alrededor del 70% (casi 8 millones) tienen manifestaciones clínicas.²

La edad de la menopausia depende de diferentes factores. En este sentido, se ha propuesto que participan el número de óvulos de la mujer al nacimiento, la frecuencia de pérdida de estos óvulos a través de su vida y el número de folículos ováricos requeridos para mantener el ciclo menstrual;³ además, se han identificado tres factores que comprometen la comparabilidad de los resultados de estos estudios: la definición de menopausia, los diferentes métodos de análisis y el criterio de inclusión y la exclusión o no de las mujeres con histerectomía.

Se define como menopausia el último período menstrual después de 12 meses de amenorrea,⁴ aunque otros autores como Beyene,⁵ definen la menopausia después de 6 meses de ausencia de menstruación en las mujeres con menstruación regular previa. Así mismo, se puede saber si una mujer presenta menopausia con la medición de los niveles de las hormonas sexuales, en cuyo caso se considera que una mujer presenta menopausia cuando el nivel

de hormona folículo estimulante (FSH) está por arriba de 50 pg/mL y los estrógenos por debajo de 25 pg/mL.⁶

Calidad de Vida

El concepto de calidad de vida es muy amplio y en él influyen numerosos factores (privados, familiares, sociales, laborales, ambientales, culturales, etc.). La calidad de vida relacionada con la salud puede no obstante definirse como la situación de bienestar y satisfacción tanto física como mental o social relacionada con los problemas de salud.

Si bien el tema de la calidad de vida o de la “buena vida” está presente desde la época de los antiguos griegos (Aristóteles), la instalación del concepto dentro del campo de la salud es relativamente reciente, con un auge evidente en la década de los 90, que se mantiene en estos primeros años del siglo XXI.

La vida actual, caracterizada por un aumento en la longevidad, no está necesariamente asociada a mejor calidad de vida. El aumento de la frecuencia y velocidad de los cambios (revolución tecnológica), la inseguridad constante, el exceso de información, el desempleo o el multiempleo, los cambios en la estructura familiar (divorcios, uniones inestables, ambos padres en el mercado laboral), la pérdida de motivaciones, lealtades, valores, señalan los múltiples factores estresantes a que están sometidas la mayoría de las mujeres. Se conoce que el estrés, la depresión, el insomnio, la baja de autoestima entre otros factores predisponen a la enfermedad así deteriorando la calidad de vida.

La calidad de vida en un paciente representa el impacto que una enfermedad y su consecuente tratamiento tienen sobre la percepción del

paciente de su bienestar. Patrick y Erickson⁷ la definen como la medida en que se modifica el valor asignado a la duración de la vida en función de la percepción de limitaciones físicas, psicológicas, sociales y de disminución de oportunidades a causa de la enfermedad, sus secuelas, el tratamiento y/o las políticas de salud. Para Schumaker y Naughton⁸ es la percepción subjetiva, influenciada por el estado de salud actual, de la capacidad para realizar aquellas actividades importantes para el individuo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948 definió la calidad de vida como un estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no meramente la ausencia de alguna enfermedad.⁹

La esencia de este concepto está en reconocer que la percepción de las personas sobre su estado de bienestar físico, psíquico, social y espiritual depende en gran parte de sus propios valores y creencias, su contexto cultural e historia personal, por lo tanto el concepto de calidad de vida no puede ser de ningún modo independiente de las normas culturales, patrones de conducta y expectativas de cada persona.

Si bien la incorporación de las medidas de calidad de vida representa uno de los avances más importantes en materia de evaluaciones de la salud, no existe aún la claridad suficiente respecto a una base conceptual compartida. El concepto de calidad de vida se ha banalizado en grado extremo, por otra parte, es inevitable tener que aceptar la dificultad de poder medir integralmente un fenómeno tan multicausal como es la percepción individual de la calidad de vida de cada persona, tratando de generar una base empírica, que permita pasar de un discurso genérico e inconmensurable a datos que provean evidencia científica y adecuada de la calidad de vida de cada persona.

Así concluyendo que la calidad de vida es una noción eminentemente humana que se relaciona con el grado de satisfacción que tiene la persona con su situación física, su estado emocional, su vida familiar, amorosa, social así como el sentido que le atribuye a su vida, entre otras cosas.

A comienzos de los años 80 aparece un desarrollo de perfiles de salud para la evaluación de la calidad de vida de las personas donde los investigadores toman un enfoque operativo y sugieren que sus instrumentos midan el constructo de Calidad de Vida, aunque lo más habitual es que en realidad midan algún aspecto de la capacidad funcional del sujeto, o de lo que siente o prefiere.

La Organización Mundial de la Salud retoma el tema, al crearse en 1991 un grupo multicultural de expertos que avanza en la definición de calidad de vida y en algunos consensos básicos que permitan ir dando a este complejo campo alguno. Esta definición y puntos de consenso fueron la base de la creación del instrumento de Calidad de Vida de la OMS (WHOQOL-100), que, a diferencia de otros instrumentos, parte de un marco teórico para su construcción, desarrolla el instrumento en forma simultánea en distintas culturas, utiliza metodologías cualitativas como los grupos focales, para evaluar la pertinencia para los futuros usuarios de los aspectos incluidos en la evaluación, con lo cual en 1994 la OMS define calidad de vida como la “percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.”⁹

Estrés oxidativo, radicales libres y antioxidantes

El estrés oxidativo (EO) es un desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo (oxígeno no pareado) y la capacidad del sistema biológico de destoxificar rápidamente los radicales libres o reparar el daño resultante.¹⁰

El radical libre es un átomo, molécula o compuesto que contiene un electrón no apareado. La molécula de oxígeno tiene sus dos electrones externos en diferentes órbitas paralelas; no están apareados. Los radicales libres atacan vigorosamente lugares con densidad electrónica alta, siendo el radical libre OH° (ión diatómico con una sola carga electrónica negativa) el más reactivo y destructivo de los que existen en el metabolismo natural.¹⁰

Los niveles fisiológicos de las especies reactivas de oxígeno (ERO's) tienen rol regulador importante por diversas vías de transducción de señal en la foliculogénesis, maduración del ovocito, ciclo endometrial, luteólisis, implantación, embriogénesis, embarazo y menopausia. La generación persistente y elevada de ERO's lleva a una alteración del potencial redox, que a su vez causa estrés oxidativo,¹⁰ con disminución del potencial celular en la capacidad reductora de los pares redox (reacciones reducción-oxidación de transferencia de electrones), responsable de su deterioro y envejecimiento cuando sobrepasa de manera descontrolada los límites que establecen los mecanismos antioxidantes.

Las células aeróbicas producen ERO's como consecuencia del metabolismo celular normal, y un conjunto de sistemas antioxidantes están listos para mantener el balance redox. Cuando el equilibrio redox de la célula se altera por estímulos ambientales pro-oxidantes, tienen lugar respuestas

adaptativas al estrés redox, que puede resultar en activación de las proteínas antioxidantes y enzimas detoxificadoras.¹¹

Los beneficios y peligros de las ERO's y de los antioxidantes se resumen en:¹²

- El ser humano es heterogéneo en relación a los niveles de especies reactivas de oxígeno, así como a casi todas sus características.
- Las personas que generan demasiadas ERO's tienen riesgo de desarrollar enfermedades, debido al daño Oxidativo de los constituyentes celulares (ADN, proteínas, lípidos).
- Las personas con niveles bajos de ERO's podrían estar en peligro de albergar una actividad pobre de reacciones protectoras muy importantes, como: a) la apoptosis, que elimina las células pre cancerosas, cancerosas, infectadas por virus y otras que amenazan la salud de las personas; b) la fagocitosis, que combate los microorganismos infecciosos; y, c) las reacciones de detoxificación que proveen los complejos citocromo P-450. Las ERO's son los gatillos y mediadores esenciales para todas estas reacciones de protección. Consecuentemente, los niveles bajos de ERO's limitan la actividad de estas reacciones.
- Los antioxidantes protegen a la gente con niveles altos de ERO's, pero podrían ser perjudiciales en personas con niveles bajos de ERO's, al disminuir aún más los mecanismos protectores dependientes de las ERO's.

En los organismos aerobios existe una gran variedad de sistemas de defensa antioxidante, tanto enzimáticos como no enzimáticos, que se coordinan en forma cooperativa y protegen al organismo de los riesgos que conlleva el estrés oxidativo. Entre ellos destacan las actividades enzimáticas superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPX), catalasa (CAT), y el glutatión (GSH), además del ácido ascórbico (vitamina C), alfa-tocoferol (vitamina E), beta-caroteno, vitamina A, flavonoides y compuestos fenólicos.¹³

Para controlar la producción de ERO's en la célula, ésta cuenta con un complejo de enzimas que funcionan como antioxidantes y son moléculas que degradan o transforman las ERO's, generando productos no tóxicos. El balance entre la producción de ERO's y antioxidantes es permanentemente regulado por la célula.

Durante el metabolismo aerobio se generan pequeñas cantidades de ERO's, aniones superóxido ($O_2^{\bullet-}$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), como respuesta a estímulos externos e internos. Estas mínimas concentraciones de ERO's pueden ser indispensables en muchos procesos, como el sistema de señales intracelulares (relacionado con otros procesos como la proliferación celular y la apoptosis), la inmunidad y la defensa contra microorganismos.¹⁴

Por otro lado, las enzimas antioxidantes son esenciales para las células aeróbicas, puesto que mantienen en niveles aceptables las concentraciones de ERO's. El hecho de que la célula disponga en abundancia del dispositivo defensivo constituido por las enzimas antioxidantes, evidencia el importante grado de toxicidad que poseen los radicales libres.¹³ Sin embargo, una producción elevada de ERO's puede dar lugar a estrés oxidativo, causante de graves disfunciones metabólicas y daño a macromoléculas biológicas.¹³ Existe,

por lo tanto, una relación entre la actividad de las enzimas antioxidantes y los tres tipos de moléculas mensajeras (factores de crecimiento, prostaglandinas y óxido nítrico) implicadas en la homeostasis celular, es decir, un equilibrio entre el mantenimiento de las condiciones estáticas o constantes en el medio intracelular y el nivel de ERO's.¹⁵

Actualmente, se le otorga la importancia de toxicidad que conllevan los radicales libres durante los procesos biológicos, en los cuales una de las consecuencias es la peroxidación lipídica, cuya prevención es esencial en todos los organismos aerobios, ya que los productos derivados de este proceso pueden interactuar con el ADN y son potencialmente mutágenos. Los epóxidos formados pueden reaccionar de manera espontánea con centros nucleofílicos en la célula, o unirse a los ácidos nucleicos (ADN y ARN). Esta reacción puede dar lugar a citotoxicidad, alergia, mutagénesis o carcinogénesis, dependiendo de las propiedades del epóxido en cuestión.¹⁵

Por otro lado, también hay una relación entre los niveles de ERO's celulares y el incremento o descenso de las actividades de las enzimas antioxidantes. El descontrol de todas estas especies reactivas de oxígeno puede, por lo tanto, afectar diferentes procesos esenciales del organismo ocasionando distintas patologías.

Equilibrio oxidativo y la menopausia

Durante el climaterio o etapa perimenopáusica, el cuerpo y metabolismo de una mujer cambia de forma importante, y los mecanismos que regulan el estrés oxidativo no son la excepción. En los últimos años se han realizado estudios que ligan esta disminución en los niveles de estrógenos, con cambios en el comportamiento oxidativo/antioxidativo de la mujer, sin embargo, el panorama aún no está claro.

En estudios con animales se han evidenciado estos cambios; mostraron una disminución de la superóxido dismutasa extracelular (SODec) y la superóxido dismutasa mitocondrial (MnSOD), y un aumento de producción de radicales libres en ratas, asociado a niveles decrecientes de estrógenos, luego de ser ooforectomizadas¹⁶. Mientras que otros investigadores evidenciaron un incremento en la actividad de NADPH oxidasa (la cual cataliza la transferencia de un electrón desde el NADPH hacia el O₂ en la cadena respiratoria) y en la producción de la superóxido dismutasa en ratas, luego de ser ooforectomizadas.¹⁷

Recientemente, otros investigadores lograron demostrar que el nivel de EO, representado por los niveles plasmáticos de 4-hidroxynenal (4-HNE), el cual es un producto de desecho de la oxidación de los lípidos, el malondialdehído (MDA) y la capacidad oxidativa de LDL del plasma, estaba aumentado significativamente en la mujer posmenopáusica comparada con la fértil.¹⁸ Utilizando los niveles de hidroperóxido Lipídico (LPO), como indicador de producción de radicales libres y de daño oxidativo de los lípidos de la membrana, Bednarek-Tupikowska¹⁹ demostraron que había un mayor nivel de lesión o estrés oxidativo en la posmenopáusica comparada con la

premenopáusicas. Además, en este mismo estudio, se evidenció una relación inversa estadísticamente significativa entre los niveles de estrógeno y los de EO, es decir, a menor nivel de estrógeno, mayor evidencia de lesión oxidativa. Pero, otros estudios^{20,21} no lograron mostrar diferencia significativa entre los niveles de estrés oxidativo de mujeres pre y posmenopáusicas, utilizando como indicador de estrés los niveles de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en plasma, y tampoco evidenciaron una relación inversa entre los niveles estrogénicos y los indicadores de estrés oxidativo.

Así mismo, se ha evidenciado una menor actividad del antioxidante glutatión peroxidasa (GSH-PX) en el grupo de mujeres posmenopáusicas, comparado con el grupo de premenopáusicas¹⁸. En un estudio más detallado, mostró que los niveles totales de SOD eran significativamente menores en posmenopáusicas que en premenopáusicas; sin embargo, no encontró diferencias significativas en los niveles de GSH-Px, ni de catalasa (CAT) entre los grupos de pre y posmenopáusicas.²⁰ Otros investigadores^{19,22} midieron el estatus antioxidante total, lo que es una medición general de la capacidad antioxidante del cuerpo (SAT) de un grupo de 55 mujeres, y evidenciaron que el grupo posmenopáusicas tenía niveles de SAT significativamente menores que el grupo premenopáusicas, y a la vez lograron correlacionar la disminución de estrógenos y la disminución de SAT.

Según los estudios anteriores, pareciera que la menopausia se asocia con niveles aumentados de estrés oxidativo y niveles disminuidos de antioxidantes enzimáticos, aunque aún no se sabe claramente cuáles son los mecanismos fisiológicos de estos cambios, pero algunos autores los han asociado con el

incremento de enfermedades en el periodo postmenopáusico alterando así su calidad de vida.

Efecto antioxidante de los estrógenos

En los últimos diez años, la terapia hormonal (TH), como tratamiento de los síntomas climatéricos, ha tenido un gran auge. Además de sus efectos sobre los síntomas climatéricos, la TH con estrógenos conjugados se ha mostrado beneficiosa en algunas patologías como la osteoporosis y los posibles efectos cardioprotectores pero todavía no están bien definidos,²³ inclusive los últimos estudios no han logrado evidenciar este efecto y, más bien, han sugerido que hasta podrían tener un efecto perjudicial sobre el aparato cardiovascular.²⁰ Esta controversia de los efectos cardioprotectores de los estrógenos ha impulsado recientemente estudios sobre los efectos antioxidativos de los estrógenos como un posible mecanismo preventivo de enfermedades mejorando así la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas.

Los estrógenos conjugados tienen función antioxidante,²⁴⁻²⁷ ya que poseen un anillo fenólico, el cual puede actuar como un barredor de radicales libres y, a la vez, le permite donar un átomo H⁺.^{21,25} Esta propiedad le posibilita intervenir en diferentes etapas de la oxidación lipídica. Estudios *in vitro* han evidenciado esta capacidad antioxidante, al disminuir la oxidación de LDL y el CuSO₄, e inclusive se ha mostrado una disminución de lesiones inducidas por radicales libres en cadenas de ADN.²² Así mismo, se ha evidenciado que los diferentes estrógenos y sus metabolitos poseen distintas capacidades antioxidativas.^{28,29} En un estudio comparativo *in vitro* entre algunos tipos de

estrógenos, se logró clasificar la capacidad antioxidante de mayor a menor, así: estradiol > estrona > equilina > estriol.²⁹ Mientras que otros investigadores²⁵ clasifican los estrógenos equinos como los de mayor capacidad antioxidante, el estradiol y la estrona, junto a sus metabolitos catecol, han mostrado capacidad antioxidante en concentraciones micromolares, en tanto los metabolitos metoxi mostraron la misma capacidad a concentraciones de picomolares.²⁸ Los metabolitos estrogénicos, catecolestrógenos y metoxiestrógenos, además de funcionar como barredores de radicales libres, también lograron reducir y mantener bajas las moléculas de Fe²⁺ y Cu⁺, lo cual previene que estas moléculas actúen como oxidantes.²⁸ Otro estudio ha evidenciado que el estradiol es igual de efectivo que la vitamina E, en prevenir la oxidación de LDL,³⁰ e igual o más efectivo que las enzimas SOD y CAT.

Los estrógenos no solo participan como antioxidantes sino que también pueden modificar los niveles y capacidades de los mecanismos oxidantes y antioxidantes del cuerpo. Otro investigador¹⁶ logró mostrar que el estradiol disminuía la producción de radicales libres inducido por la angiotensina II en cultivos celulares de músculo liso; y en otra investigación se concluyó que el estradiol aumenta la transcripción, expresión y actividad de MnSOD y de SODec, sin afectar los niveles o actividad de la Cu-ZnSOD, GSHPX ni catalasa.¹⁷ En otra investigación se demostró los estrógenos podían disminuir la producción de superóxido en células endoteliales de corazones bovinos²⁴.

Otro factor que se tiene que tomar en cuenta es que la terapia hormonal (TH) incluye la administración de progestágenos cuando la mujer aún tiene útero. Esto propicia la confusión, dado que hay estudios que sugieren que la progesterona tiene efecto antioxidante, mientras otros afirman que no lo tiene, y

otros que, inclusive, le atribuyen efecto pro-oxidante. En otro estudio se investigaron los efectos de la progesterona en cultivos celulares de músculo liso vascular de rata, y mostraron que la progesterona disminuía los niveles, actividad, y transcripción de la SODec y MnSOD. También se evidenció que la progesterona revertía los efectos benéficos de los estrógenos sobre la SODec y MnSOD, y aumentaba la producción endógena de especies reactivas de oxígeno en el músculo liso vascular.¹⁷ En otra investigación se mostró que los diferentes tipos de progestágenos, por sí solos, no modificaban la oxidación de LDL *in vitro*.³⁰ También se ha estudiado el efecto antioxidativo de los estrógenos junto a los progestágenos, mostrando que el efecto antioxidante observado por los estrógenos no fue modificado por el norgestrel ni la noretidiona, pero sí por la progesterona y acetato de medroxiprogesterona, los cuales en dosis altas, más bien potenciaron la capacidad antioxidante del estrógeno.³¹

Dado el hecho de que en la menopausia hay un cambio en el balance oxidativo/antioxidativo, y que se ha demostrado que los estrógenos pueden actuar como antioxidantes *in vitro*, algunos autores han estudiado el impacto que la TH podría tener en el balance oxidativo/antioxidativo de la posmenopáusica.

En este sentido, se estudió el efecto de la TH (estrógenos + progesterona) sobre la producción de estrés oxidativo en la posmenopáusica. Utilizaron el 8-epi-prostaglandina F_{2α} como indicador de oxidación del ácido araquidónico de los fosfolípidos de membranas, y valoraron sus niveles después de 6 semanas de TH. Ellos observaron una disminución de los niveles

de 8-epi-prostaglandina $F_{2\alpha}$ y concluyeron que la TH, inclusive en periodos cortos, disminuye el estrés oxidativo en las posmenopáusicas.³¹

Por otro lado, se investigó el efecto de diferentes tipos de TH sobre la capacidad oxidativa del plasma de mujeres posmenopáusicas, y no lograron evidenciar diferencias significativas entre la capacidad de oxidación de LDL del plasma de mujeres que recibían TH, de las que no lo recibían, llegando a la conclusión de que “los estrógenos no proporcionaban un efecto antioxidante *in vivo*”.³²

En un estudio se midieron los niveles de SOD, GSH-Px y MDA en un grupo de mujeres que iniciaba TH solo con estrógenos y un grupo que lo iniciaba con estrógenos y progesterona. Tras seis meses de tratamiento, el estudio no mostró mejoría significativa en la capacidad antioxidante en ninguno de los dos grupos.³³ Otros investigadores compararon un grupo de posmenopáusicas con y sin TH, sin lograr evidenciar diferencias significativas entre niveles plasmáticos de CAT, GSH-Px, ni TBARS; sin embargo, sí refirió niveles mayores de SOD en el grupo que recibía TH. Inclusive, concluyó que había una tendencia a niveles mayores de SOD en las mujeres que recibían TH con progesterona, frente a las que solo recibían estrógenos;³⁴ y en otro estudio se logró hacer una comparación más amplia entre posmenopáusicas sanas con y sin TH (estrógenos + progesterona), y posmenopáusicas diabéticas con y sin TH (estrógenos + progesterona). En el grupo de mujeres posmenopáusicas sanas, la utilización de TH por 6 semanas no causó aumento significativo en los niveles plasmáticos de GSH-Px, glutatión (GSH) ni catalasa, sin embargo, sí logró una disminución significativa de MDA. Pero, en el grupo de mujeres posmenopáusicas diabéticas, la utilización de TH por 6 semanas sí causó un

aumento significativo en los niveles plasmáticos de GSH-Px, GSH y catalasa, y también logró una disminución significativa de MDA.³⁵

Lo difícil de analizar el efecto general de los estrógenos con o sin progestágenos sobre el equilibrio oxidativo/ antioxidativo *in vivo*, es que existen diferentes técnicas para medir estos efectos y que la gran mayoría de los autores estudian solo uno o dos componentes del sistema antioxidante. Esto resulta en estudios que a veces se contradicen entre ellos y que más bien dejan preguntas sobre los componentes no estudiados. Pareciera que los estrógenos sí modifican el equilibrio oxidativo/antioxidativo *in vivo*, al disminuir un poco el estrés oxidativo y a la vez, por mejorar los niveles y actividad de algunos antioxidantes como SOD. Igual que en la población menopáusica sin TH, no existen estudios que analicen indicadores totales e individuales de estrés oxidativo junto a niveles totales e individuales de antioxidantes, logrando establecer si se presentan cambios asociados a la TH. También queda por definir si el agregar progestágenos a los estrógenos influye o no sobre el equilibrio oxidativo/antioxidativo final de la mujer. Hay algunos estudios que investigan estas variables, pero no se sabe cuál será el verdadero papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades ligadas al estrés oxidativo y la calidad de vida de la mujer posmenopáusica.

CUESTIONARIO WHOQoL (Diagnóstico de la calidad de vida)

La forma ideal de medir la calidad de vida es usando como instrumento una escala de medición (cuestionario de calidad de vida). De esta forma las respuestas a una serie de preguntas relacionadas con el concepto que queremos medir se combinan y proporcionan un determinado valor numérico.

Pero estas escalas de medición deben ser validadas desde diferentes aspectos.

A comienzos de los años 80 aparece un desarrollo de perfiles de salud para reconocer la Calidad de Vida del ser humano como por ejemplo: Perfil de Impacto de la Enfermedad, Perfil de Salud de Nottingham, SF-36, los economistas también hicieron aportes importantes al destacar la importancia de la evaluación de medidas de preferencia y/o utilidad en relación a la calidad de vida.

Muchos investigadores toman un enfoque operativo y sugieren que sus instrumentos miden el constructo de calidad de vida, aunque lo más habitual es que en realidad midan algún aspecto de la capacidad funcional del sujeto, o de lo que siente o prefiere como lo son: Perfiles de Salud, Índice de Katz, Medidas de Bienestar Psicológico, que son en realidad instrumentos de detección de psicopatología etc.³⁶ Muchos instrumentos están más centrados en las propiedades psicométricas (validez y confiabilidad de la información recogida) que en explicitar el modelo conceptual del que parten.

La Organización Mundial de la Salud retoma el tema, al crearse en 1991 un grupo multicultural de expertos que avanza en la definición de calidad de vida y en algunos consensos básicos que permitan ir dando a este complejo campo alguna unidad. Esta definición y puntos de consenso fueron la base de

la creación del instrumento de Calidad de Vida de la OMS (WHOQOL-100), que, a diferencia de otros instrumentos, parte de un marco teórico para su construcción, desarrolla el instrumento en forma simultánea en distintas culturas, utiliza metodologías cualitativas como los grupos focales, para evaluar la pertinencia para los futuros usuarios de los aspectos incluidos en la evaluación.³⁷

El Grupo WHOQOL establece además una serie de puntos, en relación a las medidas de calidad de vida relacionada con la salud, aceptadas por diversos grupos de investigadores. Las medidas de calidad de vida deben ser:

1. Subjetivas: Recoger la percepción de la persona involucrada.
2. Multidimensionales: Relevar diversos aspectos de la vida del individuo, en los niveles físico, emocional, social, interpersonal etc.
3. Incluir sentimientos positivos y negativos.
4. Registrar la variabilidad en el tiempo: La edad, la etapa vital que se atraviesa (niñez, adolescencia, adultez, adulto mayor), el momento de la enfermedad que se cursa, marcan diferencias importantes en los aspectos que se valoran.³⁸

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estrés oxidativo es un proceso biológico de desequilibrio oxidante/antioxidante que aumenta conforme se incrementa la edad. Así mismo, la posmenopausia es la etapa en la vida de la mujer en donde cursa con una depleción de estrógenos y una sintomatología que altera su calidad de vida, estos estrógenos tienen una función antioxidante, por lo que la mujer posmenopausica tiende a cursar con un aumento en el EO.

La terapia hormonal se ha utilizado para contrarrestar los efectos biológicos de la depleción de estrógenos, pero el efecto antioxidante de los E₂ no ha mostrado consistencia en los resultados, además de no haberse buscado el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida. De ahí que surgen las siguientes preguntas de investigación.

¿Existe una relación entre la percepción de la calidad de vida y el estrés oxidativo en las mujeres posmenopáusicas?

¿La terapia hormonal mejora el estrés oxidativo y la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas?

IV. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y calidad de vida en las mujeres posmenopáusicas.

Objetivos específicos

1. Determinar si existe una relación entre la calidad de vida y el estrés oxidativo en la posmenopausia.
2. Determinar el efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de estrés oxidativo: lipoperóxidos, actividad de enzimas antioxidantes SOD y GPx, capacidad sérica antioxidante total, y razón SOD/GPx.
3. Determinar el efecto de la terapia hormonal sobre la severidad del estrés oxidativo.
4. Determinar el efecto de la terapia hormonal sobre la calidad de vida.

V. HIPÓTESIS

Se ha descrito que los E_2 son antioxidantes y protegen a la mujer contra la oxidación de biomoléculas en la etapa reproductiva. Si la mujer al pasar por la menopausia cursa con una caída abrupta de E_2 , entonces tenderá a incrementar el estrés oxidativo que disminuirá al ser sometida a tratamiento hormonal.

Varios de los síntomas producidos por la depleción de estrógenos son pro-oxidantes y afectan su calidad de vida, por lo que habrá una relación inversa entre la calidad de vida y el estrés oxidativo en la posmenopausia.

Con la caída de E_2 en la mujer posmenopáusica, existen alteraciones endocrinológicas que afectan el estado de ánimo, provocando insomnio y malestar general, lo que afecta la calidad de vida, entonces al suplementar la terapia hormonal mejorarán los síntomas y, por lo tanto, la calidad de vida.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

Población y Diseño de Estudio

Se llevó a cabo un estudio clínico controlado en una población de 100 mujeres de 40 a 60 años de edad del área metropolitana de la ciudad de México, de nivel socioeconómico medio y medio bajo, sin antecedentes depresivos y que se encuentren en la etapa de perimenopausia natural. Se incluyó en el estudio a las mujeres diagnosticadas por un médico ginecólogo y que firmaron el consentimiento informado, tal como lo establece la declaración de Helsinki (Anexo 1).

Criterios de Inclusión

Posmenopáusicas Naturales

- Edad de 45 a 60 años.
- Enfermedades crónicas controladas.
- Mastografía normal, con resultado de Birads I o II.
- Papanicolau normal o hasta positivo II

Premenopáusicas

- Con sangrado menstrual normal.
- Edad de 40 a 50 años.
- Enfermedades crónicas controladas.

Criterios de Exclusión

- ❖ Sensibilidad a los estrógenos (E₂) o progesterona conocida por la paciente.
- ❖ Tratamiento actual con otro tipo de hormonal.
- ❖ Paciente con enfermedades mentales.
- ❖ Problemas gástricos o úlceras gástricas.
- ❖ Pacientes con virus del papiloma humano (VPH).
- ❖ Paciente con antecedentes de cáncer de mama o útero.
- ❖ Paciente con antecedentes de patologías cancerígenas de cualquier tipo.
- ❖ Pacientes que no firmen el consentimiento.

Criterios de Eliminación.

- Abandono de tratamiento.

Variables

Independiente

- Terapia Hormonal (Tratamiento)

Dependientes

- ✓ Estrés Oxidativo.
- ✓ Calidad de Vida.

Interviniente

- Estilo de vida

Operacionalización de variables

Variables	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Estrés Oxidativo	Desequilibrio en el balance de óxido-reducción caracterizado por un aumento en los niveles de radicales libres y especies reactivas no compensado por los sistemas antioxidantes. Medido a través de la lipoperoxidación y los sistemas antioxidantes (SOD, GPx y SAT)	Cuantitativa continua	Lipoperóxidos plasmáticos ($\mu\text{mol/L}$) Actividad de enzimas antioxidantes: SOD y GPx (U/g Hb) Capacidad antioxidante total (mmol/L)
		Cualitativa nominal	LIPO \geq 0.320 $\mu\text{mol/L}$ SOD \leq 1.20 U/g Hb GPx \leq 50.1 U/g Hb Razón SOD/GPx \geq 0.023U/gHb SAT \leq 0.90 mmol/L
CALIDAD DE VIDA	La calidad de vida relacionada con la salud puede no obstante definirse como la situación de bienestar y satisfacción tanto física como mental o social relacionada con los problemas de salud.	InstrumentoWHOQoL Breve Versión en Español. (Cualitativa Ordinal) Determina la percepción de la Calidad de Vida para establecer programas de intervención que permitan mejorarla.	Mala 26 puntos Promedio 61 – 95 puntos Alta 96 – 130 puntos
ESTILO DE VIDA	Comportamiento que tienen impacto en la salud, que incluye: Tabaquismo, ingesta de alcohol, inactividad física, horas de sueño y obesidad.	Pro-oxidantes (cualitativa)	
		Tabaquismo	Positivo por más de 2 años de consumo, considerando el número de cigarros consumidos en un día.
		Ingesta de alcohol	Positivo por más de 2 años, considerando el número de copas ingeridas a la semana.

		<p>Actividad física</p> <p>Sueño</p> <p>Obesidad</p> <p>No pro-oxidante (cualitativa)</p> <p>Tabaquismo</p> <p>Ingesta de alcohol</p> <p>Actividad física</p> <p>Sueño</p> <p>Peso normal</p>	<p>Negativa cuando se realice menos de 20 min. de actividad física aeróbica 3 veces a la semana.</p> <p>Dormir \leq 6 h/día</p> <p>Positiva cuando el IMC \geq 25 kg/m²</p> <p>Negativo en los últimos 2 años.</p> <p>Negativa en los 2 últimos años o positiva en no más de 1 copa por semana.</p> <p>Positiva, realizando más de 20 min de actividad física aeróbica 3 veces a la semana.</p> <p>Dormir > 6 h/día.</p> <p>IMC < 25 kg/m².</p>
<p>SINTOMATOLOGÍA POSMENOPÁUSICA</p>	<p>La menopausia o el último periodo de la menstruación, es un proceso que a la mujer le sucede entre los 40 y 55 años, se sabe que antes de llegar a la menopausia se pasa por el periodo de climaterio en el cual hay varios cambios tanto físicos, químicos, biológicos, sexuales y psicológicos que modifican su calidad de vida.</p>	<p>Cuestionario Escala de Calificación de Menopausia.</p> <p>Cuantitativa</p>	<p>Dependiendo del puntaje obtenido, entre mayor puntuación más severidad.</p>

TRATAMIENTO	Tratamiento: Estrógenos conjugados 0.625 mg + medroxiprogesterona 5 mg.	Cualitativo nominal	Tratamiento Placebo
--------------------	---	---------------------	------------------------

PROCEDIMIENTO

Con las participantes se conformaron 3 grupos:

Grupo A, 33 mujeres premenopáusicas sin tratamiento que sirvieron como grupo de control.

Grupo B, 33 posmenopáusicas con útero, sin contraindicaciones para la utilización de estrógenos, a las cuáles se les dio un tratamiento de estrógenos conjugados (EC) 0.625 mg todos los días y 10 días con 5 mg de medroxiprogesterona (MPA), por vía oral durante 6 meses.

Grupo C, 34 posmenopáusicas con útero con tratamiento de placebo por vía oral todas las noches durante 6 meses.

Las pacientes se examinaron en su visita de selección y en dos visitas de control más a los 3 y 6 meses. Se les realizaron las mismas mediciones que al inicio del estudio.

TÉCNICAS

Descripción general del estudio

Se realizó la investigación a partir de una fase de reclutamiento por medio de volantes, carteles y pancartas (Anexo) dando a conocer acerca del proyecto en la cual se les invitó a que asistan a una plática sobre menopausia impartida por un ginecólogo experto en la materia.

Una segunda fase exploratoria para conocer su estado de salud en general y una tercera fase con la administración de terapia hormonal con duración de 6 meses, durante este tiempo a las participantes se les citó mes con mes para recoger su tratamiento (Tx).

A todas las participantes, tanto peri como posmenopáusicas, se les realizó un expediente clínico evaluado por un médico ginecólogo el cual incluye un consentimiento informado sobre el proyecto, un cuestionario de climaterio (Anexo) con el cual se pretende conocer si la participante sabe o no si ya se encuentra en el periodo de menopausia, un cuestionario de estilo de vida (Anexo) el cual nos dio información sobre los factores pro-oxidantes del estilo de vida. Así mismo, se registraron las medidas antropométricas: peso, estatura, circunferencia de la cintura, circunferencia de la cadera con el cálculo del índice de masa corporal y se les midió la presión arterial. Además, a las participantes con tratamiento, se les practicó una mastografía y Papanicolau al inicio y final de la investigación, con lo cual se pretendió hacer un diagnóstico de detección de algún padecimiento de la participante.

Para medir la Calidad de Vida se aplicó el cuestionario desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su versión breve (WHOQoL – Bref, del inglés, *World Health Organization Quality of Life, Brief*) (Anexo), el cual ha sido validado para la población mexicana.⁷ Este instrumento está conformado por 26 items, de los cuales 24 corresponden a facetas incorporadas en los cuatro dominios (salud física, psicológica, relaciones sociales y medio ambiente) y dos preguntas globales referentes a la calidad de vida y estado de salud general de la paciente.

También se utilizó la Escala de Calificación de Menopausia (MRS) (Anexo), que es una escala que evalúa la calidad de vida de la mujer posmenopáusica validado para establecer el efecto de la terapia hormonal, que consta de 11 preguntas con 5 opciones de respuesta tipo escala Likert que

evalúan los síntomas presentes durante el periodo de menopausia que va desde ninguno hasta muy severo.^{8,9}

En la fase exploratoria para conocer su estado de salud inicial se le tomaron muestras sanguíneas en tubos vacutainer al vacío entre las 7 y 9 de la mañana con un ayuno indispensable de 8 horas y se les realizaron los siguientes análisis clínicos: biometría hemática, química sanguínea: glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, HDL-c, albúmina; tiempos de coagulación: TP, TTP; perfil hormonal: FSH, estrógenos (E₂). Así mismo, se realizaron las pruebas de estrés oxidativo: lipoperóxidos plasmáticos, actividad de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), la relación SOD/GPx y antioxidantes totales.

Todas las muestras se tomaron en el Laboratorio de Análisis Clínicos Zaragoza (UNAM) y fueron procesadas en el Laboratorio de Gerontología de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Zaragoza (UNAM) y en Centro Médico Nacional Siglo XXI. Las participantes que fueron tratadas se enviaron a Laboratorios Clínicos Azteca unidad Los Reyes para que se realizaran su mastografía y Papanicolau.

Estas determinaciones, excepto la mastografía y el Papanicolau, se realizaron cada 3 y 6 meses para seguimiento.

Técnicas de estrés oxidativo

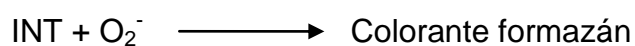
Superóxido dismutasa (SOD)

Se empleó el estuche comercial Ransod (Randox Laboratorios Ltd, UK).

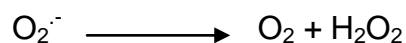
Fundamento: La técnica se basa en la reacción entre la xantina y la xantina oxidasa para generar radicales superóxido ($O_2^{\cdot-}$)



Los radicales superóxido generados reaccionan con sales de p-iodonitrotetrazolio (INT) para producir el colorante rojo formazán.



La SOD presente en las muestras compite con el INT por los radicales superóxido y por tanto inhibe la producción del colorante formazán.



La SOD se mide por el grado de inhibición de la formación del colorante formazán, a 505 nm.

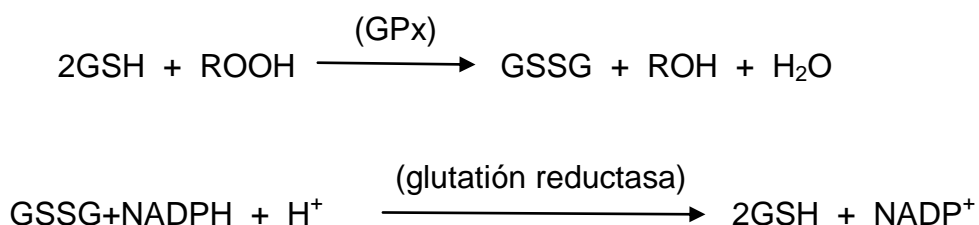
Procedimiento: Tomar 0.5 μL de sangre total, lavar los eritrocitos 3 veces con 3 mL de solución de NaCl al 0.9 %, centrifugando durante 10 min a 3000 rpm en cada lavado. Al botón de eritrocitos lavados se adicionan 2 mL de agua bidestilada fría, se mezcla y deja reposar durante 15 min a 4 °C. Del lisado se toman 0.100 mL y se diluyen con 1.9 mL de tampón de fosfato 0.01 mmol/L pH 7.0.

Para el ensayo se pipetea 0.050 mL de muestra diluida y se adicionan 1.7 mL de sustrato mixto (xantina 0.05 mmol/L, INT 0.025 mmol/L), después de mezclar se agregan 0.25 mL de Xantin oxidasa (0.94 mmol/L). Se mezcla y se registra la absorbancia A1 al cabo de 30 s y se empieza a cronometrar el tiempo simultáneamente para leer la absorbancia final A2 al cabo de 3 min frente al blanco de agua a una longitud de onda de 505 nm.

Glutación peroxidasa(GPx)

Se empleó el estuche comercial Ransel (Randox Laboratorios Ltd, UK).

Fundamento: La cuantificación de esta enzima se basa en el método desarrollado por Paglia y Valentine con base en la siguiente reacción:



GSH = Glutación reducido

ROOH = hidroperóxido

GPx = Glutación peroxidasa

GSSG = glutación oxidado

La concentración de GPx se evalúa por la disminución en absorción a 340 nm, debida a la oxidación de NADPH a NADP⁺.

Procedimiento: Tomar 0.05 mL de sangre entera heparinizada en 1 mL de solución diluyente (proporcionada por Randox), incubar 5 min. Para posteriormente añadir 1 mL de reactivo de Drabkin a doble concentración. Las muestras se analizan en los siguientes 20 min.

Para el ensayo, se colocan 0.02 mL de muestra diluida, 1 mL de reactivo de trabajo (glutathione 4 mmol/L, glutathione reductase \geq 0.5 U/L y NADPH 0.34 mmol/L) y 0.04 mL de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18 mmol/L). Se mezcla y se lee la absorbancia inicial al cabo de 1 min y se empieza a cronometrar simultáneamente para leer de nuevo al cabo de 1 y 2 min. La cinética de esta reacción se lee a 340 nm.

Lipoperoxidación

Se realizó la cuantificación de la peroxidación lipídica por el método del ácido tiobarbitúrico (TBA).

Fundamento: La prueba del ácido tiobarbitúrico (TBA) es el ensayo más usado para la medición de la lipoperoxidación. Durante la prueba, la muestra es tratada con TBA a pH bajo; en la reacción del TBA, una molécula de malondialdehído (MDA) reacciona con dos moléculas de TBA con la producción de un pigmento rosa cuya absorción máxima es a los 532-535 nm.

Procedimiento: Se utilizó el método de Jentzsch (1996)³⁹. Recolectar sangre total en tubos con anticoagulante, heparina o EDTA, centrifugar inmediatamente la sangre 10 min a 3000 rpm para obtener el plasma, al cual se le adicionan 10 μ L de butiril-hidroxitolueno (BHT) 2mM por mL de sangre, para evitar la auto-oxidación de las muestras. Se colocan 400 μ L de plasma con 50 μ L de BHT (12.6 mmol/L) y 400 μ L de ácido ortofosfórico (0.2M) se agita en vortex 10 seg y posteriormente se adicionan 50 μ L de TBA (0.11 mmol/L), nuevamente se agita en vortex por 10 seg. Esta mezcla se incuba por 45 min a 90 C en un baño de agua, pasado este tiempo se colocan los tubos en hielo por 5 min para detener la reacción.

Posteriormente se adicionan 1000 μ L de butanol en cada tubo y 100 μ L de solución salina saturada, se agita vigorosamente por 30 s, se centrifuga a 5000 rpm por 1 min, se pasa la fase de butanol a una celda y se mide la absorbancia a 535 nm y 572 nm.

La concentración de ácido tiobarbitúrico que reacciona se calcula por medio de una curva estándar de MDA, obtenida a partir del estándar de 1,1,3,3-Tetrametoxipropano (TMP)

Preparación de la curva estándar:

Se preparan soluciones como sigue:

1. TMP 1 mM. - Diluir 17 μ L de TMP en 100 mL de agua bidestilada.
2. TMP 0.2 mM.- Tomar un mL de TMP 1mM y añadir 4 mL de agua bidestilada, se prepara cada vez que se usa.
3. Preparar 8 tubos con diferentes concentraciones de TMP, como se describe a continuación:

Tubo	TMP (μL)	H ₂ O (mL)	MDA($\mu\text{mol/L}$)
1	0	400	0
2	10	390	0.4
3	20	380	0.8
4	40	360	1.6
5	60	340	2.4
6	100	300	4
7	140	260	5.6
8	200	200	8

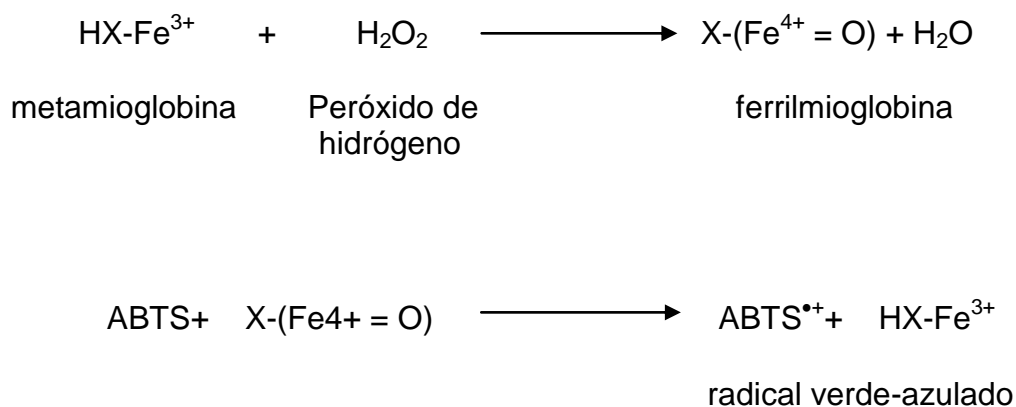
4. A cada uno de los tubos de la curva se les da el mismo tratamiento que a la muestra.

Capacidad Antioxidante Total

Para el análisis de los antioxidantes totales se empleó el estuche comercial (*Total antioxidant status*, Randox Laboratorios Ltd, UK).

Fundamento: 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 cinética de la reacción se mide a 600 nm.



Procedimiento: Tomar 0.02 mL de plasma y adicionar 1 mL de cromógeno, después de mezclar se prosigue a la lectura de la absorbancia inicial A1, posteriormente se adicionan 0.200 mL de sustrato, se empieza a cronometrar para leer la absorbancia A2 al cabo de exactamente 3 min las lecturas se realizan a 600 nm.

Relación SOD/GPx

La relación SOD/GPx es un indicador del funcionamiento del sistema enzimático, ofrece una estimación del desequilibrio entre las enzimas, el cual tiende a generar un aumento de radicales libres que no puede ser cubierto por el segundo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las variables de estudio se utilizó la media y desviación estándar para las variables cuantitativas, y frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

Como prueba comparativa se utilizó t de Student para variables cuantitativas; χ^2 y razón de momios (RM) con un intervalo de confianza al 95% para las variables cualitativas. Como medida de asociación se calculó una regresión lineal simple y para la estimación del efecto a los 6 meses se utilizó la prueba t pareada en las variables cuantitativas y prueba de McNemar en las cualitativas.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

VII. RESULTADOS

Estado de salud y estilo de vida en la perimenopausia

En este cuadro observamos los parámetros bioquímico – hematológicos de la población de estudio en la cual observamos que tanto las premenopáusicas como las posmenopáusicas no presentan diferencia, al igual que en los instrumentos tanto el WQL y MRS (cuadro 1).

Cuadro 1. Parámetros bioquímico–hematológicos e instrumentos de las poblaciones de estudio.

Variable	Premenopáusicas (n= 33)	Posmenopáusicas (n= 67)
Hemoglobina(g/dL)	14.0 ± 1.5	14.3 ± 1.6
Hematocrito (%)	43 ± 4.0	44 ± 4.5
Leucocitos (μL)	6503 ± 1600	5544 ± 1220
Eritrocitos (10 ⁶ /μL)	4.6 ± 0.5	4.8 ± 0.6
CMHC (g/dL)	32 ± 1.4	33 ± 1.5
Glucosa(mg/dL)	93 ± 24	105 ± 52
Urea (mg/dL)	27 ± 5	29 ± 7
Creatinina (mg/dL)	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Ácido Úrico (mg/dL)	4.5 ± 1.4	4.4 ± 1.1
Colesterol (mg/dL)	206 ± 33	220 ± 47
Triglicéridos (mg/dL)	167 ± 88	181 ± 91
HDL (mg/dL)	63 ± 16	62 ± 15
LDL (mg/dL)	109 ± 24	123 ± 34
Albumina (g/dL)	4.5 ± 0.6	4.7 ± 0.5
WQLglobal	91 ± 14	87 ± 17
WQL física	25 ± 5	24 ± 5
WQLpsicológica	22 ± 4	21 ± 5
WQLsocial	11 ± 3	10 ± 3
WQLambiental	26 ± 5	25 ± 6
MRS total	14 ± 10	18 ± 9
MRS psicológico	6 ± 5	7 ± 4
MRS somática	5 ± 4	7 ± 4
MRS urogenital	3 ± 3	4 ± 3

WQL: Word Health Organization Quality of Life, Brief; MRS: Menopause Rating Scale.

T Student p > 0.05

Con relación a los parámetros del estilo de vida no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los grupos de estudio (cuadro 2).

Cuadro 2. Parámetros de estilo de vida en los grupos de estudio.

Variable	Premenopausicas (n= 33)	Posmenopausicas (n=67)
Tabaquismo	1 (4%)	3 (5%)
Ingesta de Café	8 (29%)	11 (18%)
Ingesta de Alcohol	0 (0%)	4 (6.5%)
Sedentarismo	18 (64%)	42 (68%)

χ^2 p > 0.05

Estrés oxidativo, calidad de vida y menopausia

En el cuadro 3 se puede observar que de los parámetros medidos de estrés oxidativo, los lipoperóxidos son más altos en las mujeres posmenopáusicas comparadas con las premenopáusicas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p< 0.05).

Cuadro 3. Marcadores de estrés oxidativo en los grupos de estudio.

Marcador	Premenopáusicas (n = 33)	Posmenopáusicas (n = 67)
Lipoperóxidos ($\mu\text{mol/L}$)	0.310 \pm 0.03	0.353 \pm 0.05*
Superóxidodismutasa (U/g Hb)	1.24 \pm 0.16	1.21 \pm 0.19
Glutatiónpoxidasa (U/g Hb)	54.1 \pm 13.8	49.2 \pm 15.1
SOD/GPx	0.025 \pm 0.008	0.027 \pm 0.009
Capacidad antioxidante total (mmol/L)	0.99 \pm 0.15	1.03 \pm 0.18

*t de Student, p< 0.0001.

Considerando que el nivel de lipoperóxidos fue el marcador de estrés oxidativo que marcó la diferencia entre los grupos, se realizó un análisis de correlación entre éste y la puntuación total del instrumento de medición de calidad de vida (WQL), encontrándose una asociación negativa con los niveles de lipoperóxidos, tanto en la pre como en la posmenopausia ($r = 0.139$, $p = 0.481$ y $r = 0.129$, $p = 0.308$) (Figura 1).

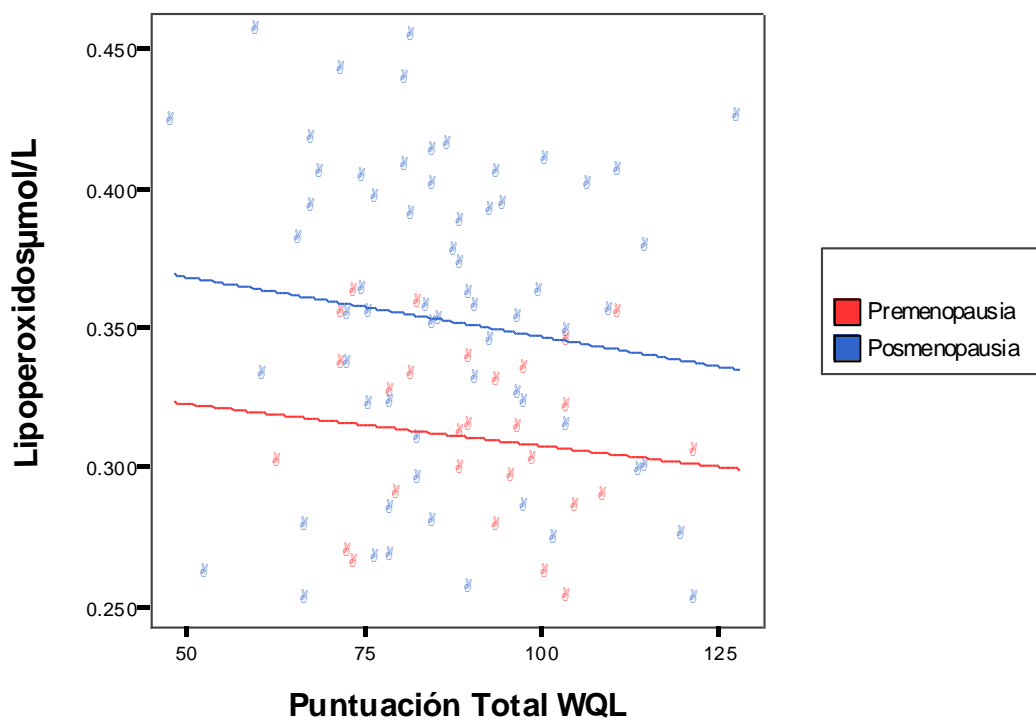


Figura 1. Asociación entre los niveles de lipoperóxidos y la puntuación total del WQL en mujeres pre y posmenopáusicas. Premenopausia $r = 0.139$ y posmenopausia $r = 0.129$.

Tomando en consideración la puntuación total del instrumento de medición de Escala de Calificación de Menopausia (MRS) se encontró una asociación positiva y significativa con las mujeres posmenopáusicas en sus niveles de lipoperóxidos ($r = 0.336$, $p = 0.005$), en comparación con las premenopáusicas que su nivel de lipoperóxidos es constante en diferentes puntuaciones ($r = 0.059$, $p = 0.05$) (Figura 2).

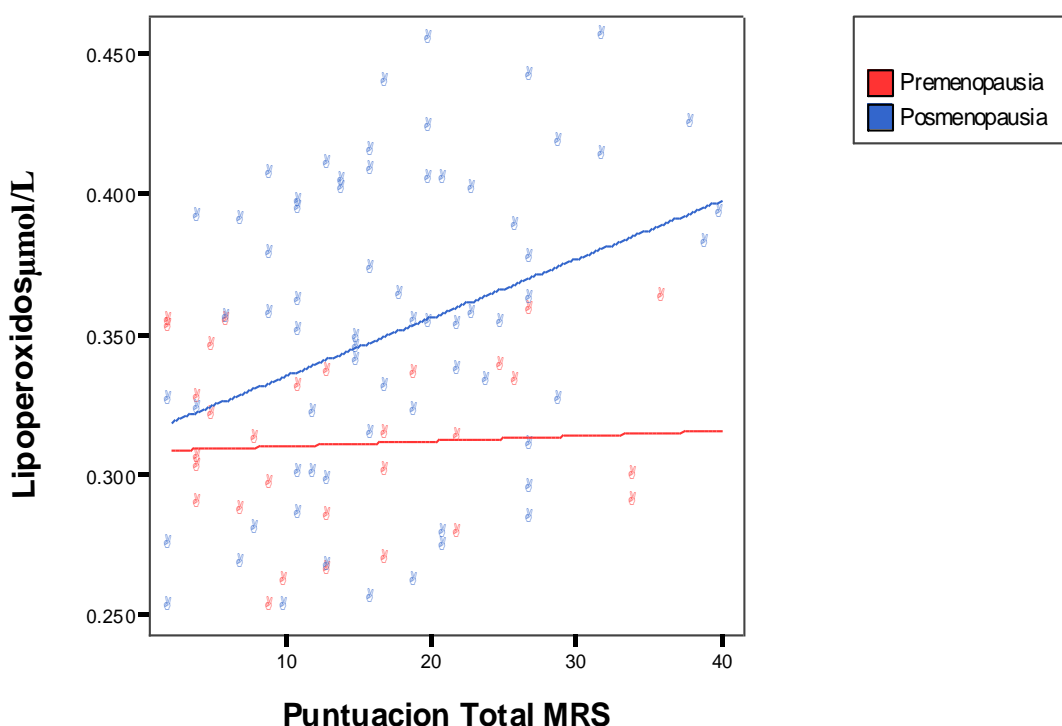


Figura 2. Asociación entre los niveles de lipoperóxidos y la puntuación total del MRS en mujeres pre y posmenopáusicas. Premenopausia $r = 0.059$ y posmenopausia $r = 0.336$.

Efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida

En el cuadro 4 se observa la medición de la calidad de vida y el estrés oxidativo en los tres grupos de estudio (jóvenes, posmenopáusicas con tratamiento y placebo) antes y después del tratamiento, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa para lipoperóxidos, SOD/GPx, MRS (todos los niveles) y WQL (todos los niveles) en las mujeres posmenopáusicas con tratamiento ($p < 0.05$).

Cuadro 4. Marcadores de estrés oxidativo e instrumentos aplicados antes y después de 6 meses.

Variable	Premenopausicas (n = 33)		Posmenopáusicas con Tratamiento (n = 33)		Posmenopáusicas con Placebo (n = 34)	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
Lipoperóxidos (µmol/L)	0.308 ± 0.029	0.292 ± 0.060	0.346 ± 0.56	0.306 ± 0.07 *	0.355 ± 0.051	0.347 ± 0.055
SODHb(U/g Hb)	1.22 ± 0.20	1.23 ± 0.20	1.20 ± 0.24	1.20 ± 0.10	1.18 ± 0.13	1.17 ± 0.11
GPxHb (U/g Hb)	52 ± 12	60 ± 13	52 ± 17	66 ± 11	47 ± 15	55 ± 5
AOX (mmol/L)	0.95 ± 0.16	1.13 ± 0.10	1.05 ± 0.17	1.05 ± 0.22	0.91 ± 0.14	1.14 ± 0.30
SOD/GPx	0.025 ± 0.005	0.022 ± 0.004	0.03 ± 0.014	0.02 ± 0.002 *	0.028 ± 0.008	0.021 ± 0.002
MRS total	15 ± 10	14 ± 9	17 ± 10	11 ± 8 *	18 ± 8	14 ± 9
MRS psicológico	7 ± 5	6 ± 4	7 ± 4	5 ± 3 *	7 ± 4	5 ± 4
MRS somática	5 ± 4	5 ± 3	7 ± 4	4 ± 3 *	7 ± 3	5 ± 4
MRS urogenital	6 ± 4	6 ± 4	6 ± 4	4 ± 3*	7 ± 2	5 ± 4
WQLglobal	87 ± 15	90 ± 19	86 ± 18	92 ± 19 *	89 ± 15	87 ± 16
WQLfísica	24 ± 5	24 ± 7	23 ± 5	31 ± 15 *	25 ± 5	26 ± 13
WQLpsicológico	21 ± 4	22 ± 4	20 ± 5	28 ± 17 *	22 ± 4	24 ± 15
WQLsocial	11 ± 3	11 ± 2	11 ± 2	16 ± 17	10 ± 2	13 ± 17

Prueba t pareada * p<0.05 entre las pacientes con medición basal y tratamiento por 6 meses.

Dicotomizando los marcadores de estrés oxidativo y los instrumentos de calidad de vida, se observó que la proporción de mujeres con lipoperóxidos altos, la razón SOD/GPx alta y actividad de la GPx baja después de 6 meses con tratamiento disminuyó ($p < 0.05$). Este último efecto también se encontró en las posmenopáusicas con placebo. Con relación a la calidad de vida, se observó sólo una disminución en la proporción de mujeres con sintomatología de moderada a severa después de 6 meses de tratamiento en las posmenopáusicas con TH ($p < 0.05$) (cuadro 5).

Cuadro 5. Proporción de participantes con marcadores indicativos de estrés oxidativo y deficiente calidad de vida antes y después de 6 meses de tratamiento.

Variable	Premenopáusicas (n = 33)		Posmenopáusicas con Tratamiento (n = 33)		Posmenopáusicas con Placebo (n = 34)	
	Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6 meses
Lipoperóxidos ($\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$)	11 (33%)	10 (29%)	23 (70%)	10 (31%)*	26 (76%)	24 (72%)
Superóxidodismutasa ($\leq 1.20 \text{ U/g Hb}$)	17 (50%)	17 (50%)	25 (75%)	20 (60%)	25 (72%)	25 (72%)
Glutación peroxidasa ($\leq 50.1 \text{ U/g Hb}$)	19 (56%)	9 (28%)	18 (56%)	2 (6%) [†]	21 (63%)	4 (13%) [†]
Antioxidantes totales ($\leq 0.91 \text{ mmol/L}$)	14 (43%)	2 (7%)	6 (19%)	10 (29%)	21 (62%)	3 (8%)
Razón SOD/GPx (≥ 0.023)	22 (67%)	18 (56%)	16 (47%)	3 (8%) [†]	22 (66%)	14 (40%)
MRS (moderado – severo)	22 (67%)	22 (67%)	28 (86%)	18 (54%)*	28 (81%)	24 (72%)
WQL (promedio – baja)	20 (62%)	19 (57%)	23 (71%)	19 (57%)	26 (75%)	28 (83%)

Prueba de McNemar, * $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$.

VIII. DISCUSION DE RESULTADOS

Estado de salud y estilo de vida en la perimenopausia

El aumento de la expectativa de vida de la población general debido a la mejora de las condiciones sociales y al avance de la tecnología médica, ha hecho surgir en los últimos años un interés especial por estudiar la calidad de vida tanto en general como en determinados colectivos específicos. Uno de estos colectivos ha sido la mujer, y en especial la mujer en edad menopáusica, puesto que un largo período de su vida se desarrolla en esta etapa.¹

La menopausia o el último periodo de la menstruación, es un proceso que a la mujer le sucede entre los 40 y 55 años. Se sabe que antes de llegar a la menopausia se pasa por el periodo de climaterio en el cual hay varios cambios tanto físicos, químicos, biológicos, sexuales y psicológicos que modifican su calidad de vida.²

Características de las mujeres pre y posmenopáusicas

En esta investigación se pretendía observar el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en las mujeres posmenopáusicas. Para ello, inicialmente se determinó el estado de salud, la sintomatología perimenopáusica y la percepción de la calidad de vida tanto en las mujeres pre como posmenopáusicas, pudiéndose apreciar que no existe ninguna diferencia estadísticamente significativa con relación a los parámetros analizados. Esto es concordante con lo reportado por Urdaneta y cols.³⁹ en donde encontraron que los grupos evaluados evidencian que, tanto mujeres pre y pos menopáusicas, presentan valores dentro de los límites normales de la pruebas o parámetros bioquímico – hematológicos. La no diferencia en la sintomatología y calidad de vida entre las pre y pos menopáusicas puede ser debido a que se encuentran en un periodo

perimenopáusico, es decir, cambios hormonales fluctuantes antes de la pérdida total de la menstruación, lo que hace que en diferentes periodos las mujeres pre puedan tener sintomatología atribuida a la posmenopausia, lo que altera su percepción y calidad de vida.

Con relación al estilo de vida, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las actividades consideradas como pro-oxidantes.

Estrés oxidativo, calidad de vida y menopausia

Para el año 2030 se estima que 47 millones de mujeres cada año alcanzarán la menopausia, de éstas, aproximadamente de un 75 – 80% experimentará síntomas pre y pos menopáusicos;⁴⁰ es por ello que en los últimos años, son cada vez más frecuentes los estudios que incorporan la escala de la calidad de vida, como instrumento para valorar la acción de una intervención farmacológica como la terapia hormonal.

Los cuestionarios o instrumentos de calidad de vida no sustituyen a las evaluaciones sintomáticas, analíticas o morfológicas, sino que las complementan, introduciendo algo tan trascendente como la visión del propio paciente sobre su percepción de salud así ayudando al buen diagnóstico de la posmenopausia.⁴¹

La edad de la menopausia, entre los 40 y 55 años, no ha cambiado, pero si se ha modificado la esperanza de vida de la mujer; por lo tanto cada vez existirá un mayor número de mujeres pos menopáusicas.

Por otro lado, se reconoce el efecto antioxidante de los estrógenos, es más, en los últimos años se evidenciado que la disminución de éstos durante la menopausia provoca cambios en el comportamiento oxidativo/antioxidativo de la mujer, sin embargo, aún hay controversias. En este sentido, se menciona que los radicales

libres son un “un arma de dos filos”, sirven como moléculas clave de señalización en los procesos fisiológicos¹⁰, pero también tienen un papel en los procesos patológicos del aparato reproductor femenino, así como en la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis⁶, entre otras.

Así mismo, se ha reportado que el estrés oxidativo se incrementa durante el proceso de envejecimiento y que la menopausia es el inicio del envejecimiento en la mujer, pero los resultados de la relación entre estos dos procesos es controversial.

En este estudio encontramos que los lipoperóxidos se encuentran aumentados en las mujeres posmenopáusicas comparados con las premenopáusicas, lo cual es concordante con Signorelliy col. (2006)¹⁷ y Bednarek-Tupikowska y col. (2004)¹⁹, aunque nosotros no observamos ningún cambio en la actividad enzimática y ellos reportan actividades de GPx contrarias.

Considerando los marcadores de estrés oxidativo, el que mejor asociación mostró con los instrumentos fue el nivel de lipoperóxidos. En este sentido, no se observó una relación entre los lipoperóxidos y la puntuación total del WQL, aunque se pudo apreciar tanto en las mujeres posmenopáusicas como las premenopáusicas una correlación inversa con los lipoperóxidos la cual no fue estadísticamente significativa. Con relación al MRS, la asociación entre los lipoperóxidos y la puntuación total del MRS muestra que las mujeres posmenopáusicas presentan un nivel mas alto de lipoperóxidos a una puntuación mayor ($r= 0.336$, $p<0.05$) en comparación con las premenopáusicas que su nivel de lipoperóxidos es constante en diferentes puntuaciones ($r= 0.059$, $p> 0.05$); lo que demuestra una asociación entre el estrés oxidativo y la sintomatología posmenopáusica, ya que de acuerdo a la calificación del MRS, a mayor puntuación, mayor severidad en la sintomatología⁴².

Efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida

Se ha reportado una asociación entre los factores biológicos, psicológicos, sociales y la calidad de vida de la mujer posmenopáusica con el estrés oxidativo. Así mismo, se reconoce que a raíz de la depleción de estrógenos, muchas mujeres padecen de una sintomatología muy aguda que altera su calidad de vida; es por ello que la terapia hormonal (TH) representa un intento para evitar los efectos de la depleción de esteroides producidos por el ovario y disminuir las alteraciones que presentan las mujeres menopáusicas. En la actualidad se sabe que la TH disminuye los síntomas de la menopausia y otros mecanismos relacionados, incluyendo una posible asociación con el EO,²⁷ aunque esto último permanece aún controversial.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la influencia de la deficiencia de E₂ después de la menopausia y de la terapia hormonal que comprende E₂ más progesterona en un grupo de estudio de posmenopáusicas con TH y con placebo.

Dado lo anterior, se encontró que los niveles de lipoperóxidos disminuyeron en las mujeres posmenopáusicas con TH ($p < 0.05$) después de 6 meses, a diferencia de las que estuvieron con placebo y las controles que no presentaron ningún cambio. En este sentido, Bednarek-Tupikowska y col.¹⁹ encontraron también una disminución en este marcador después de la TH de un grupo de mujeres posmenopáusicas comparadas contra un grupo control ($p < 0.001$); sin embargo, otro estudio realizado por Signorelli y col.¹⁸ evidenció que la actividad de los lipoperóxidos no tuvo cambios a partir de una TH con E₂. En este contexto, el mismo estudio de Bednarek-Tupikowska y col.¹⁹ se demostró que cuando solo se usa la TH con E₂ en un periodo largo (no mayor a 5 años), hay diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) lo que puede haber sido una limitante en el estudio de Signorelli. Esta

limitante parece no afectar los resultados de nuestra investigación, ya que el seguimiento presentado fue de 6 meses y sin embargo encontramos diferencia.

Por otro lado para valorar los mecanismos antioxidantes intracelulares se utilizó el seguimiento de la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el momento basal y después de 6 meses; pero en cambio en la relación SOD/GPx si se observó un cambio significativo. El uso de esta relación es poco frecuente, sin embargo, dentro del dinamismo del balance oxidativo, podemos observar individuos con niveles de LPO y/o ADN oxidado elevados con una respuesta antioxidante aparentemente eficiente, así como sujetos sin altos niveles de moléculas oxidadas pero deficiente respuesta antioxidante, por lo que si se evalúan de manera independiente el sistema pro-oxidante y el antioxidante, se propician errores de interpretación teórica y limitaciones para su aplicación clínica por lo tanto Amstad y cols.⁴³ demostraron, en líneas celulares transformadas de ratones, que el balance entre la actividad de SOD y CAT + GPx es más importante para determinar el efecto oxidativo; en otro estudio realizado por Remacle y cols.⁴⁴ desarrollaron un modelo teórico de interacción bioquímica entre estas tres enzimas observando que la razón SOD/GPx baja da una mejor protección contra el estrés oxidativo, debido a que la eficiencia de SOD es relativamente mayor por períodos cortos de estrés, los cuales principalmente afectan la división celular sin degeneración celular; además, que hay un nivel crítico de daño como resultado del balance entre la producción de radicales libres y los sistemas de defensa, principalmente GPx y CAT.

Al respecto Sánchez-Rodríguez y col.⁴⁵ mencionan que esta relación entre las tres enzimas es sinérgica, la razón SOD/GPx + CAT estará baja y la tendencia de la reacción que las involucra es hacia la formación de agua, con baja generación de

OH⁻; éste actúa a nivel celular y se difunde al líquido extracelular en donde es amortiguado por altos niveles de AT y GAP. El resultado final es una baja oxidación del ADN y lipoperoxidación, tanto a nivel de membrana como extracelular. A esta condición la denominaron sistema antioxidante eficiente, pero cuando hay un desequilibrio en el sistema, puede existir una deficiencia antioxidante enzimática en donde la razón SOD/GPx + CAT se encuentra incrementada por baja actividad de GPx y/o CAT, generándose altos niveles de H₂O₂ y OH⁻ que darán origen a un EO; el OH⁻ en exceso pasa al líquido extracelular, y aunque AT y GAP se encuentren en niveles normales, son insuficientes para neutralizar el efecto oxidativo, dando como resultado un incremento en la lipoperoxidación, es por ende que se encontró esta diferencia estadísticamente significativa en nuestro estudio.

También, en este trabajo se demostró que en las puntuaciones del MRS encontrados en las mujeres posmenopáusicas con tratamiento y placebo mostraron una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$ en los tres aspectos a evaluar: somático, psicológico y urogenital; estos resultados se pueden comparar con un estudio realizado por Urdaneta y col.³⁹ en el cual realizaron una medición de la calidad de vida al igual que nosotros con el mismo instrumento, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) en los tres aspectos. Por otro lado, Chedraui y cols,⁴⁶ reportan una diferencia altamente significativa ($p < 0.0001$) en los aspectos somático y psicológico en mujeres posmenopáusicas de población Latinoamérica; estos estudios también son concordantes con los reportados por Dinger y col.⁴⁷ donde demostraron que la TH estaba relacionada con una mejoría de alrededor del 30%, tanto en la puntuación total de la escala como en la puntuación de los tres aspectos evaluados en el MRS donde obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Aquí también cabe destacar que al hacer nuestro análisis de la proporción de sujetos por grupo de estudio en la mujeres posmenopausicas con TH hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el instrumento MRS donde se encontró que estas mujeres tenían una calidad de vida de modera a severa, esto se puede igualar al estudio realizado por Urdaneta y col.³⁹ donde muestran evidencias que el grupo de pacientes no tratadas, experimentan síntomas severos de su calidad de vida al obtener un puntaje total de 20.79, mientras que el grupo de pacientes que recibió TH el puntaje fue de 8.42 donde observan síntomas leves. Otro estudio realizado por Chedraui y cols.⁴⁶ refieren que más de la mitad de la población latinoamericana presenta puntuaciones de moderadas a severas lo cual concuerda con nuestra investigación.

En nuestros resultados pudimos observar un incremento en la actividad de GPx después de 6 meses en los tres grupos de estudio, siendo más evidente en las posmenopáusicas, independientemente del tratamiento. Al respecto, en un estudio realizado por Inal y cols.³³ quienes midieron los niveles de GPx en un grupo de mujeres que inicio TH con E₂ y progesterona, encontraron que después de 6 meses de tratamiento no mostraron mejoría significativa en la actividad de la GPx las mujeres posmenopáusicas, contrario a lo que encontramos en nuestro estudio. El por qué las mujeres posmenopáusicas sometidas a placebo mostraron un incremento en la actividad de la enzima puede deberse a un estado psicológico de las pacientes, lo cual se puede deducir del estudio realizado por Finniss y cols.⁴⁸ donde llegaron a la conclusión que los efectos placebo son auténticos eventos psicobiológicos de los pacientes para mejorar su estado de salud, además de que está reportado que la GPx es una enzima fácilmente inducible, por lo que cualquier modificación en el estilo de vida impactará en la actividad de la enzima.⁴⁹

IX. CONCLUSIONES

HIPÓTESIS

Se ha descrito que los E₂ son antioxidantes y protegen a la mujer contra la oxidación de biomoléculas en la etapa reproductiva. Si la mujer al pasar por la menopausia cursa con una caída abrupta de E₂, entonces tenderá a incrementar el estrés oxidativo que disminuirá al ser sometida a tratamiento hormonal.

CONCLUSIÓN

Los lipoperóxidos, como marcadores de estrés oxidativo, se encuentran aumentados en las mujeres posmenopáusicas y disminuyen después de 6 meses de tratamiento hormonal.

HIPÓTESIS

Varios de los síntomas producidos por la depleción de estrógenos son pro-oxidantes y afectan su calidad de vida, por lo que habrá una relación inversa entre la calidad de vida y el estrés oxidativo en la posmenopausia.

CONCLUSIÓN

Hay una asociación positiva entre la severidad de la sintomatología posmenopáusica, que modifica la calidad de vida, y los niveles de lipoperóxidos.

HIPÓTESIS

Con la caída de E₂ en la mujer posmenopáusica, existen alteraciones endocrinológicas que afectan el estado de ánimo, provocando insomnio y malestar general, lo que afecta la calidad de vida, entonces al suplementar la terapia hormonal mejorarán los síntomas y, por lo tanto, la calidad de vida.

CONCLUSIÓN

La terapia hormonal mejora la sintomatología y la calidad de vida en las mujeres posmenopáusicas.

X. PROPUESTAS

La terapia hormonal no debe de ser un tratamiento obligado en la menopausia; su objetivo principal es mejorar la calidad de vida y prevenir determinadas patologías, no obstante a partir de conocimientos actuales y a pesar de las controversias surgidas por varios estudios incluido éste, la terapia hormonal sigue siendo la medida mas efectiva para lo síntomas menopáusicos y la recomendación es que después de cinco años se debe realizar una evaluación individual y así decidir sobre la conveniencia y la seguridad de continuar con tal tratamiento, en tal sentido en el grupo de mujeres posmenopausicas con Terapia Hormonal el tiempo de uso del tratamiento hormonal fue menor para este estudio, pero se puede llevar hasta un periodo menor de 5 años.

Se recomienda que a los profesionales de salud deben también enfocarse en la orientación, educación y apoyo emocional de las mujeres posmenopausicas para mejorar su calidad de vida, sin embargo muchos profesionales basan solo su atención en un modelo tradicional enfocado solo a la patología que presenta la mujer posmenopausica, sin evaluarla integralmente.

Y recordar que en la medida que la mujer posmenopausica reciba atención de salud sea dirigida no solo a la patología si no también a su sintomatología y aspecto psicológico y social se podrá lograr que ellas sean activas en su propio cuidado así llevando una mejor calidad de vida.

Si bien observamos que aún con un corto periodo de utilización de terapia hormonal hubo efectos benéficos para la mujer posmenopáusica propongo que este estudio se lleve a un mediano o largo plazo para poder identificar si aumenta los beneficios de la terapia hormonal para así evitar un mayor estrés oxidativo así mejorando mas la calidad de vida de la mujeres posmenopausicas.

ANEXOS



TE INVITAN A:

FORMAR PARTE DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:

“MENOPAUSIA Y ESTRÉS OXIDATIVO”

DIRIGIDO A MUJERES DE 40 A 60 AÑOS



A LAS PERSONAS QUE FORMEN PARTE DEL PROYECTO SE LES REALIZARA:

- ✓ QUÍMICA SANGUÍNEA DE 4 ELEMENTOS
- ✓ PERFIL HORMONAL
- ✓ BIOMETRÍA HEMÁTICA
- ✓ PERFIL HEPÁTICO
- ✓ MASTOGRAFÍA
- ✓ PAPANICOLAOU



PARA CONOCER TU ESTADO DE SALUD, ADEMÁS SE DARÁN PLÁTICAS Y ASESORÍAS MÉDICAS SOBRE LA MENOPAUSIA, ASÍ COMO TRATAMIENTO HORMONAL PARA QUIEN LO REQUIERA.

INFORMES EN EL LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS DE LA CLÍNICA ZARAGOZA,
(Av. Guelatao No. 66 Col. Ejército de Oriente, Iztapalapa)
DE LUNES A VIERNES DE 9 A 12 HRS Ó COMUNICARSE AL 57-63-91-53 CON EL
Q.F.B. DAVID CONTRERAS MORALES

Responsable del Proyecto: Dra. MARTHA A. SÁNCHEZ RODRIGUEZ



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

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

Antecedente y Objetivo

La menopausia es un proceso biológico por el que pasa toda mujer, comúnmente se refiere a la última menstruación (sagrado vaginal normal) que presenta la mujer en su vida después de la etapa reproductiva, la cual se acompaña con frecuencia de cambios biológicos denominados climaterio (cese gradual de la función ovárica) asociándose con algunas molestias tales como bochornos (sensación de un aumento repentino de la temperatura corporal), cambios del estado de ánimo, problemas de sueño, entre otros. Dichos cambios son consecuencia de la disminución significativa de los estrógenos. Entre las funciones relevantes que tienen los estrógenos, es la de ser un importante antioxidante para el organismo, proporcionando protección contra enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. Esta protección se pierde durante la menopausia, incrementando riesgo para la presencia de enfermedades crónico-degenerativas como enfermedades cardiovasculares.

Se conoce que la terapia de reemplazo hormonal mejora mucha de la sintomatología de la posmenopausia, y existen algunos trabajos que indican la posibilidad de que se incremente la actividad antioxidante del plasma, disminuyendo con esto el estrés oxidativo.

Por tal motivo, en el presente estudio se medirá la efectividad antioxidante de los estrógenos y su efecto sobre el estado de ánimo, la autoestima, trastornos del sueño y la calidad de vida en general en mujeres de 45 a 52 años. Para tal efecto, las mujeres participantes recibirán un tratamiento de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA), por vía oral durante 1 año, bajo la supervisión estricta de un ginecólogo certificado. Se les practicará una mastografía y un papanicolau antes de iniciar y al finalizar el tratamiento. Asimismo, se medirán las concentraciones de hormonas y los marcadores biológicos de estrés oxidativo al inicio del tratamiento, 3, 6, 9 y 12 meses.

Procedimiento

Se seleccionarán mujeres de 45 a 52 años clínicamente sanas voluntarias de la cd. de México. A todas las participantes se les hará una medición de composición corporal y la toma de cuatro tubos de sangre, además se les aplicarán un cuestionario de factores de riesgo prooxidantes, escala de depresión autoaplicada de Zung (SDS), inventario del estado de ansiedad de Zung (ASI), la escala Atenas de insomnio, el cuestionario WHOQoL-Bref, el *Menopause Rating Scale*, el Inventario de Autoestima de Coopersmithy uno de estado ginecológico. Se realizarán pruebas hematológicas, de química sanguínea con perfil de lípidos y niveles de estrógenos y FSH para establecer el estado de salud.

Condiciones para ingresar al estudio

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

Riesgos

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

Beneficios

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

Confidencialidad

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

Preguntas

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

Derecho a rehusar

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

Pago por participación en el estudio

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

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

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

CONSENTIMIENTO

Consiento en participar en el estudio. He recibido una copia de este impreso y he tenido la oportunidad de leerlo.

Contacto para preguntas

Si yo tengo cualquier pregunta relacionada con este estudio, podré contactar a:
Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez teléfono: 5623-0766

Nombre y firma del participante _____

Nombre y firma de un familiar (testigo) _____

Nombre y firma de un testigo _____

Nombre y firma del investigador principal _____

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

En caso de no
saber leer y
escribir, poner
huella digital.





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

Clave:

Cuestionario de climaterio

Nombre: _____ Edad: _____

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

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

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

Encuestador: _____

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



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

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

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

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

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

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

Número de copas o equivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

7 ¿Consumió bebidas alcohólicas de los 45 años en adelante (más de una vez por semana)? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de copas o equivalentes (cervezas individuales, vasos de combinación de bebida y refresco o pulque) por día o por semana y tiempo (años) de consumo.

Número de copas o equivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

Si consume o consumía bebidas alcohólicas especifique la(s) más frecuente(s).
Marque con una cruz.

TIPO DE BEBIDA	PRESENTE	PASADO
Brandy		
Alcohol al 96%		
Ron		
Tequila		
Vodka		
Cerveza		
Pulque		
Vino tinto		
Vino blanco		
Otros: Especifique		

8 ¿Realiza ejercicio físico en el último año (cuatro veces o más por semana, por más de 30 minutos al día)? SI NO

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

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

9. ¿Acostumbraba realizar ejercicio físico de los 45 años en adelante (cuatro veces por semana o más, por más de 30 minutos al día)? SI NO
 Si su respuesta es **Sí** especifique número de veces por semana, el tiempo promedio por día y los años o meses que practicaba.

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

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

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

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

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

Número de veces por día	
Número de veces por semana	

OBSERVACIONES: _____

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____



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

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

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

Ahora puede comenzar:

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

10	¿Cuánta energía tiene para su vida diaria?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
11	¿Qué tanto acepta su apariencia corporal?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
12	¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
13	¿Qué tan disponible está la información que necesita en su vida diaria?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
14	¿Qué tantas oportunidades tiene para participar en actividades recreativas?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
15	¿Qué tan capaz se siente para moverse a su alrededor?	Nada en lo absoluto 1	Un poco 2	Moderadamente 3	La mayor parte del tiempo 4	Completamente 5
16	¿Qué tan satisfecho está con su sueño?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
17	¿Le satisface su habilidad para llevar a cabo sus actividades en la vida diaria?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5

18	¿Está satisfecho con su capacidad para trabajar?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
19	¿Se siente satisfecho con su vida?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
20	¿Qué tan satisfecho está con sus relaciones personales?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
21	¿Qué tan satisfecho está con su vida sexual?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
22	¿Cómo se siente con el apoyo que le brindan sus amigos?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
23	¿Qué tan satisfecho está con las condiciones del lugar donde vive?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5
24	¿Qué tan satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios de salud?	Muy insatisfecho 1	Insatisfecho 2	Ni satisfecho ni insatisfecho 3	Satisfecho 4	Muy satisfecho 5

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

Comentario acerca de la evaluación: _____

Evaluador (a): _____

Supervisor(a): _____



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

INSTRUMENTO WHOQoL-BREVE VERSIÓN EN ESPAÑOL

FORMATO PARA CALIFICACIÓN

Nombre: _____

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

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



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)					



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 la sub-escalas	Puntuación total:			

Evaluador (a): _____

Supervisor (a): _____



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES

2009

ZARAGOZA

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

HOJA DE REGISTRO DE MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Clave:

Nombre: _____ Fecha: _____ Edad: _____

Evaluador(a): _____ Supervisor(a): _____

MEDIDA	VALOR
Peso (kg)	
Estatura (m)	
Altura de la rodilla (cm)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	
Circunferencia media del brazo (cm)	
Circunferencia de la cintura (cm)	
Circunferencia de la cadera (cm)	
Índice cintura/cadera	
Tensión arterial	

XII. REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Esperativa de vida en México, Dirección de Epidemiología D.F. México: Secretaría de Salud; 2006
2. Bassol S. La menopausia en México. *Rev Endocrinol Nutr.* 2006; 14(3): 133-136.
3. Wood JW. Dynamics of human reproductive: biology, biometry, demography. 3^{er} Ed. New York: Aldine de Gruyter; 1994.
4. MacMahon B, Worcester J. Age at menopause. United States- 1960-1962. *Vital Health St.* 1966; (19): 1-20.
5. Beyene Y. Cultural significance and physiological manifestation of menopause. *Culture Med Psych.* 1986; 10: 47-71.
6. Greendale GA, Lee NP. The menopause. *Lancet.* 1999; 353:571 – 80.
7. Patrick D, Erickson P. Quality of life: health care evaluation and resource allocation. *Qual Life Res.* 1993; 9(21): 85-9.
8. Naughton MJ, Shumaker S, Anderson RT. Psychological aspects of health-related quality of life measurement: tests and scales. *Qual Life Pharmacoecon Clin Trials Rev.* 1996; 15: 117-131.
9. Organización Mundial de la Salud. OMS. Calidad de vida: definición. [Actualizado 1994; citado 2010]. Disponible en: <http://www.who.int/es/>
10. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Redox Signal.* 2008;10:1375-1403.

11. Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to redox stress. *BiochemSocSymp.* 2004; (71):157-76.
12. Salganik RI. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J Am Coll Nutr.* 2001; 20(5): 464S-472S.
13. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot Lond.* 2003; 91(23): 179-194.
14. Angstadt C. Estructura de las macromoléculas. 4^a ed. Madrid: Reverté; 2004.
15. Murray R. Bioenergética y el metabolismo de carbohidratos y lípidos. 15^{va} ed. México: El Manual Moderno; 2001.
16. Strehlow K, Rotter S, Wassmann S, Adam O, Grohe C, Laufs K. et al. Modulation of antioxidant enzyme expression and function by estrogen. *Circ Res.* 2003; 93 (45): 170-177.
17. Wassmann K, Wassmann S, Nickenig G. Progesterone antagonizes the vasoprotective effect of estrogen on antioxidant enzyme expression and function. *Circ Res.* 2005; 97 (56): 1046-1054.
18. Signorelli S, Neri S, Sciacchitano S, DiPino L, Costa M, Marchese G. Behaviour of some indicators of oxidative stress in postmenopausal and fertile women. *Maturitas.* 2006; 53 (45): 77-82.

19. Bednarek-Tupikowski G, Bidzinska B, Bohdanowicz-Pawlak A, Antonowicz-Juchniewicz J, Kosouska B, et al. Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinology Rev.* 2004; 19: 57-63.
20. Unfer T, Conterato M, da Silva J, Duarte M, Emanuelli T. Influence of hormonal replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *ClinChemActa.* 2006; 369: 73-77.
21. Wen Y, Doyle M, Cooke T, Feely J. Effect of menopause on lowdensity lipoprotein oxidation: is oestrogen an important determinant? *Maturitas.* 2000; 34: 233-238.
22. Demirbag R, Yilmaz R, Erel O. Total antioxidant capacity with sex hormones. *Scan Cardiovasc J.* 2005; 36: 172-176
23. Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation. *FEBS.* 1987; 210: 37-39.
24. Ayres S, Abplanalp W, Liu J, Ravi T. Mechanisms involved in the protective effect of estradiol -17 β on lipid peroxidation and DNA damage. *Am J Physiol.* 1998; 274: 1002 - 1008.
25. Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *ClinEndocrinolMetab.* 1993; 77: 1095-1097.
26. Taniguchi S, Yanase T, Kobayashi K, Takayanagi R, Haji M, Umeda F, et al. Catechol estrogens are more potent antioxidants than estrogens for the Cu⁽²⁺⁾ catalyzed oxidation of low or high density lipoprotein: antioxidative effects of steroids on lipoproteins. *Endocr J.* 1994; 41:605-611.

27. Thibodeau P, Kachadourain R, Lemay R, Bission M, Day B, Paquette B. In vitro pro- and antioxidant properties of estrogen. *Steroid BiochemMol Biol.* 2002; 81: 227-236.
28. Markides C, Roy D, Liehr G. Concentration dependence of prooxidant and antioxidant properties of catecholestrogens. *Arch BiochemBiophys.* 1998; 360: 105-112.
29. McManus J, McEneny J, Young IS, Thompson W. The effect of various oestrogens and progestogens on the susceptibility of low density lipoproteins to oxidation in vitro. *Maturitas.* 1996; 25: 125- 131.
30. Arteaga E, Rojas A, Villaseca P, Bianchi M, Arteaga A, Duran D. In vitro effect of estradiol, progesterone, testosterone and of combined estradiol/progestins on low density lipoprotein oxidation in postmenopausal women. *Maturitas.* 1998; 5: 16-23.
31. Ke R, Todd D, Ahokas R. Effect of short-term hormone therapy on oxidative stress and endothelial function in African American and Caucassian postmenopausal women. *FertilSteril.* 2003; 79: 1118- 1122.
32. McManus J, McEneny, Thompson W, Young IS. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 1997; 135: 73-81.
33. Inal M, Sunal E, Kanvak G, Zeytinoglu S. Effects of postmenopausal hormone replacement and alpha-tocopherol on the lipid profiles and antioxidant status. *ClinChemActa.* 1998; 268: 21-29
34. Stocker R, Keaney J. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Phsiol Rev.* 2004; 84: 1381-1478.

35. Naziroglu M, Simsek M, Simsek H, Aydilek N, Ozcan Z, Artilgan R. The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidant levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. *ClinChimActa*. 2004; 344: 63-71.
36. Badia, X. Salamero, M. Alonso, J. La medida de la salud: Guías de medición en español. Barcelona: Edimac; 2002.
37. O'Connel K, Lofty M, Fleck M, Mengech A, Eisemann M, Elbi H, et al. ¿How do spiritual, religious and personal health beliefs affect quality of life? *Qual Life Res*. 1999; 8: 606.
38. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free RadicBiol Med* 1996; 20: 251-256.
39. Urdaneta MJ, Cepeda de VM, Guerra VM, Baabel ZN, Contreras BA. Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de reemplazo hormonal. *RevChilObstetGinecol*. 2010; 75:1.
40. Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: marking the menopause manageable. *BMC Women'sHealth* 2008; 8:22.
41. Monés J. ¿Se puede medir la calidad de vida? *Cirugía Española* 2004; 76 (2): 71-7.
42. Heinemann LAJ, Potthoff P, Schneider HPG. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1:28.
43. Amstad P, Peskin A, Shah G, Mirault ME, Moret R, Zbinden I, et al. The balance between Cu, Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. *BiochemJ*. 1991; 30: 9305-9313.

44. Remacle J, Lambert D, Raes M, Pigeolet E, Michiels C, Toussaint O. Importance of various antioxidant enzymes for cell stability. *Biochem J*. 1992; 286: 41-46.
45. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*. 2004; 29:81-90.
46. Chedraui P, Blumel JE, Baron G, Belzares E, Ben-Cosme A, et al. Impaired quality of life among middle aged women: A multicentre Latin American study. *Maturitas*. 61.2008; 323-329.
47. Dinger J, Zimmermann T, Heinemann LAJ, Stoehr D. Quality of life and hormone use: new validation results of MRS scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4(32):1-5.
48. Finniss DG, Kaptachuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet*. 2010; 375: 686-695
49. Zhang Y, Handy DE, Loscalzo J. Adenosine-dependent induction of glutathione peroxidase 1 in human primary endothelial cells and protection against oxidative stress. *Circ Res* 2005; 96: 831-837.