



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**



**EFFECTO DE LA TERAPIA ESTROGÉNICA SOBRE
EL ESTRÉS OXIDATIVO Y EL INSOMNIO EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME METABÓLICO**

TESIS

Que para obtener el título profesional de

Químico Farmacéutico Biólogo

PRESENTA

Beatriz Isabel García Martínez

México, D.F. 2014

Director: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

Asesor: Q.F.B. Ixel Venecia González Herrera



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*Dedicada especialmente al ángel de mi vida
Porque su luz me ilumina cada día
Te amo pequeña Jessy...*

A mi familia que siempre está conmigo

A mis amigos

Miris

Mati

Carlos

Mauro

JC

Goyo

Va por todos ustedes!

Agradecimientos

A la Dra. Martha, mi directora de tesis, por la confianza y la oportunidad de participar en este proyecto.

A la Dra. Mirna por su apoyo y por invitarme a las inolvidables tomas de muestra.

A Lore por trabajar a mi lado, así como Karen, Liz, Jesús y Perla.

A Vene que estuvo ahí en cada etapa del proyecto.

A la profesora Rosalba por su ayuda en el laboratorio.

A todos los compañeros del L-6 por recibirnos y trabajar en equipo.

A mi familia por todo su apoyo y comprensión.

Y finalmente al más importante, Dios.

Un millón de gracias...

Tabla de contenido

Índice de cuadros	1
Índice de figuras	2
Abreviaturas	3
Resumen	5
I. Introducción	6
II. Marco teórico	
II.1 Menopausia y posmenopausia: síntomas y complicaciones	8
II.2 Síndrome metabólico (SM) y su relación con la posmenopausia	12
II.3 Terapia hormonal (TH)	18
II. 3. 1 Riesgos y beneficios de la terapia hormonal	19
II. 3. 2 Efectos secundarios	19
II. 3. 3 Fármacos y vías de administración que se utilizan	20
II. 4 Empleo de la TH en mujeres posmenopáusicas y efectos sobre el SM	21
II. 5 Estrés oxidativo y sistema antioxidante	23
II. 5. 1 Especies reactivas de oxígeno (EROs)	24
II. 5. 2 Efecto nocivo de los radicales libres sobre los materiales celulares	25
II .5. 3 Sistema antioxidante	25
II. 6 Estrés oxidativo y síndrome metabólico en la posmenopausia	29
II. 7 Insomnio y estrés oxidativo en la posmenopausia	30
III. Planteamiento del problema	32
IV. Hipótesis	33
V. Objetivos	34
V.1 General	34
V.2 Específicos	34

VI. Material y método	35
VI. 1 Selección de los participantes	35
VI. 2 Criterios de inclusión	35
VI. 3 Criterios de exclusión	35
VI. 4 Criterios de eliminación	36
VI. 5 Variables	36
<i>VI. 5. 1 Variable independiente</i>	36
<i>VI. 5. 2 Variables dependientes</i>	36
<i>VI. 5. 3 Covariables</i>	37
VI. 6 Seguimiento	38
VI. 7 Mediciones	40
<i>VI. 7. 1 Mediciones bioquímicas</i>	41
<i>VI. 7. 2 Medición de marcadores de estrés oxidativo</i>	41
<i>VI. 7. 2. 1 Lipoperóxidos plasmáticos</i>	41
<i>VI. 7. 2. 2 Sistema antioxidante</i>	42
<i>VI. 7. 3 Medición del insomnio</i>	44
VI. 8 Análisis estadístico	45
VII. Resultados	46
VII. 1 Características de los grupos de estudio	46
VII. 2 Marcadores de estrés oxidativo en los dos grupos de estudio al inicio del seguimiento.	47
VII. 3 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo	48
VII. 4 Efecto de la terapia estrogénica sobre el insomnio	50
VII. 5 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo y el insomnio en los dos grupos de estudio.	51
VII. 6 Efecto de la terapia estrogénica sobre el síndrome metabólico	54
VIII. Discusión	55
VIII. 1 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo	56
VIII. 2 Efecto de la terapia estrogénica sobre el insomnio	58
VIII. 3 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo y el insomnio	59
VIII. 4 Efecto de la terapia estrogénica sobre el síndrome metabólico	61
IX. Conclusiones	63
X. Propuestas	64
XI. Referencias	65
Anexos	68
Anexo 1 Cuestionario de estilo de vida	69
Anexo 2 Cuestionario de estado de salud y polifarmacia	72
Anexo 3 Escala Atenas de insomnio	75
Anexo 4 Escala de calificación de menopausia	77

Índice de cuadros

Cuadro 1 Definición de síndrome metabólico (SM) por The National Cholesterol Education Program en el Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (NCEP ATPIII) y por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)	13
Cuadro 2 Operacionalización de variables	37
Cuadro 3 Descripción de las poblaciones de estudio. Media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias (%) para las cualitativas	47
Cuadro 4 Marcadores de estrés oxidativo en los grupos de estudio antes del seguimiento.	48
Cuadro 5 Media y desviación estándar de los marcadores de estrés oxidativo pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.	49
Cuadro 6 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo en ambos grupos de estudio, pre y pos-intervención.	50
Cuadro 7 Media y desviación estándar de los marcadores de estrés oxidativo pre pos-intervención en los grupos de estudio estratificados en tratamiento con insomnio, tratamiento sin insomnio, placebo con insomnio y placebo sin insomnio.	51

Índice de figuras

Figura 1 Cambios en la masa grasa abdominal durante la transición a la menopausia.	17
Figura 2 Clasificación de los antioxidantes	26
Figura 3 Molécula de estradiol.	28
Figura 4 Diagrama de flujo de las actividades realizadas durante los 6 meses de seguimiento.	38
Figura 5 Diagrama de seguimiento de las participantes durante el desarrollo del proyecto.	39
Figura 6 Valores de lipoperóxidos en ambos grupos de estudio, tanto al inicio como después de tres y seis meses de seguimiento. Media \pm desviación estándar.	50
Figura 7 Proporción de mujeres con lipoperóxidos elevados pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.	51
Figura 8 Proporción de mujeres con insomnio pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.	51
Figura 9 Valores de lipoperóxidos pre y pos-intervención en los grupos de estudio estratificados en tratamiento con insomnio, tratamiento sin insomnio, placebo con insomnio y placebo sin insomnio	52
Figura 10 Proporción de mujeres en ambos grupos de estudio estratificadas por concentraciones de lipoperóxidos e insomnio pre y pos-intervención.	54
Figura 11 Proporción de mujeres con síndrome metabólico pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.	55

Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AGL	Ácidos grasos libres
AINES	Antiinflamatorios no esteroides
Aox	Antioxidantes
Apo-B	Apolipoproteína B
AT	Antioxidantes totales
ATP	Trifosfato de adenosina
DM	Diabetes mellitus
E2	Estradiol
ECV	Enfermedad cardiovascular
EDTA	Etilendiaminotetraacetato
EEC	Estrógenos equinos conjugados
EO	Estrés oxidativo
ER	Especies reactivas
EROs	Especies reactivas de oxígeno
ET-1	Endotelina
FSH	Hormona estimulante del folículo
GAP	Brecha antioxidante
GPx	Glutación peroxidasa
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA	Modelo homeostático de resistencia a la insulina
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular 1
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IRF-1	Factor regulador de interferón
LDL	Lipoproteínas de baja densidad

LPO	Lipoperóxidos
MDA	Malonaldehído
NADPH	Nicotin adenin dinucleótido fosfato oxidasa
NO	Óxido nítrico
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno
PCR	Proteína C reactiva
RI	Resistencia a la insulina
RL	Radicales libres
SM	Síndrome metabólico
SOD	Superóxido dismutasa
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TG	Triglicéridos
TH	Terapia hormonal
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α
VCAM-1	Molécula de adhesión celular vascular

Resumen

La presente investigación se realizó con la finalidad de valorar el efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo y el insomnio en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de síndrome metabólico. Este ensayo clínico surgió debido a la controversia que existe actualmente respecto al empleo de la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, ya que se cree que sus efectos resultan más perjudiciales que benéficos para las mujeres en dicha condición. La poca información que se tiene al respecto sugiere que los beneficios superan a los riesgos y que es necesario realizar más estudios para sustentar dicho supuesto. Para la realización de nuestro estudio se requirió la participación voluntaria de 60 mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de síndrome metabólico, las cuales fueron asignadas aleatoriamente a uno de los siguientes grupos de estudio: *tratamiento* y *placebo*; en el primer grupo se administró una combinación de estrógenos con progestágenos a una dosis de 0.625mg y 5mg respectivamente, mientras que el segundo grupo recibió tabletas con las mismas características que el primer grupo aunque sólo como placebo. En ambos grupos de estudio se realizaron mediciones antropométricas, de química sanguínea y biometría hemática, así como de estrés oxidativo y sistema antioxidante tanto al inicio del estudio como a los tres y seis meses de seguimiento; también se aplicaron instrumentos para valorar el insomnio en cada visita de las participantes. Después de tres meses de tratamiento los resultados mostraron que aquellas mujeres que recibieron estrógenos presentaron mejoría tanto en el insomnio como en el estrés oxidativo presentes, además dichos cambios positivos se mantuvieron e incluso se hicieron más evidentes transcurridos los seis meses del seguimiento ($p < 0.05$). En cuanto al grupo que recibió placebo, se observaron mejorías a los 3 meses aunque no tan evidentes como en el grupo de tratamiento, sin embargo al finalizar el estudio los cambios observados fueron revertidos casi al punto de igualar el estado inicial. Nuestros resultados sugieren que el empleo de la terapia a base de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico mejora la calidad y cantidad de sueño, disminuyendo el insomnio e impactando positivamente sobre los niveles de estrés oxidativo. A pesar de nuestros hallazgos aún es necesario realizar otros estudios similares y más prolongados con la finalidad de obtener evidencias respecto al uso de la terapia estrogénica.

I. Introducción

La mujer atraviesa por varios momentos importantes durante su vida, tales como la niñez, la adolescencia, la edad reproductiva y luego la menopausia; mismos que implican gran variedad de cambios físicos, mentales, hormonales y metabólicos, entre otros. Sin lugar a dudas en la mujer adulta la etapa más complicada es la menopausia, que si bien es un proceso biológico, suele experimentarse de manera distinta en cada mujer ya que implica factores hereditarios, dieta, estilo de vida, el medio social y las actitudes culturales.

La menopausia marca el cese definitivo de la menstruación, es decir, marca el fin de la actividad ovárica. Esto provoca una serie de alteraciones físicas, metabólicas y emocionales que traen diversas consecuencias en la calidad de vida de la mujer. Los síntomas más frecuentes son oleadas de calor acompañadas de crisis sudorales nocturnas, cefaleas, malestar general, nerviosismo, irritabilidad, tendencia a la depresión, disminución de la memoria, dificultad de concentración, emotividad fácil, crisis de llanto e insomnio. Conforme transcurre el tiempo aparecen síntomas urogenitales muy molestos, tales como atrofia del cuello uterino, de la vagina, de la vulva y las mamas, existe dificultad para orinar, así como trastornos de la sexualidad con disminución del ritmo sexual, atrofia y resequedad vaginal. A toda esta serie de síntomas se le suman las alteraciones vasculares como cambios en la presión arterial, la coagulación sanguínea y el metabolismo de las grasas que implica aumento de los niveles de colesterol en sangre, y finalmente osteoporosis.

La literatura sugiere que antes de la menopausia las mujeres poseen cierta “protección” contra la enfermedad cardiovascular y tal acción se le atribuye a la actividad estrogénica; ya que una vez que se presenta la menopausia aumentan las concentraciones de colesterol LDL y disminuyen las del colesterol HDL, además de un aumento significativo en las concentraciones de glucosa e insulina. Actualmente la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la mujer. También se sabe que durante la transición a la menopausia aumenta la prevalencia del síndrome metabólico y que éste persiste varios años después del cese de la función ovárica. El síndrome metabólico es la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular o desarrollar diabetes mellitus. Entre los factores de riesgo asociados se encuentran la obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia, hiperglucemia, insulino-resistencia y disfunción endotelial, principalmente. Debido a que la menopausia se ha relacionado positivamente con la aparición de la mayoría de dichos factores de riesgo se ha propuesto el término “síndrome metabólico de la menopausia”, que podría estar presente en el 40% de las mujeres mayores de 50 años.

Otra consecuencia importante que surge a partir de la deficiencia estrogénica es el aumento del estrés oxidativo. Se ha demostrado que los estrógenos funcionan como moléculas antioxidantes debido a que su estructura química les permite captar radicales libres (especie química capaz de atraer un electrón de moléculas vecinas, provocando oxidación de las mismas), y prevenir el daño oxidativo en las biomoléculas. Existen datos que demuestran que el estrés oxidativo presenta niveles más elevados en mujeres posmenopáusicas en relación con las premenopáusicas, por ello se sugiere que la menopausia es un factor de riesgo para estrés oxidativo.

Algunos de los síntomas propios de la menopausia se consideran pro-oxidantes, entre ellos destaca el insomnio. Los datos obtenidos a partir del estudio de los efectos del insomnio en ciertos biomarcadores del estrés oxidativo mostraron disminución en los niveles de la enzima glutatión peroxidasa (GPx) así como aumento en los niveles de malonaldehído en pacientes con insomnio, por ello se concluye que el sueño ayuda a atenuar el estrés oxidativo.

El insomnio es además, un problema de salud en mujeres posmenopáusicas. Se cree que se debe al aumento de los síntomas vasomotores (bochornos) que pueden influir en el sueño, causando menor eficiencia del sueño y dificultad en el mantenimiento del mismo. También existen estudios que demuestran que los disturbios del sueño se asocian a la aparición de síndrome metabólico hasta en un 80%.

Actualmente existen tratamientos que ayudan a mejorar los síntomas de la menopausia, el más empleado es la terapia hormonal (TH) a base de estrógenos conjugados y progestágenos. Dicha terapia se recomienda para el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero el beneficio de la TH sobre los componentes del síndrome metabólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular aún es incierto; sin embargo, la información hasta ahora reunida sugiere que la terapia hormonal resulta más benéfica que perjudicial si se combina con cambios en el estilo de vida para así mejorar la calidad de la misma en las mujeres posmenopáusicas.

Se ha evitado el empleo de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico debido a que se cree que sus efectos son más perjudiciales que benéficos, sin embargo los datos obtenidos de estudios sobre el efecto de dicha terapia sugieren que los beneficios superan a los riesgos y que su administración mejora la calidad de vida de estas mujeres. El presente trabajo pretende demostrar el efecto benéfico de la terapia hormonal, no sólo sobre los síntomas de la menopausia, como el insomnio, sino también sobre el estrés oxidativo y el síndrome metabólico.

II. Marco teórico

II. 1 Menopausia y posmenopausia: síntomas y complicaciones

Etimológicamente la palabra *menopausia* significa interrupción de la menstruación (del griego *mens* “mes” y *pausi* “cese”), es decir que la menopausia marca el cese del flujo sanguinolento que se presenta aproximadamente cada mes en mujeres en edad reproductiva; es parte universal e irreversible del proceso de envejecimiento del aparato reproductivo de la mujer. En un sentido amplio, abarca cualquier manifestación funcional o física relacionada con el fin de la actividad ovárica; en dicha etapa se incluyen gran variedad de síntomas a causa de la deficiencia hormonal.¹⁻²

Este momento de la vida suele ser una de las etapas más complicadas de la mujer adulta ya que previo a la menopausia tiene lugar un periodo de espera y anticipación llamado *perimenopausia* que resulta angustiante en muchas ocasiones, puesto que algunos datos indican que dicho periodo puede tener una duración que va de 5 hasta 10 años.²

La perimenopausia se caracteriza por problemas en el ciclo menstrual, los periodos se alargan o se acortan, suelen provocar irritación, el temor de estar encinta puede ser mucho más fuerte debido a que en el fondo existe el deseo de estarlo, surge también el temor de verse obligada a interrumpir el embarazo. El sangrado puede presentarse de manera abundante o prolongada, pudiendo causar fatiga a causa de la anemia. Si por el contrario, el sangrado se reduce, la mujer suele sentir enojo y juzgarlo “insignificante”; aunque dicha disminución realmente no provoca problema alguno, muchas mujeres se preguntan qué sucede con la sangre cuando el flujo disminuye o se interrumpe y piensan que, al no ser expulsada, se ubica en otra parte. De ahí que se culpe a tal “retención” de la sangre de la hinchazón, el aumento de peso y las cefaleas.¹

Las mujeres tienden a acostumbrarse a todos los cambios que implica la perimenopausia, particularmente aquellas en quienes dicha etapa es prolongada; sin embargo conforme transcurre el tiempo los cambios se presentan de manera más drástica anunciando la llegada de la temida menopausia.

Aproximadamente a partir de los 40 a 45 años, se inicia un decrecimiento en el ritmo ovulatorio, esto significa que el ovario no produce todos los meses un óvulo y por lo tanto no se generan en cada ciclo las cantidades habituales de hormonas femeninas (estrógenos y progesterona), dicho desequilibrio hormonal ocasiona irregularidades en la aparición de la menstruación hasta que, entre los 41 y 55 años, el ciclo menstrual se interrumpe, siendo el último periodo el que define la menopausia.³

Para muchas mujeres se trata de un periodo de transición, de crisis, que es necesario superar y forma parte del destino inevitable de la mujer; para otras es un momento de plenitud. La perspectiva de cada mujer es distinta ya que a pesar de que la menopausia es una condición fisiológica que experimentan todas las mujeres alrededor de los 50 años, influyen variables de tipo psicológico, biológico y sociocultural. La menopausia suele presentarse como un momento crítico del desarrollo personal, por ello los valores religiosos, culturales y sociales pueden influir en la reputación, autoestima e imagen de estas mujeres. De acuerdo con la medicina actual, se trata de un estado permanente de deficiencia hormonal. Así pues, es preciso definir la menopausia como el periodo durante el cual la menstruación se interrumpe de manera

definitiva, aunque para afirmarlo es necesario que transcurra un año sin que se presente menstruación alguna.⁴⁻⁵

Debido a la disminución de estrógenos se presentan una serie de alteraciones fisiológicas que se manifiestan tanto a nivel físico como psíquico en una forma escalonada.⁵

- A corto plazo
Oleadas de calor, acompañadas con frecuencia de crisis sudorales nocturnas, cefaleas o jaquecas, malestar general, nerviosismo e irritabilidad, tendencia a la depresión, disminución de la memoria, dificultad de concentración, insomnio, emotividad fácil y crisis de llanto.
- A mediano plazo
Trastornos en los órganos genitales, tales como atrofia del cuello uterino, de la vagina, de la vulva y de las mamas, dificultad para orinar, incontinencia urinaria y mayor susceptibilidad a infecciones; trastornos de la sexualidad con disminución del ritmo sexual, atrofia y menor humedad en la vagina que provocan dolor durante el acto sexual.
- A largo plazo
Alteraciones cardiovasculares, tales como cambios en la presión arterial, en la coagulación sanguínea y en el metabolismo de las grasas con aumento en los niveles de colesterol en sangre así como osteoporosis (disminución del contenido mineral de los huesos que se tornan más frágiles).

En México, la menopausia se presenta en una edad promedio de 47.6 años, con un rango entre 41 y 55 años; los factores que más influyen en la edad de presentación son los antecedentes familiares y hereditarios. El tabaco también se ha asociado a un comienzo más temprano de la menopausia, si ésta comienza antes de los 40 años se denomina menopausia precoz o falla ovárica prematura.²⁻³

Debido a que la menopausia es un proceso biológico que se presenta en la mujer adulta, el aumento de la esperanza de vida, junto con los avances terapéuticos, nos sitúa ante un nuevo perfil epidemiológico de las mujeres en etapa de climaterio (etapa en la vida de la mujer asociada a la disminución fisiológica de las funciones ováricas tanto gametogénicas como esteroideogénicas, que se acompaña de manifestaciones clínicas y paraclínicas, y que va de los 35 a los 65 años, aproximadamente) ya que en dicha etapa existe una mayor prevalencia de los procesos crónicos. Al respecto se sabe que en México la esperanza de vida para el año 2005 se estableció en 79 años de edad para la mujer y se espera que para el 2035 una de cada tres mujeres estará en etapa de climaterio o en la posmenopausia y con una expectativa de vida de 83.4 años.⁴

En 2010 se estimaba que la población femenina mayor de 50 años, a nivel mundial, era de 749 471 447, lo que significa que cerca de 10.9% de la población mundial es susceptible a los cambios que se presentan durante la menopausia y para el 2030 se estima que 47 millones de mujeres estarán atravesando dicho proceso año tras año.²

Una vez que la menopausia se ha presentado, la mujer entra en una nueva etapa llamada *posmenopausia*, que durará el resto de su vida. Se distinguen dos momentos en la posmenopausia, primero la posmenopausia temprana que abarca los cinco años posteriores al último periodo menstrual debido a menopausia natural o inducida, y luego la posmenopausia tardía que va desde el final de los primeros cinco años posmenopáusicos hasta la muerte.⁴

Los síntomas y manifestaciones de esta etapa son muy parecidos a los de la menopausia.⁵⁻⁷

- Síntomas vasomotores o sofocos, constituyen la manifestación clínica más característica. Se definen como una sensación súbita de calor que se asocia a vasodilatación cutánea y sudoración, seguida de un descenso de la temperatura corporal y aceleración transitoria de la frecuencia cardíaca. Puede durar segundos e incluso minutos, su intensidad y frecuencia son variables, cuando tienen lugar durante la noche pueden alterar el sueño y como consecuencia de ello, causar fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y falta de memoria. También pueden aparecer insomnio, cefalea y mareos. Aproximadamente un 45-54% de las mujeres refieren sofocos de intensidad variable en los primeros cinco años de la posmenopausia.
- Síntomas vaginales, se producen debido a la pérdida de la elasticidad del introito valvular y una reducción de la actividad de las glándulas vaginales y del grosor del epitelio escamoso vaginal, lo que implica disminución de la lubricación así como dispareunia (relación sexual dolorosa) y en algunas mujeres sequedad vaginal. A medida que avanza la posmenopausia la atrofia vaginal es más importante y los síntomas de sequedad vaginal y dispareunia más manifiestos.
- Síntomas mamarios. La etiología de la mastalgia, tanto en la etapa premenopáusica como en la posmenopáusica, es incierta aunque suele relacionarse con la variabilidad hormonal que precede al cese de la función ovárica.
- Estado de ánimo. Actualmente no existen muchos estudios que relacionen los cambios en el estado de ánimo como la depresión y la ansiedad con la posmenopausia, sin embargo si se tiene evidencia de la influencia de los factores sociales y familiares. El estrés, así como las creencias culturales y personales acerca de la posmenopausia influyen de manera decisiva en la manifestación e intensidad de los síntomas psicoemocionales. Durante la posmenopausia temprana existe un riesgo hasta catorce veces mayor de que se presente un episodio depresivo.
- Sexualidad. Existe pérdida del interés sexual, esto debido a factores como la experiencia sexual previa de cada mujer, su personalidad, el nivel educativo, el nivel de estrés, la situación física y psicológica, los cambios en la relación de pareja así como los sentimientos hacia la misma.
- Esfera cognitiva. Se presenta disminución progresiva de la capacidad cognitiva y al parecer las mujeres presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer que los hombres.

Además de estos síntomas característicos de la posmenopausia, es posible que surjan ciertos problemas de salud en el grupo de mujeres que se encuentran en dicha etapa⁷:

- Osteoporosis y riesgo de fractura. La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo. Esto provoca una disminución de la resistencia del hueso así como un incremento de la fragilidad y susceptibilidad de fractura. La pérdida de masa ósea ocurre más tempranamente en las mujeres y experimenta una aceleración al cesar la producción estrogénica. El ritmo de pérdida de masa ósea en los primeros años de la posmenopausia varía de forma importante. La edad y el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia son los predictores más importantes de la disminución de la densidad ósea. La consecuencia más importante de la osteoporosis es la fractura, y las fracturas de cadera son las que causan mayor morbimortalidad ya que la incidencia de esta lesión aumenta a partir de los 75 años.
- Enfermedades cardiovasculares. Las tasas de incidencia y mortalidad por enfermedad cardiovascular aumentan en función de la edad, siendo su punto de inflexión alrededor de los 65-70 años. Esta enfermedad se caracteriza por tener una etiología multifactorial, el incremento de riesgo coronario está ligado a factores de riesgo que aparecen con la edad. El envejecimiento, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes, el tabaquismo, sedentarismo, obesidad y los antecedentes familiares son los factores más importantes.

Existen además factores que se asocian a la intensidad y frecuencia de los sofocos⁷:

- Obesidad. En algunos estudios se muestra que el aumento de peso y la obesidad predisponen a que los sofocos se presenten con mayor frecuencia e intensidad. El riesgo de padecer sofocos y sudoraciones nocturnas en mujeres con un índice de masa corporal (IMC) >27.0 kg/m² es mayor comparado con las mujeres que poseen un IMC entre 19 y 26.9 kg/m².
- Tabaco. Existe evidencia que demuestra que el tabaquismo se asocia a un incremento del riesgo de sofocos. El riesgo guarda relación con el número de cigarrillos fumados.
- Sedentarismo. Existen estudios que muestran que las mujeres que no realizan ejercicio físico presentan un mayor riesgo de sofocos y sudoraciones nocturnas en comparación con aquellas mujeres que realizan ejercicio físico intenso.

Además de todos los síntomas ya mencionados, la menopausia implica cambios a nivel celular, tisular y metabólico, siendo los cambios metabólicos los más preocupantes. Debido a las alteraciones en los lípidos y en las concentraciones de glucosa e insulina que se presentan tras la deficiencia estrogénica, se ha considerado que la menopausia es, en gran medida, responsable de la presencia de trastornos como la enfermedad cardiovascular (ECV) y el síndrome metabólico (SM).

II. 2 Síndrome metabólico (SM) y su relación con la posmenopausia

El síndrome metabólico es la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo en un mismo individuo que aumentan el riesgo de padecer una ECV o diabetes mellitus (DM). Es un síndrome con amplias variaciones fenotípicas en personas con una tendencia endógena, genéticamente determinadas y condicionadas por factores medio-ambientales.⁸ El SM ha recibido distintos nombres, dentro de los cuales los más utilizados son síndrome X y síndrome de insulino resistencia. Los componentes del SM han ido modificándose con el paso del tiempo, pero los factores tradicionales incluyen obesidad abdominal, hiperglucemia, dislipidemia e hipertensión arterial. Nuevos criterios se han ido agregando, paralelamente al aumento en el conocimiento de la fisiopatología del SM, en los campos de la insulino resistencia, la disfunción endotelial así como la tendencia procoagulante e inflamatoria que lo caracterizan.⁹

La prevalencia de síndrome metabólico en México es alarmante ya que se indica hasta en un 13.6% con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de 26.6% según el NCPE ATPIII, encontrándose en mujeres posmenopáusicas una frecuencia entre el 50 y el 70%.⁸ En 2012, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Perinatología reveló que la prevalencia de SM en mujeres posmenopáusicas entre 50 y 55 años es del 31%,¹⁰ resultado que no difiere mucho del reportado en 2008 por Chu y col.¹¹, que señala que la prevalencia es del 35% en mujeres de 50 a 59 años de edad.

El diagnóstico de este síndrome se hace por medio de datos clínicos y parámetros de laboratorio, los criterios para identificarlo, propuestos por *The National Cholesterol Education Program* en el *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCPE ATPIII) y por la Federación Internacional de Diabetes (IDF), se muestran en el cuadro 1, siendo dichas definiciones las más empleadas en la práctica clínica.⁸ Los criterios de la OMS incluyen concentraciones elevadas de insulina, glucosa en ayunas y postprandial elevadas y, por lo menos, dos de los criterios siguientes⁸:

- Obesidad abdominal definida por un índice cintura-cadera > 0.9 cm.
- IMC ≥ 30 kg/m² o perímetro de la cintura mayor a 93 cm.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o colesterol HDL < 35 mg/dL.
- Tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg o estar bajo tratamiento antihipertensivo.

Cuadro 1 Definición de síndrome metabólico (SM) por *The National Cholesterol Education Program* en el *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP ATP III) y por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) ⁹

Definición del NCEP ATP III en presencia de ≥ 3 de las siguientes características	Definición de la IDF en presencia de Obesidad central y 2 de las siguientes características
<i>Circunferencia abdominal</i> Hombres > 102 cm Mujeres > 88cm	<i>Obesidad central</i> Hombres > 94cm Mujeres > 80cm
<i>Triglicéridos altos</i> $\geq 1.70\text{mmol/L}$ o $\geq 150\text{mg/dL}$	<i>Triglicéridos</i> $\geq 1.70\text{mmol/L}$ o $\geq 150\text{mg/dL}$ o bajo tratamiento para hipertrigliceridemia
<i>Colesterol HDL bajo</i> Hombre < 1.00mmol/L o < 40mg/dL Mujeres < 1.30mmol/L o < 50mg/dL	<i>Colesterol HDL bajo</i> Hombres < 1.00mmol/L o < 40mg/dL Mujeres < 1.30mmol/L o < 50mg/dL o bajo tratamiento específico
<i>Hipertensión arterial</i> $\geq 130/85$ mm Hg	<i>Hipertensión arterial</i> $\geq 130/85$ mm Hg o bajo tratamiento específico
<i>Hiperglucemia</i> $\geq 5.6\text{mmol/L}$ o $\geq 110\text{mg/dL}$	<i>Hiperglucemia</i> $\geq 5.6\text{mmol/L}$ o $\geq 110\text{mg/dL}$ o tratamiento para diabetes mellitus diagnosticada previamente

El SM ha sufrido numerosas modificaciones en su descripción, sin embargo permanecen los criterios básicos de insulino resistencia, hiperinsulinismo, obesidad central y en especial adiposidad abdominal y repercusión sobre el metabolismo de los lípidos, de los carbohidratos y sobre las cifras tensionales. Las nuevas características que se han asociado son aquellas relacionadas con un estado protrombótico con aumento del Inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), el aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, el aumento de apolipoproteínas β (Apo B), el incremento de leptina, la disminución de adiponectina, la tendencia proinflamatoria con aumento de la proteína C reactiva, la disfunción endotelial, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, hiperuricemia, poliquistosis ovárica, microalbuminuria, apnea del sueño y esteatopatitis no alcohólica.⁹

A continuación se describen los componentes de mayor importancia diagnóstica para SM.

Uno de los principales criterios de diagnóstico para SM es la obesidad abdominal, esta se presenta cuando se tiene un perímetro abdominal > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres. Se refiere a la acumulación de grasa en el abdomen en forma de grasa subcutánea y visceral, misma que surge como consecuencia de dietas con un alto contenido calórico y un bajo consumo energético. El tejido adiposo puede ser patogénico debido a las consecuencias adversas que por sí sola representa la acumulación de masa grasa o a los posibles efectos por su actividad trombótica e inflamatoria. La prueba más utilizada para el diagnóstico es la medición del perímetro abdominal, cuya forma más recomendada de medirlo es rodeando el abdomen con una cinta métrica inextensible, a nivel del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca.¹²⁻¹³

La alteración de los lípidos se conoce como dislipidemia, y se caracteriza por la presencia de hipertrigliceridemia, aumento y predominio de las moléculas lipoprotéicas de baja densidad LDL pequeñas y densas, así como deficiencia de lipoproteínas de alta densidad HDL. La concentración de colesterol total suele estar discretamente elevada con respecto a la población general.

El metabolismo lipídico normal incluye la liberación de ácidos grasos (AGL) desde los adipocitos hacia la sangre, el hígado y el músculo; en el hígado una parte es oxidada y la otra es reesterificada a triglicéridos, en condiciones normales hay un transporte continuo de AGL entre el tejido adiposo y el hígado, pero en el caso de la obesidad existe sobresaturación del proceso de reesterificación y por tanto acumulación de triglicéridos y Apo B. Cabe resaltar que la acumulación de LDL es de mayor riesgo aterogénico ya que estas moléculas son más tóxicas para el endotelio pues son más capaces de transitar a través de la membrana del mismo endotelio, se adhieren a los glucosaminoglicanos y son susceptibles a la oxidación.¹²⁻¹³

Aunque el colesterol LDL no se ha considerado como criterio diagnóstico del SM, su determinación toma importancia en el sentido de que dicha fracción del colesterol constituye un factor de riesgo en la aparición de ECV y lesiones ateroscleróticas. Esta dislipidemia es la más frecuente encontrada en personas con enfermedad cardíaca coronaria prematura y se asocia de manera característica a la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y el síndrome metabólico, situaciones muy ligadas con la resistencia periférica a la insulina.¹²⁻¹⁴

Otras alteraciones encontradas en el SM son la hiperglucemia y la hipertensión arterial. La hiperglucemia es el aumento de la concentración de glucosa en sangre por encima de los valores máximos normales, y no siempre se acompaña de síntomas, recordando que la glucemia normal es de 60-110mg/dL. En cuanto a la hipertensión arterial, se define como la tensión sistólica (TAS) > 140 mmHg y/o la tensión diastólica (TAD) > 90 mmHg en dos o más ocasiones consecutivas y separadas por un periodo de 4-6 horas.¹²

La hiperglucemia está relacionada con la insulino resistencia, que es una respuesta biológica reducida a la insulina debida a una sensibilidad celular reducida o disminución de la respuesta a la insulina. Esta disminución de la función biológica de la insulina se caracteriza por requerir altas concentraciones plasmáticas de esta hormona para mantener la homeostasia metabólica. Se cree que la resistencia a la insulina (RI) es el principal factor patogénico del síndrome metabólico. Un factor importante que contribuye a la resistencia es la presencia de niveles séricos elevados de ácidos grasos libres, provenientes del aumento de la movilización de triglicéridos del tejido adiposo; los AGL suponen un exceso de sustrato para tejidos sensibles a la insulina y alteran el sistema de señalización que regula el metabolismo de la glucosa. En el músculo modifican la acción de las proteincinasas y en el hígado causan defectos en los receptores estimulados por la insulina.¹²⁻¹³

En la obesidad, las células adiposas secretan proteínas y citocinas que afectan las vías de señalización intracelular de insulina; también aparece resistencia a la leptina lo cual provoca acumulación intracelular de TG y disminución de la captación de glucosa dependiente de insulina en el músculo y en el hígado. La principal causa de aparición de RI puede buscarse en la presencia de determinados factores genéticos, obesidad, estilos de vida e incremento del estrés. La RI se eleva en la medida que aumenta el contenido de grasa corporal y se puede cuantificar mediante diferentes métodos, entre los cuales está el índice de HOMA (modelo homeostático de resistencia a la insulina) que es el más utilizado, siendo la técnica de clamp glucémico-insulinémico el estándar de oro para la estimación de la RI. En la mayoría de individuos obesos el principal defecto en la acción de la insulina se localiza a nivel de post-receptor, y entre los mecanismos fisiopatológicos que se presentan a este nivel se encuentra el efecto glucotóxico, cuya principal consecuencia es la glucosilación de proteínas. La resistencia a la insulina es la parte central en la fisiopatología tanto del síndrome metabólico como de la diabetes mellitus tipo 2 y se manifiesta principalmente en tres órganos blanco: hígado, músculo esquelético y tejido adiposo.¹²⁻¹⁵

En lo referente a la patogenia de la hipertensión arterial se sabe que intervienen factores genéticos, ambientales, endócrinos y metabólicos, los más importantes son los relacionados a un estado de resistencia a la insulina como lo es la activación del sistema renina-angiotensina, aumento del gasto cardíaco, incremento en la reabsorción de sodio y agua a nivel renal y disminución de la acción vasodilatadora de la insulina. Además aumenta la contractilidad celular, lo que promueve la proliferación e hipertrofia de las fibras musculares lisas del vaso y su migración de la túnica muscular a la íntima, disminuyendo con el ello el radio de la luz vascular y sus propiedades elásticas.¹²

Por otro lado, el SM también está asociado a la disfunción endotelial, es decir, el desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial que predispone a la inflamación, la vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular y que puede facilitar el desarrollo de aterosclerosis, agregación plaquetaria y trombosis. El endotelio es una estructura compleja que cumple varias funciones como la remodelación vascular y la liberación de sustancias vasoactivas entre las que se encuentran la endotelina (ET-1) que es un potente vasoconstrictor y el óxido nítrico (NO) que es un vasodilatador y que además se ha asociado al estrés oxidativo. Cuando existe disfunción endotelial se altera la remodelación vascular y aumenta la producción de ET-1 y disminuye la producción de NO, generando alteración de la pared vascular y vasoconstricción, llevando finalmente a la hipertensión arterial.¹⁵⁻¹⁶

A pesar de que los estados proinflamatorio y procoagulante no forman parte de los criterios de diagnóstico para el SM, se encuentran muy relacionados con la RI. El incremento de los AGL, la hiperglucemia y la hiperinsulinemia activan la transcripción de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α , ICAM-1, VCAM-1 y proteína C reactiva, entre otros), todas ellas relacionados a la inflamación y al estrés oxidativo. El estado procoagulante del SM se presenta cuando se establecen condiciones que promueven la coagulación, tales como aumento del fibrinógeno y del factor VII de la coagulación; y disminuye la fibrinólisis debido al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). Adicionalmente, en personas con SM se han encontrado niveles elevados de fibrinógeno así como aumento en los valores de PCR y leucocitos.¹²

Se ha descrito que antes de la menopausia las mujeres están “protegidas” en contra de la enfermedad cardiovascular, probablemente debido a la acción de los estrógenos; sin embargo, después de la menopausia, existen cambios en los lípidos, con un aumento en las concentraciones de colesterol LDL y disminución de las del colesterol HDL; e incremento también de las concentraciones de glucosa e insulina.⁸

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en la mujer, siendo más frecuente que cualquier tipo de cáncer y se presenta una década antes que en el hombre por varias razones, dentro de las cuales se menciona el posible efecto protector que ejercen los estrógenos sobre el árbol cardiovascular. Existe evidencia científica indiscutible del efecto de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, tanto a través de mecanismos genómicos como no genómicos. Influyen positivamente sobre el perfil lipídico y la vasodilatación dependiente del NO. La prevalencia del síndrome metabólico se incrementa durante la transición a la menopausia y persiste varios años después del cese de la función ovárica. La presencia de SM aumenta cinco veces el riesgo de desarrollar DM tipo 2 y duplica el riesgo cardiovascular. La posmenopausia constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de SM en la mujer.⁹

Por lo anterior, la menopausia está asociada a múltiples alteraciones metabólicas: de las lipoproteínas, la acción de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos, distribución de la grasa corporal, factores de coagulación y función vascular; siendo, el envejecimiento, el sedentarismo, el sobrepeso y el hábito de fumar, entre otros, los factores considerados como etiológicos de las alteraciones posmenopáusicas. La menopausia produce aumento en los niveles de triglicéridos en un 10%, lo cual sugiere que el efecto fisiológico de los estrógenos es reducir los triglicéridos, cuyos niveles están íntimamente asociados a la obesidad abdominal. También la reducción de la respuesta pancreática a la glucosa y el aumento de la vida media de la insulina se relacionan con la menopausia, y aunque no hay aumento de la resistencia a la insulina en forma inmediata, existe relación entre el tiempo de menopausia y el desarrollo de RI.¹⁴

En el sistema hemostático la menopausia se asocia con aumento del factor VII, fibrinógeno, PAI-1 y plasminógeno, de ahí que produce cambios que, en forma dependiente o independiente, contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico.¹³ Una vez sabiendo que, después de la menopausia se inician cambios hormonales y metabólicos que pudieran condicionar alteraciones en la pared vascular y propiciar procesos inflamatorios y trombóticos que al final pueden ocasionar enfermedad cardiovascular, se ha propuesto el término “síndrome metabólico de la menopausia”, que podría estar presente en cerca del 40% de las mujeres mayores de 50 años.¹⁴

En mujeres posmenopáusicas, algunos componentes del síndrome metabólico son ocasionados por el aumento de peso. El aumento de peso es un hallazgo sustancial en mujeres después de la menopausia. Existen datos de mujeres posmenopáusicas que muestran un incremento importante en la circunferencia de la cintura y la masa grasa, lo cual inicia pocos años antes del último periodo menstrual, sin cambios en la masa músculo-esquelética, tal como se muestra en la figura 1. La disposición de la masa grasa, y en particular de la masa grasa central, también es responsable de un aumento de las adipocitocinas circulantes. Lo cual tiene implicaciones para la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular.¹⁷

Las mujeres posmenopáusicas con SM, presentan incrementos significativos de leptina y resistina, y reducciones de adiponectina. En estas mujeres, la leptina se ha correlacionado positivamente con marcadores de resistencia a la insulina pero la adiponectina se correlacionó negativamente.¹⁶ La leptina es una hormona secretada por los adipocitos en proporción directa a la masa de tejido adiposo, el contenido de triglicéridos y el estado nutricional; la adiponectina también es sintetizada por el adipocito y su secreción es estimulada por la insulina, mientras la leptina y la resistina inhiben su secreción. La adiponectina cumple varias funciones en diversos órganos, por ejemplo, en el hígado inhibe dos enzimas clave para la gluconeogénesis y con ellos disminuye los niveles de glicemia; en el músculo aumenta la captación de glucosa, favorece la oxidación de los AGL y así como la sensibilidad a la insulina; en el tejido adiposo regula positivamente la acción de la lipoproteína lipasa (LPL-1) y con ello aumenta el catabolismo de lipoproteínas ricas en triglicéridos; en el endotelio vascular inhibe la expresión de las moléculas de adhesión (ICAM y VCAM), aumenta la formación de NO, estimula la angiogénesis e inhibe la transformación de macrófagos en células espumosas. La disminución de la adiponectina es de mayor interés dado su efecto protector contra enfermedad cardiovascular.¹⁷⁻¹⁸

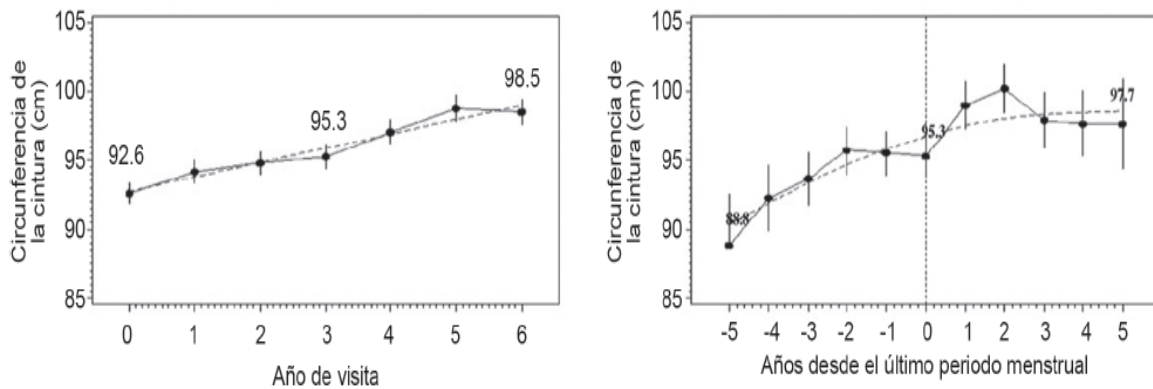


Figura 1 Cambios en la masa grasa abdominal durante la transición a la menopausia. Tomado de: Lobo, 2009¹⁷

En mujeres posmenopáusicas el papel de las hormonas en varios componentes del SM es motivo de controversia, pero es de importancia debido a su relación con la enfermedad cardiovascular y los trastornos metabólicos.¹⁷

Con relación al abordaje terapéutico del SM, se requiere un manejo adecuado de la dislipidemia, la hipertensión arterial y la hiperglucemia. También son necesarios estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen las distintas estrategias de intervención para poder determinar con certeza el papel que ejercen otras terapias como la terapia hormonal sobre el riesgo de desarrollar SM y sobre la aparición individual de sus diferentes componentes.⁹

II. 3 Terapia Hormonal (TH)

La terapia hormonal, antes llamada terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la posmenopausia ha sido una práctica común desde 1990.¹⁹ Los objetivos de su uso han sido evitar las complicaciones que aparecen tras la deficiencia hormonal.

La observación clínica y epidemiológica de un aumento en el riesgo cardiovascular luego de la menopausia, llevó a que se concluyera que las hormonas ováricas tendrían un papel protector cardiovascular. Con ello se llegó a suponer que si se sustituía la función endócrina ovárica, mediante el aporte exógeno de hormonas, la protección se prolongaría en el tiempo y evitaría muertes por enfermedad cardiovascular. Esto fue apoyado por estudios de puntos intermedios (vasodilatación arterial, cambios en el perfil lipídico y del estrés oxidativo) y estudios observacionales. Con estos datos y con el impulso de la industria farmacéutica, se recomendaba el uso extensivo, generalizado y prolongado de la TH. Sin embargo hubo un grupo de investigadores que consideraban que los datos científicos eran insuficientes para recomendar una terapia con fines preventivos en la población sana, requiriéndose estudios aleatorizados para el riesgo/beneficio de la TH. Con base en esos estudios, es posible tener un panorama más amplio de la TH.¹⁹

El descenso en los niveles de estrógenos ha demostrado ser un importante factor causante de enfermedad cardiovascular en la mujer, hasta ahora la información con que se cuenta indica que por cada año de retraso de la menopausia existe aproximadamente un 2% de disminución del riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular, además, se ha encontrado que en aquellas mujeres con menopausia precoz la esperanza de vida es menor en comparación con las mujeres que alcanzan la menopausia después de los 55 años, lo cual apoya los efectos protectores de los estrógenos en la mujer.²

Según un metaanálisis realizado en 2004, la reducción del riesgo cardiovascular con el uso de TH depende del inicio de ésta última, tomando como punto de corte la edad de 60 años, en aquellas mujeres menores de 60 años que emplearon la TH se observó un 39% de disminución en el riesgo cardiovascular, mientras que en aquellas mujeres mayores de 60 años no se observó ningún cambio en la mortalidad. Otro estudio, NHS (Nurses' Health Study), en una cohorte realizada en 121 700 mujeres menores de 55 durante 20 años, encontró disminución significativa en los eventos cardiovasculares y la mortalidad.²

Los efectos benéficos que se asocian al empleo de la TH son más bien metabólicos, entre ellos, aumento del colesterol HDL, reducción del LDL, homocisteína, fibrinógeno, antígeno inhibidor del activador del plasminógeno, factores intrínsecos de la coagulación, glicemia, peso, niveles de insulina, así como aumento en los niveles de óxido nítrico, actividad de la renina y endotelina. Dichos cambios endoteliales se asocian a vasodilatación, reducción de la presión arterial, aumento del flujo y rendimiento cardíaco. Por todo ello es que se cree que los estrógenos funcionan como protector cardiovascular en las mujeres premenopáusicas, y que el riesgo de aterosclerosis comienza a elevarse una vez que ha sucedido la menopausia. Los hallazgos indican que en mujeres sanas el daño endovascular progresa en aquellas pacientes que no recibieron TH y que una vez instalada la aterosclerosis, la TH no puede revertir el proceso e incluso podría tener efectos protrombóticos durante el primer año.²

II. 3. 1 Riesgos y beneficios de la terapia hormonal¹⁹

- Síntomas vasomotores, generalmente conocidos como sofocos o bochornos, son el síntoma más común de la menopausia. El tratamiento de estos síntomas es la indicación primaria de TH.
- Atrofia genital. Los estrógenos tanto por vía oral como intravaginal, ya sea solos o asociados con progestágenos, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de síntomas vaginales.
- Cambios en la piel. Los cambios más evidentes son: disminución en la microcirculación, disminución en el grosor tanto de la dermis como la epidermis, disminución de la tersura, movilidad, turgencia y colágeno. La TH da un engrosamiento a la epidermis.
- Cambios óseos. Un déficit estrogénico provoca que los osteoclastos trabajen más, de manera que los osteoblastos no consiguen contrarrestar el proceso de resorción ósea realizado por los osteoclastos, dando como resultado un hueso osteoporótico. Los estrógenos actúan sobre el metabolismo óseo aumentando la absorción de calcio y vitamina D en el intestino, también actúan sobre el propio hueso mediante la producción de factores de crecimiento por parte de los osteoblastos.
- Cáncer de colon. Los estudios sugieren una disminución en la incidencia del mismo hasta en un 30% en mujeres que se encuentran bajo TH. Esto se atribuye a un posible efecto quimio protector.
- Calidad de vida. Los estrógenos tienen efecto positivo sobre la psique y sensación de bienestar en mujeres con sintomatología vasomotora y trastornos del sueño.
- Enfermedad cardiovascular. A pesar de que en años anteriores se aconsejaba la TH, puesto que se demostró que el uso de estrógenos mejoraba el perfil lipídico (aumento de colesterol HDL y disminución del colesterol LDL), estudios realizados por el WHI (*Women's Health Initiative*) en 2002, encontraron un aumento en las enfermedades cardiovasculares y en la enfermedad tromboembólica asociadas al uso de TH. Por tal razón se concluyó que no debe prescribirse TH para prevención de enfermedad cardiovascular y la misma se debe descontinuar si ocurren eventos coronarios agudos.
- Tromboembolismo venoso. Existen varios estudios observacionales y ensayos clínicos que evidencian un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres que usan TH.
- Cáncer de mama. La mayoría de los estudios encuentran un aumento de su incidencia entre las usuarias de TH durante más de cinco años. El WHI es el primer ensayo clínico que ha demostrado que la TH con estrógenos más progestágenos aumenta la incidencia del cáncer de mama.
- Cáncer de endometrio. Las pacientes que sólo usan estrógenos tienen un aumento en el riesgo de cáncer de endometrio. Los tratamientos combinados con progestágenos no lo aumentan significativamente.
- Litiasis biliar. Los estrógenos producen un aumento de la concentración de colesterol en la bilis y aumentan el riesgo de litiasis. Este riesgo es mayor si la TH se administra vía oral.

II. 3. 2 Efectos secundarios¹⁹

- Náuseas, cefalea, mastalgia y epigastralgia son síntomas asociados con el uso de estrógenos, sin embargo mejoran al ajustar las dosis.
- Puede aparecer irritación en el sitio de aplicación del parche (vía transdérmica) pero ésta se evita agitando el parche antes de la aplicación para evaporar el alcohol.

II. 3. 3 Fármacos y vías de administración que se utilizan ¹⁹

- Estrógenos. Son la base de la TH, pueden ser naturales o sintéticos, siendo de elección los naturales: estrógenos humanos (17 β -estradiol en dosis de 13 pg/mL y estrona en dosis de 30 pg/mL) y estrógenos equinos (EEC). Las vías de administración pueden ser oral (0.3-0.625 mg de estrógenos conjugados), transdérmica (25-50 μ g) y vaginal (0.5-1.0 mg)
- Progestágenos. Se administra progesterona para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. Puede administrarse en forma intermitente durante 12 a 14 días cada mes, una vez cada 3 o 6 meses durante 14 días (régimen extendido), de forma continua con el estrógeno (diariamente) o se emplea durante 3 días y luego se suspende por 3 días para repetir con estrógeno continuo (régimen ciclofásico) Los principios activos más utilizados son progesterona oral micronizada, medroxiprogesterona y norestirona.
- Tibolona. Esteroide oral sintético que al metabolizarse se transforma en metabolito activo con acción estrogénica y progestágena. Mejora los síntomas vasomotores y aumenta moderadamente la densidad de la masa ósea. Se recomienda una dosis de 2.5 mg/día vía oral.
- Raloxifeno. Es un modulador selectivo del receptor estrogénico, pertenece a la familia de los benzotiofenos. Produce efectos sobre los huesos y sobre los lípidos semejantes a los estrógenos, mientras que antagoniza los efectos de los estrógenos sobre el tejido mamario. Está especialmente indicado para el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica, sin embargo no es útil para el tratamiento de los síntomas vasomotores.

Frente a todas las posibles repercusiones que en el organismo de la mujer tiene la falta de estrógenos, se plantea la TH como el tratamiento de elección. Debe tratarse a toda aquella mujer en la que el beneficio del tratamiento supere el riesgo. El tratamiento debe ser *individualizado* en cuanto a tipo de terapéutica, dosis, vía de administración, intervalo y tiempo de administración.

II. 4 Empleo de la TH en mujeres posmenopáusicas y efectos sobre el SM

La TH se ha utilizado por mucho tiempo, pero la cuestión de las indicaciones y las candidatas ideales para su uso aún no está del todo clara. Las mujeres posmenopáusicas son la población con mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, mismas que se han convertido en la principal causa de muerte en este grupo. También debido a la deficiencia de estrógenos son candidatas a desarrollar síndrome metabólico, la epidemia de la era moderna. La TH se recomienda en la actualidad como el estándar de oro para el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero su beneficio sobre los componentes del síndrome metabólico y el riesgo de enfermedad cardiovascular sigue siendo incierto.²⁰

En el año 2002, los datos publicados a partir de un estudio de WHI mostraron un aumento en el riesgo cardiovascular durante el primer año de empleo de TH. Sin embargo, datos más recientes en un estudio de WHI mostraron efectos positivos de la TH en mujeres posmenopáusicas menores de 65 años. Los estrógenos influyen sobre el endotelio vascular y el músculo liso de la pared de los vasos sanguíneos arteriales, así como en el metabolismo de las lipoproteínas, por ello es posible deducir que la TH puede prevenir las enfermedades cardiovasculares y retrasar el progreso de aterosclerosis, al menos en mujeres posmenopáusicas tempranas.²¹

Aunque es común para las mujeres pensar que la terapia hormonal causa aumento de peso después de la menopausia, generalmente ocurre lo contrario. Mediante una técnica metanalítica se ha demostrado que la terapia hormonal disminuye significativamente la grasa abdominal en -6,8%.¹⁴ El incremento en la masa grasa observado en mujeres posmenopáusicas no tratadas se correlacionó con un incremento en la leptina (hormona reguladora de la saciedad y el peso corporal) en suero, el mismo efecto se ha observado en mujeres que reciben terapia hormonal oral; en tanto las mujeres tratadas con estrógeno transdérmico no mostraron cambios en la masa corporal o en la leptina, pero sí un aumento en la adiponectina (hormona sintetizada por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos). Lo anterior lleva a la conclusión de que es preferible el uso de estrógenos transdérmicos para la disminución de la masa grasa en mujeres posmenopáusicas obesas que además presentan SM; sin embargo se requiere de más estudios al respecto.²²

En cuanto a los efectos de la TH sobre la resistencia a la insulina, los datos son variados. La evidencia sugeriría que los estrógenos provenientes de la terapia tienen un efecto benéfico sobre la resistencia a la insulina al mejorar la sensibilidad a la insulina. La controversia en esta área se relaciona con el estudio de diferentes poblaciones y edades de las mujeres, diferentes tipos de terapia hormonal, diversas duraciones del tratamiento y diferentes técnicas usadas para valorar la resistencia a la insulina.¹⁶

Muchos estudios sugieren que, en general, la adición de progesterona, al menos en dosis baja, desencadena el efecto benéfico del estrógeno en la resistencia a la insulina. Es importante mencionar que existe un efecto bimodal de los estrógenos orales: dosis de EEC mayores a 1.25 mg incrementan la resistencia a la insulina, mientras que dosis de 0.625 mg la disminuyen, esto en mujeres posmenopáusicas sanas; sin embargo, el tipo de paciente tratada y la duración del tratamiento representan una variable importante. En mujeres con SM hubo empeoramiento de la resistencia a la insulina con estrógeno oral (1 mg) comparado con la terapia transdérmica (0.05 mg). La mejoría global en los parámetros de resistencia a la insulina con terapia hormonal coincide con los datos sobre diabetes en la posmenopausia.¹⁶

Se piensa que el SM es un estado en donde existe enfermedad cardiovascular agudizada, la cual se relaciona con anormalidades en los marcadores de coagulación e inflamación. De hecho se ha observado que las mujeres posmenopáusicas con SM tienen concentraciones más altas de proteína C reactiva (PCR), PAI-1 y fibrinógeno, en comparación con las mujeres posmenopáusicas sanas. En mujeres posmenopáusicas sanas, el uso de estrógenos reduce ciertos marcadores de inflamación (ICAM-1, VCAM-1, MCP-1, selectina E y homocisteína).¹¹

Con respecto a los marcadores de coagulación, la TH tanto oral como transdérmica, muestra cambios benéficos al disminuir el fibrinógeno y el PAI-1; sin embargo, la terapia oral generalmente empeora los factores de procoagulación, disminuyendo la antitrombina III y la proteína S e incrementando el factor VII. En mujeres postmenopáusicas con SM marcadores como PCR y fibrinógeno fueron mayores antes de la TH.¹¹

Los perfiles de lípidos generalmente mejoran con la TH. La terapia oral incrementa los niveles del colesterol HDL, lo cual no ocurre con la terapia transdérmica. Ambas vías de administración disminuyen el colesterol LDL, aunque solo en mujeres posmenopáusicas sanas ya que en aquellas que además presentaban SM los cambios fueron estadísticamente poco significativos.¹⁶

En cuanto a los efectos sobre la presión arterial se observó una ligera reducción de la misma en las mujeres sanas, en cambio no hubo cambio alguno en mujeres con SM.¹⁶

A pesar de no existir estudios suficientes que avalen el empleo de TH en mujeres posmenopáusicas con SM, con la información hasta ahora reunida, parece que la terapia hormonal puede ser benéfica y debe considerarse como tratamiento para las mujeres sintomáticas, junto con medidas que mejoren su estilo de vida. La modificación del estilo de vida puede evitar el SM en mujeres posmenopáusicas y se cree que en aquellas que ya padecen SM podría mejorar la calidad de vida.⁸

II. 5 Estrés oxidativo y sistema antioxidante

Se entiende por estrés oxidativo el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de radicales libres (RL) y especies reactivas (ER) que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes.²³

De antemano se sabe que el oxígeno contenido en el aire que respiramos es esencial en el metabolismo de todos los organismos aerobios, ya que participa en diversas reacciones de oxidación, incluyendo la respiración. Durante estos procesos el O_2 se reduce, dando origen a las llamadas especies reactivas de oxígeno (EROs) que en su mayoría son radicales libres.

Un radical libre es una especie química que posee en el último orbital un electrón no apareado, por lo que son capaces de extraer un electrón de las moléculas vecinas para completar su orbital. La configuración presentada es la que determina su inestabilidad, tiempo de vida muy corta, gran reactividad y su enorme capacidad para reaccionar con otras moléculas cediendo y captando electrones para estabilizar su carga eléctrica y llegar al equilibrio electrónico.²⁴

Los radicales derivados del oxígeno son altamente tóxicos, además, son capaces de reaccionar con diversas moléculas orgánicas, mecanismo a través del cual provocan daño a nivel celular y tisular, con la consiguiente alteración de su función. Los radicales libres se pueden formar en el interior de las células como producto de sus actividades fisiológicas normales, o a partir de procesos como la hipoxia, en las que se observa un aumento de la formación de radicales libres, que pueden inducir la oxidación de los lípidos (lipoperoxidación) en la membrana de las células del cerebro y con esto causar alteraciones en la función del mismo.²⁵

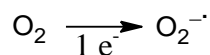
Los radicales libres pueden originarse también a partir de fuentes exógenas como las radiaciones ionizantes, ultravioleta, drogas antitumorales, pesticidas, agentes contaminantes y humo de cigarro. También se puede inducir su liberación a partir de medicamentos como el acetaminofén, gentamicina, kanamicina, polimixina B y cloramfenicol.²⁵

La mitocondria es la principal generadora de radicales libres, a través de la cadena transportadora de electrones, mediante la cual se produce energía en forma de ATP. Otras fuentes de RL son los peroxisomas, algunos organelos del citosol muy ricos en oxidasas. También los leucocitos polimorfonucleares son una importante fuente generadora de RL. La enzima nicotin adenin dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH), presente en la membrana leucocitaria es generadora de RL en procesos inflamatorios. Por su parte la enzima xantina deshidrogenasa que se encuentra presente en el endotelio y cuya función es depurar las xantinas, genera el anión superóxido al pasar a la forma de xantina oxidasa.²⁴

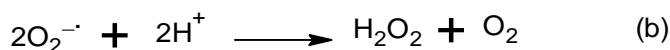
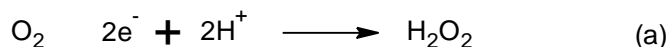
Una alta proporción de oxígeno celular es reducido a agua, sin embargo entre el 2 y el 5% escapa a dicha reducción bivalente y ocurre la reducción univalente de O_2 que genera intermediarios reactivos en una serie de reacciones que involucran cuatro electrones, produciendo las denominadas especies reactivas de oxígeno (EROs): el anión superóxido ($O_2^{\bullet-}$) peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^{\bullet}).²³

II. 5. 1 Especies reactivas de oxígeno (EROs):²³

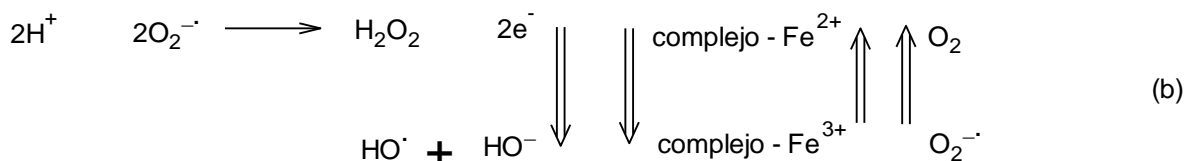
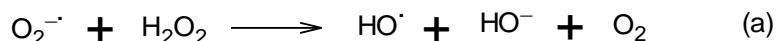
- Anión superóxido ($O_2^{\bullet -}$). Se forma cuando solo un electrón reduce la molécula de oxígeno. Esta especie química no es tan reactiva, en comparación con otras EROs ya que no puede reaccionar directamente con las biomoléculas, además es inestable en solución acuosa puesto que reacciona consigo misma mediante una reacción de dismutación.



- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2). La reducción univalente del anión superóxido origina al ión peróxido que a pH fisiológico se protoniza y da lugar al peróxido de hidrógeno (a). También se genera a partir de la dismutación del superóxido, ya sea espontáneamente o catalizada por la superóxido dismutasa (b). El H_2O_2 es una ERO relativamente estable, no es muy tóxica y puede atravesar la capa lipídica de las membranas celulares debido a la ausencia de carga eléctrica en su molécula.



- Radical hidroxilo (OH^\bullet). Se forma principalmente a partir de H_2O_2 y superóxido a través de las reacciones de Haber-Weiss (a) y Fenton (b). Este mecanismo se lleva a cabo *in vivo* por la gran difusión de Fe^{2+} en los tejidos. De todas las ERO el OH^\bullet es la más dañina. Tiene una vida media muy corta, es un agente muy oxidante y su alta reactividad le permite interactuar con todo tipo de sustratos disponibles en su entorno inmediato: carbohidratos, aminoácidos, fosfolípidos, etc.



Las consecuencias de las reacciones de los radicales libres con diferentes materiales celulares pueden ser muy variadas. Los objetivos frecuentemente atacados son: el ADN, los lípidos membranales, proteínas y carbohidratos.²⁴⁻²⁵

II. 5. 2 Efecto nocivo de los radicales libres sobre los materiales celulares:

- *Daño a lípidos membranales.* La oxidación de los lípidos membranales provoca alteraciones en la permeabilidad, o la pérdida de la integridad de la membrana plasmática y de los organelos celulares. Con respecto a la permeabilidad afecta tanto el transporte activo como el pasivo al alterarse las interrelaciones de fluidez de los lípidos que forman las membranas biológicas. Los ácidos grasos poliinsaturados, que predominan en las membranas celulares, son particularmente susceptibles al ataque de los radicales libres. El radical peroxilo puede dar origen a peróxidos cíclicos, los que pueden descomponerse y formar radicales lipídicos, fenómeno conocido como lipoperoxidación y en ausencia de algún proceso que la inhiba puede provocar la destrucción de la fase lipídica de las membranas. Se trata de una reacción en cadena en la cual al oxidarse el ácido graso se convierte en un radical de ácido graso, con capacidad de oxidar a otra molécula vecina. Los productos finales de tal proceso, entre los que se incluyen hidrocarburos volátiles, alcoholes o aldehídos, pueden difundir lejos del lugar de origen y causar edema celular e influir en la permeabilidad vascular, inflamación y quimiotaxis. El maonaldehído, por ejemplo, puede causar entrecruzamientos y polimerización de distintos componentes de la membrana. El incremento de la lipoperoxidación se ha asociado al proceso de envejecimiento.
- *Daño a proteínas.* Los radicales libres pueden inducir fragmentación con la pérdida de la función de estas moléculas. Los aminoácidos aromáticos, los enlaces disulfuro y los enlaces peptídicos son fragmentados por los radicales libres alterándose su estructura y función. Así las proteínas con alto contenido de triptófano, tirosina, fenilalanina, histidina, metionina y cisteína pueden sufrir alteraciones en los aminoácidos. También se da lugar a alteraciones estructurales en las proteínas provocando entrecruzamientos y fenómenos de agregación. A nivel de membrana plasmática, las alteraciones inducidas sobre sus proteínas afectan a los transportadores, los canales proteicos, los receptores o proteínas reguladoras y a los inmunorreguladores. Esto puede tener consecuencias letales para las células.
- *Daño a carbohidratos.* Los efectos de los radicales libres sobre los carbohidratos son poco conocidos, pero se ha establecido que el ácido hialurónico, la condroitina y el dermatán sulfato, todos polisacáridos del grupo de los glucosaminoglucanos, son susceptibles de degradación en presencia de especies reactivas de oxígeno, lo que altera la función de los proteoglucanos de los que forman parte y esto se ha relacionado con la patogenia del proceso inflamatorio. Azúcares como glucosa, manitol o ciertos desoxiazúcares pueden reaccionar con el radical OH^\bullet para producir sustancias reactivas, asimismo los polisacáridos pueden sufrir el ataque de los RL y fragmentarse a unidades más sencillas.
- *Daño al ADN.* El daño provocado a nivel del ADN puede generar mutaciones somáticas, que llevarían a la síntesis de proteínas defectuosas. El componente más susceptible al daño es la desoxirribosa, la cual al oxidarse puede inducir el rompimiento del enlace entre este azúcar y el grupo fosfato del siguiente nucleótido, mecanismo mediante el cual se rompe la cadena sencilla, cuando se presentan varios rompimientos en una parte restringida de la molécula, se produce daño permanente en el material genético. Las mutaciones se establecen cuando una cadena de ADN dañada es copiada durante la replicación.

Por su parte, para equilibrar la respuesta oxidante, el organismo vivo dispone de una serie de sistemas antioxidantes que contrarrestan la generación de RL. Un antioxidante es una entidad química que a bajas concentraciones, en comparación con el oxidante, retarda o previene la oxidación de un sustrato incluyendo lípidos, proteínas, carbohidratos y ADN.²³

II. 5. 3 Sistema antioxidante

Las células presentan mecanismos de protección, de manera que los RL derivados de la activación del oxígeno pueden ser transformados a productos menos tóxicos o no tóxicos. La protección de las células contra los RL derivados del oxígeno comprende no solo la captura de estos intermediarios agresivos, sino también la prevención de su formación, la inhibición de su propagación y la reparación de las lesiones.²⁵

Existen dos tipos de antioxidantes: enzimáticos y no enzimáticos (figura 2).

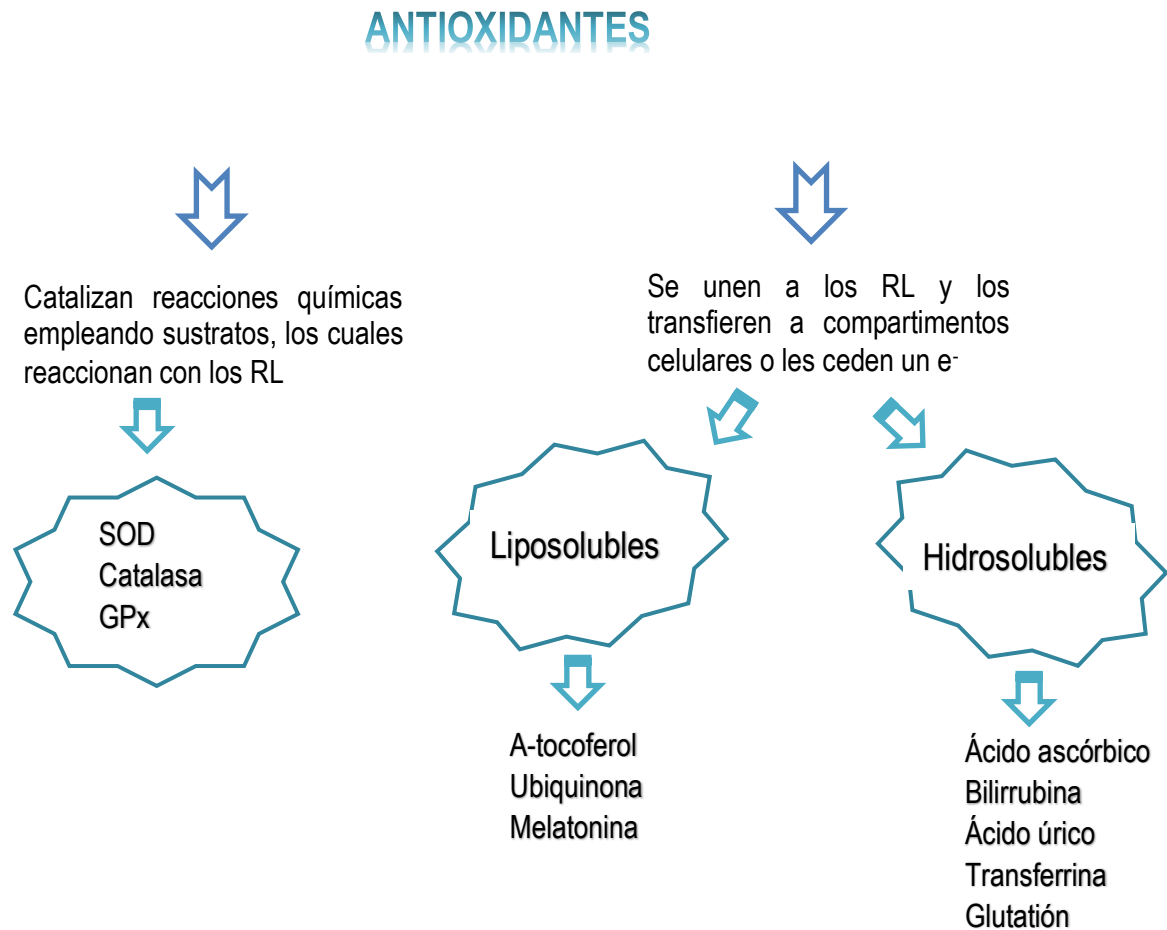
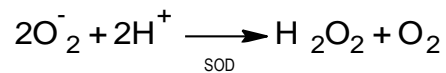


Figura 2 Clasificación de los antioxidantes.²⁵

El glutatión es el mayor antioxidante endógeno producido por las células que participa directamente en la neutralización de RL y EROs, así como en el mantenimiento de las vitaminas C (ascorbato) y E (α -tocoferol) en sus formas reducidas. Por su parte, la vitamina C reduce al anión superóxido pero también actúa como agente sinérgico de la vitamina E, ésta última posee efecto protector frente a la peroxidación lipídica de la membrana eritrocitaria, además es el antioxidante más ampliamente distribuido en la naturaleza.²⁴⁻²⁵

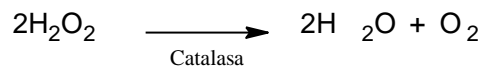
En cuanto al otro tipo de antioxidantes, es decir los enzimáticos, se puede señalar que en las células se presentan tres sistemas de enzimas antioxidantes: la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa y las glutatión peroxidadas (GPx).²⁴

- La SOD cataliza el cambio del radical superóxido a peróxido de hidrógeno:



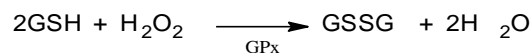
SOD es una familia de enzimas entre las que se encuentran CuSOD, ZnSOD, MnSOD y SOD extracelular. El zinc, el cobre y el manganeso actúan como cofactores, estabilizando la enzima y activándola. La SOD dependiente de Cu y Zn se encuentra en el citosol, mientras que la SOD dependiente de Mn se ubica en las mitocondrias.

- La catalasa es una enzima de amplia distribución, su actividad se localiza básicamente en los peroxisomas, donde realiza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular:



Es una enzima muy efectiva en presencia de altos niveles de estrés oxidativo. El mecanismo de acción que explica la actividad de la catalasa, sugiere que es la segunda molécula de H_2O_2 la que cede los electrones, por lo tanto una molécula de H_2O_2 se reduce a H_2O y la otra se oxida formando O_2 .

- La glutatión peroxidasa es una enzima que utiliza al selenio como cofactor, se ha encontrado en el citoplasma y las mitocondrias. Cataliza la reacción a través de la cual el glutatión reducido (GSH) reacciona con peróxidos para transformarlos en agua y alcohol. Durante el proceso el glutatión es oxidado (GSSG), para posteriormente ser regresado a su estado original, por la enzima glutatión reductasa.



La glutatión peroxidasa desempeña un importante papel en la desintoxicación de xenobióticos electrófilos tales como herbicidas, insecticidas y carcinógenos químicos. Cataliza la conjugación del GSH con compuestos tóxicos exógenos o endógenos y sus metabolitos, haciéndolos más solubles en agua, menos tóxicos y más fáciles de excretar. También es responsable de diversos mecanismos de resistencia incluyendo quimioterapéutico o resistencia a los antibióticos. Existen al menos tres formas de GPx: una forma intracelular

(GPx-C), una extracelular o plasmática (GPx-P) y otra con actividad específica para los fosfolipoperóxidos, que se asocia a la membrana. La GPx-C tiene mayor afinidad por el H₂O₂ que por los lipoperóxidos, en tanto la GPx-P tiene afinidad semejante para ambos sustratos.²⁴

En condiciones fisiológicas estos mecanismos de defensa mantienen una baja concentración de EROs en la célula y su actividad es muy precisamente regulada, de aquí que el equilibrio entre la producción de especies reactivas y las defensas antioxidantes determina el grado de estrés oxidativo.²³

Actualmente muchos estudios han demostrado que las EROs y otros RL participan en los procesos bioquímicos del cuerpo humano, de ahí que se proponga que es precisamente el desequilibrio oxidante-antioxidante uno de los principales responsables del envejecimiento. Desde un punto de vista fisiológico, el envejecimiento, es un proceso donde el equilibrio oxidativo cambia según la etapa de la vida, y el climaterio no es la excepción. Durante la etapa climatérica se observan cambios en el comportamiento oxidativo de la mujer, mismos que podrían estar relacionados directamente con otros trastornos que se presentan tras la menopausia, por tal razón es posible analizar el climaterio como un desequilibrio oxidativo, ya que no solo se han evidenciado cambios oxidativos en el climaterio sino que también se han observado modificaciones en el estado oxidativo de las mujeres que se encuentran en dicha etapa tras la administración de estrógenos como terapia hormonal.²⁶

Con anterioridad se ha demostrado que los estrógenos (estradiol, E2) funcionan como hormonas sexuales, así como moléculas antioxidantes, contrarrestando el estrés oxidativo. Los estrógenos, principalmente estradiol, disminuyen el estrés oxidativo mediante la modulación de la expresión y función de la nicotin adenin dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, así como enzimas antioxidantes (SOD, catalasa, GPx), proporcionando protección contra el estrés oxidativo en la etapa reproductiva. Además la estructura química de las moléculas de estradiol les permite actuar como captadores de radicales libres y prevenir el daño oxidativo.²⁵ El elemento estructural clave de las moléculas de estradiol que proporciona el efecto antioxidante es el anillo fenólico en la posición 4, (Figura 3).

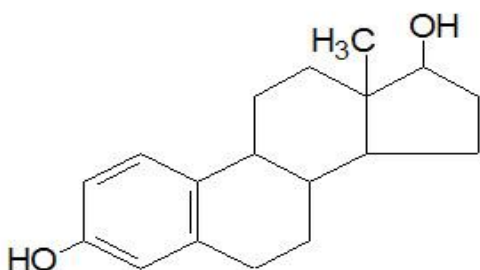


Figura 3 Molécula de estradiol. Tomado de: Águila G, 1999.

Tras la menopausia, caen los niveles de estrógenos ocasionando la aparición de los signos y síntomas clásicos. Muchos de los síntomas propios de la menopausia se consideran factores pro-oxidantes, por ejemplo el insomnio, la ansiedad y la depresión.²⁷

II. 6 Estrés oxidativo y síndrome metabólico en la posmenopausia

El periodo posmenopáusico se considera el inicio del proceso de envejecimiento en las mujeres; una vez que comienza la senescencia ovárica, la producción de estradiol fluctúa y la protección antioxidante se pierde por lo que el estrés oxidativo (EO) aumenta. Existen datos que muestran un aumento del EO en mujeres posmenopáusicas en comparación con las premenopáusicas, esto fue evidenciado con base en la medición de los niveles de un marcador de daño los lipoperóxidos (LPO) y una enzima antioxidante, la glutatión peroxidasa (GPx). Cuando se usó un punto de corte para LPO, una gran proporción de mujeres posmenopáusicas tuvo altos niveles de LPO²⁸ y dichos resultados fueron consistentes con los publicados en estudios previos cuyos datos mostraron mayores niveles de biomarcadores oxidativos en mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas, además los niveles de GPx resultaron menores en mujeres posmenopáusicas. Debido a ello se sugiere que los síntomas de la posmenopausia son factores pro-oxidantes y que la menopausia es un factor de riesgo para EO.²⁸

En un estudio realizado por Cabrera y col.²⁹ se encontró un aumento notable en los niveles de SOD en mujeres posmenopáusicas, este indicador de defensa antioxidante se activa tras el incremento de los radicales libres; hecho que pudiera surgir como consecuencia de la reducción en la producción de estrógenos en este grupo de mujeres.

Por lo tanto, es probable que la terapia hormonal con estradiol, además de reducir los síntomas de la menopausia pueda contrarrestar el EO y con ello no sólo mejorar la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas sino prevenir enfermedades relacionadas con eventos oxidativos.²⁷⁻²⁸

A partir de la menopausia se manifiestan cambios neuroendócrinos que afectan el estado psicológico de la mujer y se incrementa la morbimortalidad femenina por afecciones como aterosclerosis, osteoporosis y cáncer. Estudios recientes relacionan algunas de estas afecciones con alteraciones en el EO, mientras otros demuestran el poder antioxidante de los estrógenos. La etiología de muchos trastornos cardiovasculares, neurológicos, endócrinos, respiratorios, inmunes, digestivos y carcinógenos se encuentra respaldada por teorías relacionadas con el EO.²⁸

Por ejemplo, el SM que como ya se mencionó es un trastorno complejo que combina obesidad, dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina, además de ser un factor de riesgo para diabetes y enfermedad cardiovascular, se ha asociado con un aumento de la oxidación del colesterol LDL *in vivo*. Los altos niveles de LDL oxidadas se asocian con un mayor riesgo de infarto al miocardio. En este estudio realizado en ratones, Holvoet²⁹ correlacionó positivamente el incremento de la LDL oxidadas con la expresión de IRF1 (factor regulador de interferón) y TLR2 (*toll-like receptor 2*) lo que sugiere una relación entre el EO y la inflamación en las placas ateroscleróticas coronarias; además, la placa de LDL oxidadas se correlacionó negativamente con la SOD.

Algunos estudios vinculan al EO con la aparición de SM, indican que es un candidato atractivo en la patogenia del mismo. Esto debido a que pacientes con SM exhiben activación de las vías bioquímicas que conducen a una mayor aparición de especies reactivas de oxígeno, disminución de la protección antioxidante y peroxidación lipídica aumentada. Se describe asociación entre el almacenamiento de grasa abdominal, esteatosis hepática y EO, también se observó disminución en la concentración de óxido nítrico y vitaminas antioxidantes así como un incremento de los daños oxidativos endoteliales en pacientes con SM.

Por otra parte se ha observado que el EO participa en la expresión de genes que regulan el metabolismo de lípidos y de la glucosa mediante la activación o inhibición de sensores intracelulares.³⁰

El deterioro celular provocado por el EO es responsable de diversas enfermedades como lo son, distrofia muscular, esclerosis múltiple, cáncer, degeneración de la retina, artritis reumatoide, enfisema pulmonar, disfunción endotelial y dermatitis.³¹ También, se ha asociado al EO con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y lesión cerebral hipertensiva; asimismo se le ha relacionado con la presencia de alteraciones del sueño, la memoria, el pensamiento y otros procesos neurológicos.²⁸

II.7 Insomnio y estrés oxidativo en la posmenopausia

El insomnio es un trastorno del sueño consistente en la imposibilidad para iniciar o mantenerlo, o de conseguir una duración y calidad de sueño adecuada para restaurar la energía y el estado de vigilia normal. Los trastornos del sueño son un motivo de consulta frecuente, tanto en medicina general como en psiquiatría. La prevalencia del insomnio como síntoma de alguna enfermedad es también elevada, ya que se estima que un 50% de los adultos sufren insomnio en algún momento de la vida y que un 25-35% ha padecido insomnio ocasional o transitorio acompañado al estrés. El resultado de numerosos estudios de pacientes con insomnio permite concluir que en la mayoría de los casos el insomnio es síntoma de un trastorno subyacente más que una enfermedad en sí misma. Con la edad, la estructura y el tiempo del sueño varían, mientras un recién nacido duerme alrededor de 18 horas al día un anciano duerme en promedio 6.5 horas.³²

El sueño es uno de los factores más importantes que contribuyen a la salud, sin embargo, el insomnio es uno de los problemas de salud más prevalentes. Se ha correlacionado al insomnio con el EO, esto de acuerdo a datos obtenidos a partir del estudio de los efectos del insomnio en ciertos biomarcadores del EO. Los resultados mostraron una disminución de los niveles de GPx y aumento en los niveles del malonaldehído (MDA) en pacientes con insomnio, por ello se concluye que el sueño ayuda a atenuar el estrés oxidativo. Se ha dicho que el sueño puede permitir la eliminación de radicales libres acumulados en el cerebro durante el día. Además se ha propuesto que durante el sueño la uridina y el glutatión facilitan la detoxificación oxidativa del cerebro por potenciación de la transmisión GABAérgica e inhibición de la transmisión glutamérgica, respectivamente. Actualmente se tiene evidencia de que la privación prolongada del sueño aumenta los niveles de algunos marcadores del estrés oxidativo, asimismo se ha observado un aumento de la actividad del sistema antioxidante, tal fue el caso de la SOD que apareció en niveles más elevados en ratones que fueron privados del sueño en comparación con los controles.³³

El insomnio es además, un problema de salud en mujeres posmenopáusicas, la prevalencia va del 28 al 63%. Los estudios polisomnográficos demostraron cambios en el sueño de las mujeres posmenopáusicas, se cree que esto se debe al aumento de los síntomas vasomotores en los primeros años de la posmenopausia, mismos que pueden influir en el sueño. De hecho existe una menor eficiencia del sueño y acentuada dificultad en el mantenimiento del mismo en mujeres posmenopáusicas en comparación con las premenopáusicas.³⁴

La corta duración del sueño está implicada en complicaciones de salud que van más allá del deterioro del sueño, incluyendo obesidad, diabetes, intolerancia a la glucosa, hipertensión y síndrome metabólico. La investigación ha indicado que las dificultades del sueño son comunes en las mujeres de mediana edad, entre las cuales la prevalencia de insomnio aumenta en la transición de premenopausia a posmenopausia. Estudios previos han encontrado que la depresión y la ansiedad están estrechamente relacionadas con el insomnio, especialmente durante la transición a la menopausia.³⁵

Como ya se ha mencionado, después de la menopausia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular por la disminución en la producción estrogénica. También se sabe que la homocisteína, que es un aminoácido que contiene azufre, se ha considerado como un factor muy influyente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Existe evidencia de que los niveles sanguíneos de homocisteína son mayores en mujeres posmenopáusicas comparándolas con mujeres premenopáusicas, asimismo, se sabe que la terapia hormonal disminuye los niveles de dicho aminoácido en la sangre. Otros estudios sugieren que los niveles de homocisteína pueden ser modificados por las alteraciones del sueño y que a su vez modifican ciertos parámetros del EO.³⁶

En una serie de estudios se ha demostrado que los disturbios del sueño, incluidos los ronquidos, la corta duración, la dificultad para iniciar y mantener el sueño así como la mala calidad del mismo, se asocian a la aparición de síndrome metabólico. Incluso se cree que los ronquidos frecuentes y la dificultad para dormir aumentan el riesgo de SM hasta en un 80%, esto de acuerdo con datos obtenidos de estudios de polisomnografía.³⁷ Pocos estudios han evaluado objetivamente la calidad del sueño en mujeres posmenopáusicas bajo tratamiento con terapia hormonal, sin embargo, se sabe que la TH mejora los síntomas de la posmenopausia causando bienestar físico y psicológico lo cual resulta un efecto beneficioso sobre el sueño.³⁸

Aún no está claro el papel de la TH en la mujer posmenopáusica con SM y menos el impacto de ésta sobre el insomnio, uno de sus principales trastornos. Por tal razón nos hemos planteado la siguiente investigación, con el fin de demostrar que el uso de la TH no sólo mejora los síntomas vasomotores que surgen tras la menopausia sino que además podrían mejorar la calidad del sueño así como los niveles de estrés oxidativo, mejorando la calidad de vida de las mujeres en etapa posmenopáusica; obteniendo además, información valiosa para ampliar el panorama que se tiene respecto al uso de la terapia hormonal y brindando más herramientas para el empleo de la misma.

III. Planteamiento del problema

Actualmente la esperanza de vida en México es mayor que en décadas anteriores, esto sugiere que una gran parte de la población rebasa los 50 años de edad. También se sabe que la población femenina supera a la masculina y por tanto, es de suponer que la cifra de mujeres que se encuentran en la posmenopausia sea significativa.

Los síntomas más frecuentes en dicha etapa son los sofocos, nerviosismo, irritabilidad, tendencia a la depresión e insomnio, éste último como resultado, principalmente, de los síntomas vasomotores así como del estrés oxidativo que se desencadena a causa de la deficiencia estrogénica. También existen datos que sustentan que tras la menopausia aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares así como síndrome metabólico. Se sabe que los estrógenos no sólo tienen efectos antioxidantes y cardioprotectores, sino que también influyen positivamente sobre el estado de ánimo de las mujeres y sobre la regulación del sueño, siendo este último un factor asociado al síndrome metabólico.

La terapia hormonal con estrógenos parece ser una alternativa para disminuir la sintomatología posmenopáusica, como el insomnio y las alteraciones que condicionan síndrome metabólico, así como el estrés oxidativo; sin embargo, aún existe controversia al respecto, de ahí que se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿La terapia hormonal con estrógenos en dosis convencional (0.625 mg/d vía oral) disminuirá el estrés oxidativo en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico?

¿La terapia hormonal con estrógenos en dosis convencional (0.625 mg/d vía oral) tendrá un efecto positivo sobre el insomnio presente en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico?

¿La terapia hormonal con estrógenos en dosis convencional (0.625 mg/d vía oral) impactará de manera positiva sobre el síndrome metabólico presente en mujeres posmenopáusicas?

IV. Hipótesis

Debido a la capacidad antioxidante y cardioprotectora de los estrógenos, así como a la influencia positiva que ejercen sobre los síntomas vasomotores que aparecen tras la menopausia; en nuestra investigación suponemos que el empleo de la terapia estrogénica logrará disminuir el insomnio presente en mujeres posmenopáusicas, asimismo afectará de manera positiva al síndrome metabólico que padecen, impactando sobre el estrés oxidativo.

V. Objetivos

V. 1. Objetivo general

- ❖ Valorar el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y el insomnio en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, tras 6 meses de tratamiento.

V. 2 Objetivos específicos

- ❖ Evaluar el nivel de estrés oxidativo e insomnio en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, previo al tratamiento hormonal.
- ❖ Evaluar el nivel de estrés oxidativo e insomnio en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, al término de 6 meses de tratamiento hormonal.
- ❖ Determinar si tras la administración de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, disminuyen los niveles de estrés oxidativo e insomnio que presentan estas mujeres.
- ❖ Observar el efecto que ejercen los estrógenos sobre el síndrome metabólico presente en mujeres posmenopáusicas.

VI. Material y métodos

VI. 1 Selección de las participantes

Se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego, con 60 mujeres posmenopáusicas, todas ellas residentes de las áreas circunvecinas de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, quienes asistieron a pláticas informativas sobre la menopausia y el proyecto de investigación. Las participantes fueron seleccionadas entre un grupo total de 140 asistentes, para ello se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

VI. 2 Criterios de inclusión

- De 45 a 55 años de edad.
- Con estudio citológico vaginal normal (hasta negativo II).
- Con mastografía normal.
- Con diagnóstico de síndrome metabólico, de acuerdo a los criterios del NCPE ATPIII.
- Estuvieran de acuerdo en participar y firmar el consentimiento informado.

VI. 3 Criterios de exclusión

- Quienes estuvieran participando en algún otro proyecto de investigación.
- Hipersensibles a los estrógenos o progestágenos.
- Con sangrado uterino de etiología no precisada.
- Que se encontraran bajo algún tratamiento de tipo hormonal.
- Con endometriosis.
- Con trastornos mentales.
- Que hubieran sufrido accidente vascular cerebral.
- Aquellas con antecedentes de alcoholismo, drogadicción o empleo crónico de AINES y/o corticoides.
- Con problemas de absorción en tubo digestivo o que hayan sido sometidas a cirugía gástrica.
- En estado protrombótico o con trombosis activa.
- Infectadas por VPH (virus de papiloma humano).
- Con patología tumoral uterina o mamaria actual.
- Con historia o sospecha de tumor estrógeno-dependiente (hiperplasia endometrial, adenocarcinoma de endometrio o cuello uterino).
- Con insuficiencia hepática aguda.
- Que se encontraran ingiriendo vitaminas antioxidantes (A, C y/o E)

VI. 4 Criterios de eliminación

- Quienes presentaran reacciones adversas severas atribuibles al tratamiento.
- Aquellas que renunciaran voluntariamente al proyecto.
- Que interrumpieran la ingesta del medicamento en algún mes de tratamiento.
- Que desarrollaran neoplasia o tumor durante el tratamiento.

Las 60 mujeres con SM fueron asignadas aleatoriamente a uno de los dos siguientes grupos: grupo A o de tratamiento conformado por 30 mujeres que recibieron estrógenos conjugados sintéticos en una dosis de 0.625mg diariamente por 30 días, y 5mg de medroxiprogesterona durante los últimos 10 días del mes, ambos administrados vía oral; grupo B o placebo con las 30 mujeres restantes, quienes recibieron dos tabletas con las mismas características que las del grupo A, la primera tableta administrada durante 30 días continuos y la segunda tableta por los últimos 10 días del mes. Tanto el protocolo de investigación como el consentimiento informado fueron previamente aprobados por el comité de ética de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

VI. 5 Variables

Las variables a considerar para el desarrollo del proyecto fueron las siguientes:

VI. 5. 1 Variable independiente

- Tratamiento

VI. 5. 2 Variables dependientes

- Estrés oxidativo
- Insomnio

Cuadro 2. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS
Estrés oxidativo	Desequilibrio bioquímico entre los oxidantes y los antioxidantes, medido a través de los niveles de lipoperóxidos y la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx, su razón (SOD/GPx) y la capacidad sérica antioxidante total. ^{23,25}	Cuantitativa continua	Medición enzimática: ²³ Lipoperóxidos $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$ para daño SOD $\leq 1.20 \text{ U/gHb}$ para daño GPx $\leq 50.1 \text{ U/g Hb}$ para daño Razón SOD/GPx ≥ 0.023 para daño Capacidad Sérica Antioxidante Total $< 1030 \mu\text{mol/L}$ para daño
Insomnio	Trastorno del sueño consistente en la imposibilidad para iniciar o mantener el sueño, o de conseguir una duración y calidad de sueño adecuada para restaurar la energía y el estado de vigilia normal. ³²	Cualitativa nominal	Presente Ausente
Tratamiento	Terapia hormonal Placebo	Cualitativa nominal	Tratamiento: administración de estrógenos conjugados a dosis convencional (0.625mg/d) vía oral + 5mg de medroxiprogesterona Placebo

VI. 5. 3 Covariables: factores pro-oxidantes

- Ingesta de alcohol: determinado por la cantidad de bebidas alcohólicas que se ingieren de manera regular.
- Ingesta de cafeína: determinada por el número de tazas de café o bebidas con cafeína que son ingeridas regularmente.
- Tabaquismo: número de cigarrillos que fuma diariamente para satisfacer su necesidad de nicotina.
- Sedentarismo: ausencia de toda actividad no laboral que requiera movimiento y provoque un consumo calórico considerable así como desgaste físico, realizado de manera regular.
- Estado de salud: diagnóstico médico en el cual se establezca la presencia o ausencia de un proceso morboso.
- Escolaridad: Años cursados en los diferentes niveles escolares (primaria, secundaria, bachillerato, licenciatura).

VI. 6 Seguimiento

El seguimiento se realizó durante 6 meses, las mediciones fueron realizadas antes del tratamiento así como a los 3 y 6 meses (figura 4). Cada mes las participantes asistieron por los frascos que contenían sus respectivas tabletas, intercambiando los frascos vacíos por los nuevos para poder verificar el apego al esquema mediante conteo de las tabletas sobrantes. El contacto se mantuvo vía telefónica con cada una de las mujeres que formaron parte del proyecto, de esta manera se registraron los efectos adversos mensualmente. A todas las participantes se les practicó una mastografía al inicio del proyecto y un estudio citológico tanto al inicio como al término del mismo. De acuerdo a los resultados de la mastografía y la citología, solo se incluyeron aquellas pacientes con estudio citológico vaginal normal (hasta negativo II) y con mastografía normal.

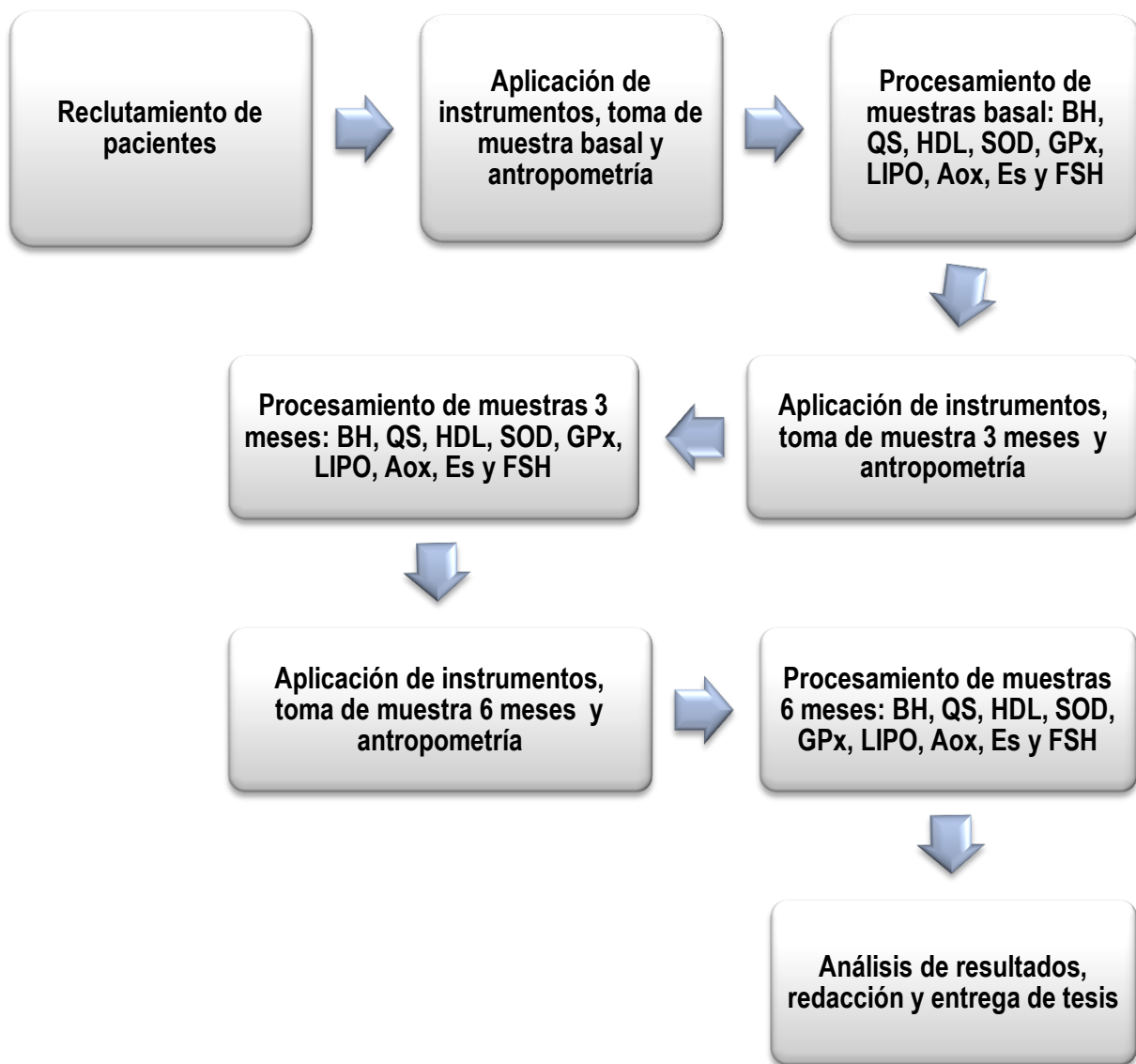


Figura 4 Diagrama de flujo de las actividades realizadas durante los 6 meses de seguimiento.

En total se retiraron doce participantes; cinco pertenecían al grupo de tratamiento y de ellas dos se retiraron sin causa aparente, otra por descubrir antecedentes de cáncer cervicouterino en las mujeres de su familia, una más expresó pérdida de interés así como falta de tiempo y la última refirió presentar taquicardia tras comenzar a tomar el medicamento. Del grupo asignado a placebo se retiraron siete participantes, la primera se retiró por detectar oportunamente y gracias al papanicolau practicado al inicio del proyecto, cáncer cervicouterino, la segunda se retiró por cambiar de domicilio a una provincia del país, cuatro más se retiraron por no experimentar mejoría y la última se retiró sin expresar causa alguna, limitándose a no responder llamadas ni asistir más. Finalmente el estudio concluyó con 25 pacientes en el grupo de tratamiento y 23 en el grupo asignado al placebo. (Figura 5)

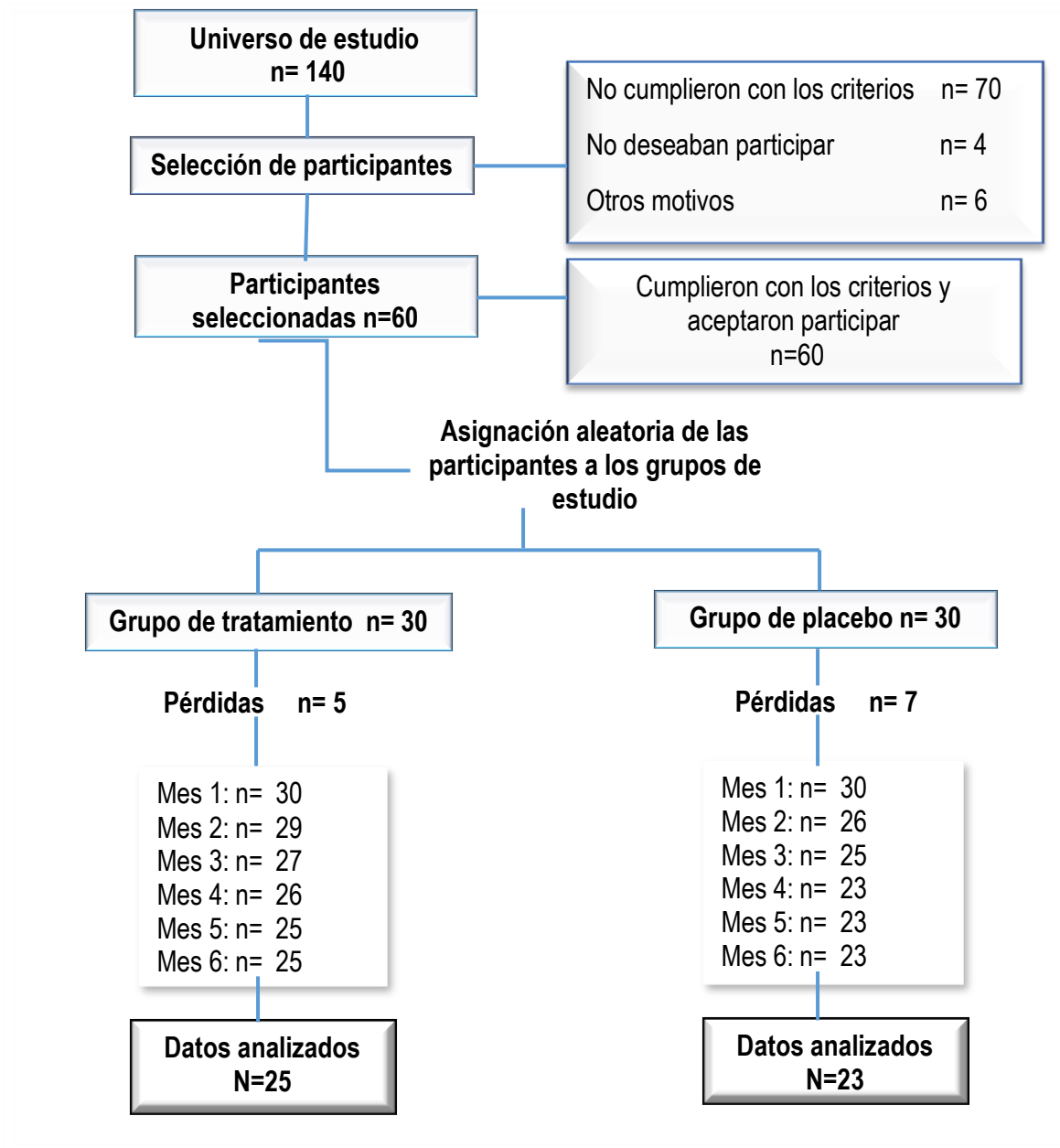


Figura 5 Diagrama de seguimiento de las participantes durante el desarrollo del proyecto.

VI. 7 Mediciones

En primer lugar, con ayuda de un ginecólogo, se evaluó el estado de salud de cada paciente mediante un expediente clínico, en el cual se consideraron diagnósticos previos y de detección, la tensión arterial y el índice de masa corporal (IMC). Para valorar el estado de menopausia a todas las pacientes se les aplicó una escala de autoevaluación, la escala de calificación de menopausia (*Menopause Rating Scale [MRS]*: Heinemann y col.). Es un instrumento validado de medición de calidad de vida, para establecer la severidad de los síntomas relacionados con la menopausia. El MRS es una escala bien definida de autoevaluación de los síntomas menopáusicos que permite de una manera práctica y relativamente rápida evaluar el impacto de cualquier intervención médica con relación a diferentes aspectos de la calidad de vida.³⁹

Para el cálculo del peso las participantes se encontraban en ropa interior y con un ayuno de 8 horas como mínimo, se empleó una báscula Torino calibrada en cada medición. Para obtener la talla se empleó un estadímetro de aluminio graduado en milímetros, cada participante se colocó de pie y teniendo en contacto la espalda y la cabeza con el estadímetro. Para el cálculo de IMC se dividió el peso (kilogramos) entre el cuadrado de la talla (centímetros y milímetros); considerando un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ como sobrepeso. . Las mediciones antropométricas y de tensión arterial se realizaron en cada cita del seguimiento.

En su primera cita se les aplicó un cuestionario semiestructurado de estilos de vida para obtener información acerca de los hábitos de tabaquismo, consumo de cafeína y alcohol, práctica de ejercicio físico y escolaridad. Se consideraron como factor de riesgo pro-oxidante el consumo de dos o más cigarrillos al día, dos o más copas de alcohol y 2 o más tazas de bebidas con cafeína al día; también realizar menos de 30 minutos de ejercicio al día. Igualmente se les aplicó un cuestionario sobre estado de salud y polifarmacia con la finalidad de conocer su estado socioeconómico, nivel de escolaridad, así como sus padecimientos y los respectivos tratamientos, en caso haber sido previamente diagnosticadas

En cada cita del seguimiento las pacientes acudieron con ayuno mínimo de 8 horas y se les tomaron muestras sanguíneas entre las 7:00 y 9:00 horas. Las muestras se recolectaron en tubos al vacío que contenían EDTA y heparina como anticoagulantes y en tubos sin ningún aditivo (Becton-Dickinson, México); con las muestras que contenían EDTA se realizó la biometría hemática en un equipo automatizado Sysmex KX-21N, de las muestras sin anticoagulante se extrajo suero, tras centrifugar a 3000 rpm/10 minutos, para medir de los niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, albúmina y HDL-colesterol, con estuches comerciales (Randox Laboratories, Ltd) en el equipo automatizado Selectra Junior, esto, con la finalidad de establecer el diagnóstico de las participantes; también se empleó suero para medir los niveles de estradiol y FSH (hormona foliculo estimulante) mediante radioinmunoanálisis (contador GAMMA) y quimioluminiscencia (Siemens, IMMULITE 2000), respectivamente, para establecer el estado de menopausia. Cuando las cifras de estradiol son menores a 25 pg/mL y las de FSH mayores a 50 U/mL, se considera posmenopausia debida a hipostrogenismo por pérdida de la función ovárica folicular.⁴⁰

Las muestras de sangre total que contenían heparina se usaron para medir los marcadores de estrés oxidativo, tales como, actividad de las enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa. También se calculó la capacidad plasmática antioxidante total y los lipoperóxidos plasmáticos, a través de la medición de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), para ello se centrifugaron las muestras de sangre heparinizada a 3000rpm durante 5 minutos y se separó el plasma.

VI. 7. 1 Mediciones bioquímicas

Las concentraciones de glucosa se midieron con el método de glucosa oxidasa-Trinder, el ácido úrico con el método de uricasa colorimétrico, la albúmina se calculó con la técnica de verde de bromocresol, el colesterol con el método de colesterol oxidasa-Trinder (CHOD-PAP) y los triglicéridos con la técnica de glicerol-fosfato oxidasa-Trinder, mientras que el c-HDL se midió con el método de CHODPAP después de la precipitación de LDL y VLDL con una solución de ácido fosfotúngstico-cloruro de magnesio. Todos los reactivos utilizados fueron de Randox Laboratories, Ltd. Se incluyeron sueros de control con valores normal y alto como control de calidad (Randox Laboratories, Ltd.).⁴⁰

VI. 7. 2 Medición de marcadores de estrés oxidativo

Para la medición de los marcadores de estrés oxidativo, se cuantificaron los niveles de lipoperóxidos, como principal marcador de daño, también se cuantificó la actividad de las enzimas antioxidantes SOD y GPx, así como el estado antioxidante total; considerando los respectivos valores de corte para establecer la presencia de daño oxidativo.²³

VI. 7. 2. 1 Lipoperóxidos plasmáticos

El método empleado para esta medición se basó en el análisis de Jentsch y col.⁴¹ que mide las sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS), en el cual una molécula de malondialdehído (MDA) reacciona con dos moléculas de ácido tiobarbitúrico con la producción de un compuesto color rosa que absorbe a 535 nm. La amplificación de la peroxidación durante el ensayo fue prevenida con la adición de 10 μ L del antioxidante butiril-hidroxitolueno (BHT 2mM).

En el ensayo, 400 μ L de plasma o del estándar de malondialdehído (0.2-4.0 mmol/L) preparado por la hidrólisis de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) se mezclaron con 400 μ L de ácido ortofosfórico 0.2 M (Sigma Chemical Co.) y 50 μ L de butiril-hidroxitolueno 2 mM (Sigma Chemical Co.) en tubos de 12 x 75 mm. Posteriormente se agregaron 50 μ L de reactivo de ácido tiobarbitúrico (0.11 mol/L en 0.1 mol/L NaOH; Fluka, Buchs, Suiza) y se mezcló; enseguida, la reacción se incubó a 90°C durante 45 minutos en baño María. Al cabo del tiempo, los tubos se colocaron en un baño de hielo para detener la reacción. Las sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico se extrajeron con 1,200 μ L de n-butanol (Sigma Chemical Co.). La fase superior fue leída a 535 y 572 nm para corregir la absorción basal, en un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 UV-Vis (Kyoto, Japón). Los equivalentes de malondialdehído (sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico) se calcularon utilizando la diferencia de absorción entre las dos longitudes de onda y la cuantificación se realizó interpolando las absorbancias en la curva de calibración.⁴⁰

Para la curva de calibración se prepararon las siguientes soluciones a partir de la sustancia patrón que es el 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP).

- a) TMP 1mM: se diluyeron 17 μ L de TMP en 100ml de agua destilada (solución madre preparada en función del peso molecular del TMP)
- b) TMP 0.2 mM: se tomó 1ml de TMP 1mM y se añadieron a 4ml de agua bidestilada (se prepara cada vez que se usa).

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

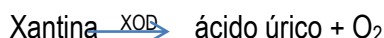
Tubo	TMP (μL)	H ₂ O (μL)	MDA (μmol/L)
1	0	400	0
2	10	390	0.2
3	20	380	0.4
4	40	360	0.8
5	60	340	1.2
6	100	300	2.0
7	140	260	2.8
8	200	200	4.0

A cada tubo se adicionaron 50 μL de BHT 12.6 mM y 400 μL de ácido ortofosfórico 0.2 mol/L consecutivamente, se mezclaron y se agitaron. Posteriormente se les agregaron 50 μL de reactivo de ácido tiobarbitúrico (0.11 mol/L en 0.1 mol/L NaOH; Fluka, Buchs, Suiza) y se mezcló; enseguida, la reacción se incubó a 90°C durante 45 minutos en baño María y se siguió el mismo procedimiento de extracción y lectura que con las muestras de plasma.

VI. 7. 2. 2 Sistema antioxidante

Se realizó la medición de la actividad eritrocitaria de las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), además de la capacidad plasmática antioxidante total, por métodos cinéticos colorimétricos comerciales (Randox Laboratories Ltd.).

Para la medir la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD) se empleó un estuche comercial (Ransod, Randox Laboratories Ltd, UK), cuyo método se basa en el trabajo realizado por Mc Cord y Fridovich,⁴² el cual hace uso de xantina y xantina oxidasa (XOD) para formar radicales superóxido:



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



Se mide la actividad de la SOD por el grado de inhibición de la siguiente reacción:



Para el ensayo se tomaron 500 μL de sangre total heparinizada y se lavaron los eritrocitos con solución salina isotónica, posteriormente al botón de eritrocitos lavados se adicionaron 2 mL de agua bidestilada fría para provocar lisis celular, enseguida se diluyeron con 1.9 mL de tampón fosfato 0.01 mmol/L pH 7.0 (Sigma Chemical Co.). De la dilución se pipetearon 30 μL y fueron colocados en baño María a 37°C, se le

adicionaron 1 mL de sustrato mixto (xantina 0.05 mmol/L, I.N.T. 0.025 mmol/L) y 150 μ L de xantina oxidasa (0.94 mmol/L), ambos previamente colocados en el baño a 37°C, se mezcló y se disparó el cronómetro para registrar la absorbancia A1 tras 30 segundos de la reacción y se leyó la absorbancia final A2 transcurridos 3 minutos más, a 505 nm; se calculó la diferencia de las absorbancias así como el delta por minuto. Se empleó un blanco de reacción, para lo cual se pipetearon 30 μ L de agua destilada y se siguió el mismo procedimiento que con los 30 μ L pipeteados a partir de la dilución con tampón fosfato. Para calcular el porcentaje de inhibición de la enzima se empleó el siguiente cálculo:

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

Luego, para obtener la actividad de la SOD en U/mL se extrapolaron los porcentajes de inhibición en la siguiente ecuación de la recta de calibración:

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

Finalmente para el cálculo de las unidades de SOD por gramo de hemoglobina se realizó la siguiente operación matemática:

$$\frac{U \text{ SOD} / \text{mL}}{g \text{ Hb} / \text{mL}} = U \text{ SOD} / g \text{ Hb}$$

En la medición de la actividad enzimática de la glutatión peroxidasa (GPx), se empleó el método basado en el trabajo de Plagia y Valentine⁴³ así como reactivos del estuche comercial Ransel, (Randox Laboratories Ltd). La GPx cataliza la oxidación del glutatión (GSH) por el hidroperóxido de cumeno.



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



Para la prueba se diluyeron 50 μ L de sangre total heparinizada en 1 mL de solución diluyente (Randox Laboratories Ltd) y se incubó por 5 minutos, enseguida se adicionó 1 mL de reactivo de Drabkin a doble concentración (Sigma Chemical Co.), posteriormente se pipetearon 20 μ L de la dilución y se colocaron en baño María a 37°C, se agregó 1 mL del reactivo de trabajo (glutatión 4 mmol/L, glutatión reductasa \geq 0.5 U/L y NADPH 0.34 mmol/L), previamente colocado en el baño a 37°C, luego se adicionaron 40 μ L del reactivo de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18 mmol/L) bien agitado, se mezcló y simultáneamente se inició el cronómetro. Se registró la absorbancia A1 trascurrido 1 minuto, la A2 tras 2 minutos y la A3 después de 3 minutos del inicio de la reacción, a una longitud de onda de 340 nm. Para el blanco de reacción se pipetearon 20 μ L de agua destilada y se siguió el mismo procedimiento que con los 20 μ L de la dilución con muestras de pacientes. Se calcularon los deltas de absorbancia ($\Delta = A1 - A3$) y se procedió a calcular la actividad de la enzima mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Actividad GPx U/L} = (\Delta\text{muestra} - \Delta\text{blanco}) * 8412 \text{ U/L} * 41$$

En cuanto a la medición de la capacidad plasmática antioxidante total, se hizo uso de un estuche comercial (Total antioxidant status, Randox Laboratories Ltd).⁴⁴ Se trata de una prueba donde se combinan peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'-azido-di etilbenzotiazolinsulfonato), que resultan en la formación de radical catión ABTS⁺. Dicho radical presenta una coloración verde azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produce la supresión de esta coloración, siendo ésta proporcional a la concentración de antioxidantes.

Para la determinación se pipetearon 20 µL de plasma, 20 µL de agua destilada para ser usada como blanco y 20 µL de estándar (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromá- ácido carboxílico, concentración indicada en el estuche), en 3 tubos diferentes y se colocaron en baño María a 37°C, se adicionó a cada tubo 1 mL de cromógeno (metamioglobina 6.1 mmol/L, ABTS 610 mmol/L), se mezcló y se pasó a la celda para registrar la absorbancia A1 a 600 nm; posteriormente se adicionaron 200 µL de sustrato (peróxido de hidrógeno 250 mmol/L), se disparó el cronómetro y se mezcló para luego leer la absorbancia A2 transcurridos exactamente 3 minutos. Se calcularon los deltas de las absorbancia (A2-A1) y también se hizo el cálculo del factor empleando la siguiente ecuación:

$$\text{Factor} = \frac{\text{concentración del estándar}}{(\text{delta del blanco} - \text{delta del estándar})}$$

Por último se calculó la concentración de antioxidantes en mmol/L con la siguiente ecuación:

$$\text{Aox mmol/L} = \text{Factor} + (\Delta\text{blanco} - \Delta\text{muestra})$$

La cinética de todas las reacciones se midió con un espectrofotómetro Shimadzu UV-1601 UV-Vis.

Finalmente se calculó la brecha antioxidante o GAP, esta se define como los antioxidantes diferentes de albúmina y ácido úrico, no medidos en las técnicas para la determinación de antioxidantes totales. Para ello se emplea la siguiente ecuación¹⁹:

$$\text{GAP} = [\text{AT} - [\text{albúmina} (\mu\text{mol/L}) + \text{ácido úrico} (\mu\text{mol/L})]$$

VI. 7. 3 Medición del insomnio

Para evaluar la presencia de insomnio en las participantes, se aplicó la escala Atenas de insomnio (*Athens Insomnia Scale* [AIS]: Soldatos, Dikeos & Paparri-Gopoulos, 2002)⁴⁵. Dicha escala se fundamenta en los criterios diagnósticos para insomnio no orgánico de la Clasificación Internacional de las Enfermedades, diseñada para cuantificar la dificultad del dormir. Consta de ocho reactivos, los primeros cuatro abordan el dormir cuantitativamente, el quinto reactivo la calidad del dormir y los últimos tres reactivos evalúan el impacto diurno. Cuando el puntaje obtenido es mayor o igual a 8 se considera que existe insomnio y cuando el puntaje es menor entonces no hay insomnio presente.

VI. 8 Análisis estadístico

Se calcularon la media y desviación estándar para las variables cuantitativas (medidas antropométricas, de QS y BH), puntuación de la escala Atenas de insomnio así como de los marcadores de estrés oxidativo, tanto al inicio del estudio como después de tres y seis meses, también se calcularon frecuencias y proporciones (porcentajes) de los factores pro-oxidantes. Para la comparación de los valores de los biomarcadores al inicio vs después de tres y seis meses del tratamiento se utilizó la prueba *t* pareada así como las pruebas de McNemar y χ^2 para observar cambios cualitativamente. Se realizó un análisis multivariado con la finalidad de determinar la asociación entre las variables empleando un intervalo de confianza del 95%. También se hizo un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas para observar la variación de los marcadores de estrés oxidativo a lo largo de 6 meses de seguimiento, estratificando la población de estudio según el grupo asignado (tratamiento o placebo) y la presencia o ausencia de insomnio. Se consideró una prueba estadísticamente significativa aquella que presentaba un valor de $p < 0.05$. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del paquete estadístico SPSS versión 15.0.

VII. Resultados

VII. 1 Características de los grupos de estudio.

En el cuadro 3 se observan los valores de la edad, concentraciones de hormonas, parámetros hematológicos y bioquímicos, medidas antropométricas, tensiones arteriales sistólica y diastólica, así como las proporciones de los factores pro-oxidantes e insomnio en ambos grupos de estudio al inicio.

Cuadro 3 Descripción de las poblaciones de estudio. Media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias (%) para las cualitativas

Variable	Tratamiento (n=30)	Placebo (n=30)
Edad (años)	52.2 ± 3.5	53.2 ± 3.2
Estradiol (pg/mL)	8.8 ± 8.0	10.7 ± 7.3
FSH (U/mL)	50.4 ± 23.4	50.5 ± 23.4
Hemoglobina (g/dL)	14.0 ± 1.8	14.3 ± 1.6
Hematocrito (%)	43 ± 4	44 ± 4
Eritrocitos (x10 ⁶ cel/mm ³)	4.8 ± 0.5	4.9 ± 4.5
Leucocitos (cel/mm ³)	6143 ± 1470	6465 ± 1735
CMHG (%)	32.5 ± 1.9	32.5 ± 1.8
Glucosa (mg/dL)	122 ± 64	115 ± 39
Ácido úrico (mg/dL)	4.7 ± 1.6	4.6 ± 1.1
Colesterol (mg/dL)	225 ± 55	197 ± 26
Triglicéridos (md/dL)	221 ± 87	162 ± 54
Colesterol-HDL (mg/dL)	49 ± 12	50 ± 9
Colesterol-LDL (mg/dL)	132 ± 45	117 ± 21
Albúmina (g/dL)	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.5
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29.77 ± 4.56	30.77 ± 5.18
Circunferencia de cintura (cm)	97.2 ± 10.1	100.6 ± 12.2
Tensión arterial sistólica (mmHg)	136 ± 19	135 ± 23
Tensión arterial distólica (mmHg)	86 ± 10	87 ± 12
Tabaquismo (≥ 2 cigarros/día)	3 (11%)	1 (4%)
Ingestión de alcohol (≥ 2 copas/día)	2 (7%)	1 (4%)
Ingestión de cafeína (≥ 2 tazas/día)	12 (43%)	10 (40%)
Sedentarismo (≤ 30 min/día)	20 (71%)	18 (72%)
Insomnio	18 (60%)	18 (69%)

FSH= Hormona folículo estimulante, CMHG= Concentración media de hemoglobina globular.

VII. 2 Marcadores de estrés oxidativo en los dos grupos de estudio al inicio del seguimiento.

Al evaluar los marcadores del estrés oxidativo, únicamente se observó diferencia en los niveles de la actividad de la superóxido dismutasa, dichos valores son menores en el grupo asignado a placebo (1.21 ± 0.13 U/gHb) comparándolo contra los valores encontrados en el grupo de tratamiento (1.29 ± 0.20 U/gHb) tal como se muestra en el cuadro 4, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 4 Marcadores de estrés oxidativo en los grupos de estudio antes del seguimiento.

Variable	Tratamiento (n=30)	Placebo (n=30)
Lipoperóxidos ($\mu\text{mol/L}$)	0.323 ± 0.06	0.338 ± 0.07
Superóxido dismutasa (U/gHb)	1.29 ± 0.20	$1.21 \pm 0.13^*$
Glutación peroxidasa (U/gHb)	56.78 ± 18.93	51.88 ± 15.47
Capacidad sérica antioxidante total ($\mu\text{mol/L}$)	1036 ± 281	1168 ± 240
Brecha antioxidante ($\mu\text{mol/L}$)	756 ± 317	892 ± 230
Razón SOD/GPx	0.025 ± 0.007	0.025 ± 0.008

Prueba t de Student * $p < 0.05$

VII. 3 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo.

De acuerdo con los resultados obtenidos se observó una disminución de los niveles de lipoperóxidos en el grupo asignado al tratamiento después de tres meses del seguimiento, así también se observa que los niveles de dicho marcador continúan disminuyendo transcurridos 6 meses (cuadro 5).

Cuadro 5 Media y desviación estándar de los marcadores de estrés oxidativo pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.

Marcador	Tratamiento			Placebo		
	Basal (n=30)	3 meses (n=27)	6 meses (n=25)	Basal (n=30)	3 meses (n=25)	6 meses (n=23)
LPO ($\mu\text{mol/L}$)	0.323 \pm 0.06	0.278 \pm 0.06*	0.257 \pm 0.04†	0.338 \pm 0.07	0.311 \pm 0.08	0.313 \pm 0.06
SOD (U/gHb)	1.29 \pm 0.20	1.25 \pm 0.11	1.23 \pm 0.08	1.21 \pm 0.13	1.17 \pm 0.11‡	1.23 \pm 0.13
GPx (U/gHb)	56.8 \pm 18.9	54.2 \pm 15.9	59.1 \pm 13.4	51.9 \pm 15.5	57.6 \pm 11.4	57.6 \pm 14.2
AOx ($\mu\text{mol/L}$)	1036 \pm 281	1105 \pm 196	1111 \pm 177	1168 \pm 240	1099 \pm 162	1076 \pm 206
GAP ($\mu\text{mol/L}$)	756 \pm 317	881 \pm 182	849 \pm 150	892 \pm 230	850 \pm 140	783 \pm 197
Razón SOD/GPx	0.025 \pm 0.007	0.025 \pm 0.007	0.022 \pm 0.006	0.025 \pm 0.008	0.021 \pm 0.005‡	0.022 \pm 0.005

LPO= lipoperóxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutatión peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante. Prueba t pareada *p< 0.0001 (basal vs 3 meses, tratamiento), †p = 0.001 (basal vs 6 meses, tratamiento) , ‡p< 0.05 (basal vs 3 meses, placebo)

En el cuadro 5 también se aprecia disminución en la actividad de la SOD expresada en U/gHb en el grupo de placebo tras 3 meses de seguimiento, sin embargo a los 6 meses la actividad de la enzima se aprecia incluso más elevada que al inicio del estudio. Dicho cambio repercute sobre la razón SOD/GPx, puesto que se observa disminución significativa a los 3 meses (p< 0.05) pero un ligero aumento después de seis meses.

Los lipoperóxidos se han considerado el marcador más importante para indicar el daño causado por estrés oxidativo, por tanto, las diferencias encontradas indican una clara disminución del estrés oxidativo en el grupo de tratamiento durante los seis meses de seguimiento (figura 6); lo que no ocurre con el grupo de placebo, ya que aun cuando aparentemente presenta una ligera disminución de lipoperóxidos transcurridos tres meses al cabo de seis meses los niveles aumentan, tal como se aprecia en la figura 6.

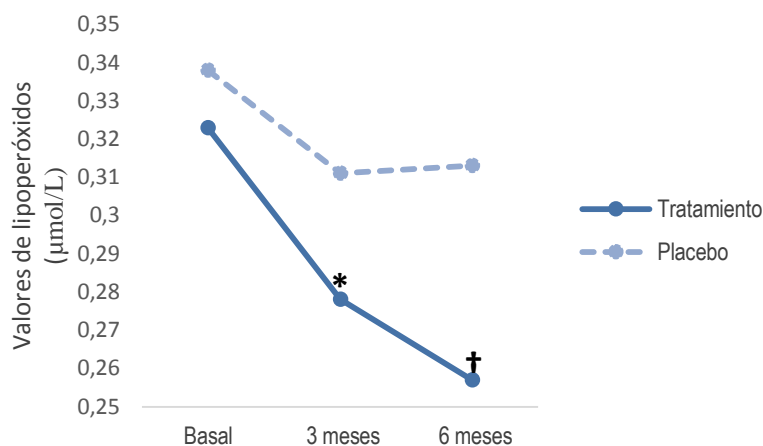


Figura 6 Valores de lipoperóxidos en ambos grupos de estudio, pre y pos-intervención. Media \pm desviación estándar. Prueba t pareada * $p < 0.0001$ (basal vs 3 meses, tratamiento) † $p = 0.001$ (basal vs 6 meses tratamiento).

En cuanto a la proporción de mujeres con lipoperóxidos altos, es decir aquellas cuyo valor se encontró por encima del punto de corte ($\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$), se observó una notable disminución transcurridos tres meses y continuó disminuyendo después de seis meses en el grupo de tratamiento ya que se pasó de un 50% de mujeres con lipoperóxidos elevados a un 23% a los tres meses y posteriormente, después de seis meses, la proporción disminuyó hasta llegar al 10% para este primer grupo de estudio ($p < 0.05$). Mientras tanto en el grupo asignado a placebo que al inicio estaba conformada por un 58% de mujeres con lipoperóxidos elevados, se observó una disminución de dicha proporción al 35% después de tres meses de seguimiento, sin embargo una vez finalizados los 6 meses del estudio la proporción se elevó hasta un 50% (cuadro 6). También se apreció una disminución en la proporción de mujeres cuyos valores de GAP (brecha antioxidante) se encontraban disminuídos en el grupo de tratamiento al término de seis meses.

Cuadro 6 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo en ambos grupos de estudio, pos-intervención.

Marcador de estrés oxidativo	Tratamiento			Placebo (n=30)		
	Basal (n=30)	3 meses (n=27)	6 meses (n=25)	Basal (n=30)	3 meses (n=25)	6 meses (n=23)
LPO ($\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$)	15 (50%)	7 (23%)*	3 (10%)*	15 (58%)	9 (35%)	13 (50%)
SOD ($\leq 1.20 \text{ U/gHb}$)	7 (23%)	8 (27%)	8 (27%)	12 (46%)	17 (65%)	14 (54%)
GPx ($\leq 50.1 \text{ U/gHb}$)	15 (50%)	14 (47%)	9 (30%)	12 (46%)	10 (38%)	6 (23%)
AOx ($< 1030 \mu\text{mol/L}$)	13 (43%)	11 (37%)	9 (30%)	7 (27%)	11 (42%)	7 (27%)
GAP ($\leq 696 \mu\text{mol/L}$)	10 (33%)	5 (17%)	3 (10%)*	4 (15%)	5 (19%)	5 (19%)
Razón SOD/GPx (≥ 0.023)	14 (47%)	11 (37%)	7 (23%)	9 (35%)	4 (15%)	4 (15%)

*Prueba de Mc Nemar $p < 0.05$; (basal vs 3 meses, tratamiento), (basal vs 6 meses, tratamiento).

Los cambios ocurridos en la proporción de mujeres con lipoperóxidos elevados, para los dos grupos de estudio durante los seis meses de seguimiento, tienen un comportamiento similar al observado en los valores de dicho marcador, tal como se aprecia gráficamente en la figura 7.

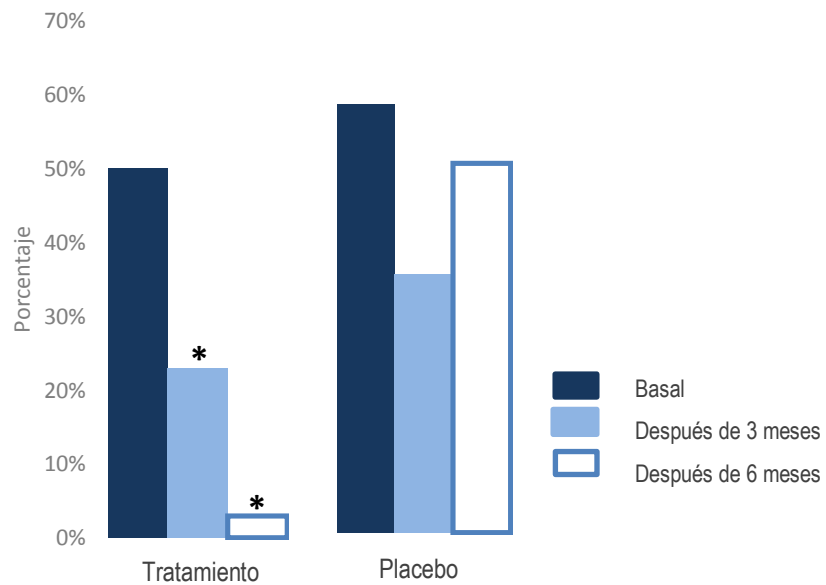


Figura 7 Proporción de mujeres con lipoperóxidos elevados pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.
*Prueba de McNemar $p < 0.05$

VII. 4 Efecto de la terapia estrogénica sobre el insomnio.

La figura 8 muestra el efecto que la terapia estrogénica tuvo sobre el insomnio. La proporción de mujeres con insomnio en el grupo de tratamiento superaba el 50% al inicio del estudio y después de tres meses la proporción disminuyó a menos del 30%, manteniéndose hasta los 6 meses. En el grupo placebo la presencia de insomnio fue un poco mayor al 60% al inicio y aunque se presentó una disminución de dicha proporción a los tres meses, transcurridos seis meses, la proporción de mujeres con insomnio aumentó nuevamente.

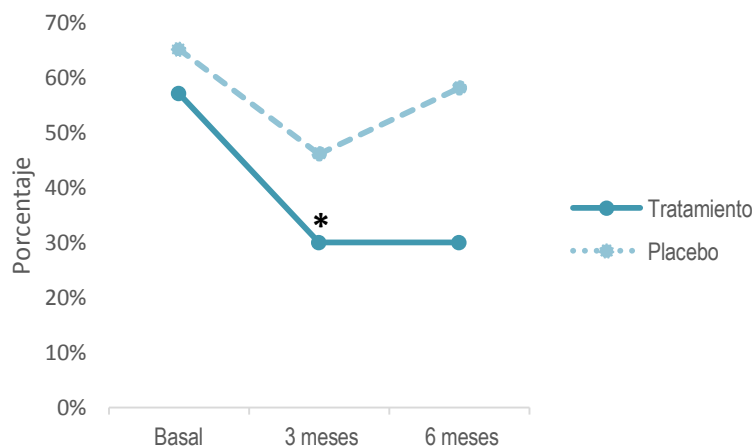


Figura 8 Proporción de mujeres con insomnio pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.
Prueba de McNemar $p < 0.05$

VII. 5 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo y el insomnio en los dos grupos de estudio.

Se estratificó la población de estudio en cuatro secciones según el grupo al que fueron asignadas y la presencia o ausencia de insomnio, quedando de la siguiente manera: terapia con insomnio, terapia sin insomnio, placebo con insomnio y placebo sin insomnio. De acuerdo con ello, se observó disminución de los niveles lipoperóxidos en el grupo de tratamiento con insomnio ($p < 0.01$); por su parte, el grupo de tratamiento sin insomnio también mostró disminución en los lipoperóxidos durante los seis meses del seguimiento aunque tales cambios no fueron significativos para éste segundo grupo. Mientras tanto en los grupos de placebo con insomnio y placebo sin insomnio los niveles de lipoperóxidos descendieron al tercer mes de seguimiento pero al sexto mes los niveles aumentan en ambos grupos (cuadro 7).

En la figura 9 se aprecian los cambios que se presentaron en los lipoperóxidos durante los seis meses de estudio en los cuatro grupos resultantes.

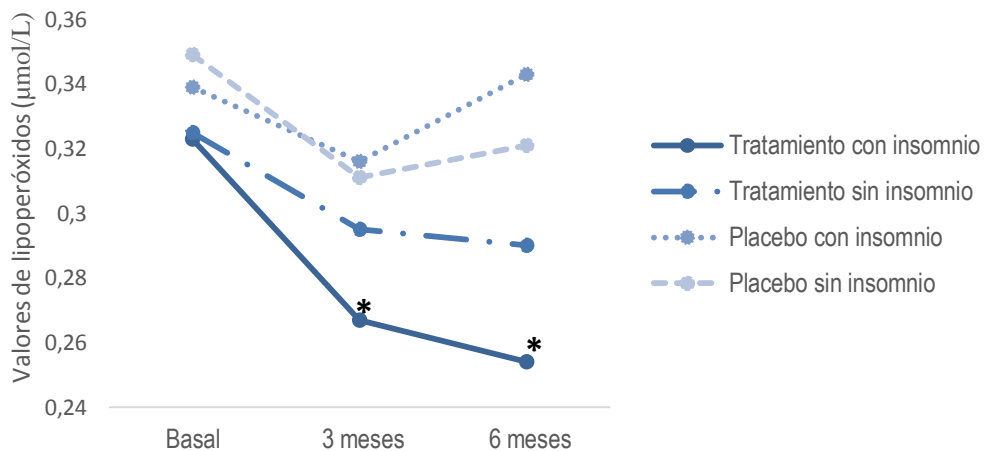


Figura 9 Valores de lipoperóxidos pre y pos-intervención en los grupos de estudio estratificados como: tratamiento con insomnio, tratamiento sin insomnio, placebo con insomnio y placebo sin insomnio. *Prueba de Wilcoxon (basal vs 3 meses; basal vs 6 meses) $p < 0.01$.

Cuadro 7 Media y desviación estándar de los marcadores de estrés oxidativo pre y pos-intervención, en los grupos de estudio estratificados como: tratamiento con insomnio, tratamiento sin insomnio, placebo con insomnio y placebo sin insomnio.

Marcador	Tratamiento con insomnio (n=18)			Tratamiento sin insomnio (n=12)			Placebo con insomnio (n=16)			Placebo sin insomnio (n=14)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
LPO ($\mu\text{mol/L}$)	0.323 \pm 0.1	0.267 \pm 0.07	0.254 \pm 0.05*	0.325 \pm 0.05	0.295 \pm 0.05	0.290 \pm 0.03	0.339 \pm 0.07	0.316 \pm 0.08	0.343 \pm 0.06	0.349 \pm 0.06	0.311 \pm 0.06	0.322 \pm 0.03
SOD (U/gHb)	1.34 \pm 0.24	1.25 \pm 0.10	1.25 \pm 0.07	1.22 \pm 0.08	1.26 \pm 0.09	1.21 \pm 0.10	1.21 \pm 0.15	1.17 \pm 0.12	1.19 \pm 0.13	1.19 \pm 0.07	1.14 \pm 0.08	1.17 \pm 0.03
GPx (U/gHb)	63.7 \pm 20.2	54.4 \pm 17.9	59.5 \pm 14.7	49.5 \pm 17.1	52.4 \pm 17.2	61.0 \pm 9.2	52.7 \pm 15.3	59.1 \pm 14.1	56.9 \pm 14.3	49.3 \pm 18.4	50.4 \pm 3.9	63.7 \pm 6.1
AOx ($\mu\text{mol/L}$)	1054 \pm 314	1103 \pm 196	1118 \pm 135	988 \pm 232	1071 \pm 251	1080 \pm 242	1217 \pm 273	1089 \pm 190	1082 \pm 212	901 \pm 88	1027 \pm 127	1123 \pm 192
GAP ($\mu\text{mol/L}$)	785 \pm 334	871 \pm 185	841 \pm 118	673 \pm 305	860 \pm 233	854 \pm 202	945 \pm 247	825 \pm 132	767 \pm 220	609 \pm 80	742 \pm 144	814 \pm 137
Razón SOD/GP	0.023 \pm	0.025 \pm	0.022 \pm	0.025 \pm	0.026 \pm	0.020 \pm	0.027 \pm	0.021 \pm	0.023 \pm	0.028 \pm	0.004 \pm	0.029 \pm
	0.08	0.007	0.006	0.007	0.009	0.005	0.005	0.007	0.006	0.007	0.003	0.002

LPO= lipoperoxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutatión peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante. Prueba ANOVA de medidas repetidas con prueba de Tukey como post hoc, tratamiento con insomnio vs placebo con insomnio *p< 0.01

Considerando a los lipoperóxidos como el principal marcador de estrés oxidativo, es posible observar los cambios en el estrés oxidativo y el insomnio tanto en el grupo asignado a tratamiento como en el grupo asignado a placebo, durante los 6 meses del seguimiento. En un inicio la proporción de mujeres con lipoperóxidos normales y sin insomnio no rebasaba el 10%, sin embargo al cabo de tres meses esta proporción aumentó y continuó aumentando hasta el término de 6 meses en el grupo asignado a tratamiento; al mismo tiempo la proporción de mujeres con lipoperóxidos elevados e insomnio, que en un inicio era de casi 20%, disminuyó al transcurrir tres meses y se mantuvo por debajo del 10% al término del seguimiento. Por otro lado en el grupo asignado a placebo la proporción de mujeres con lipoperóxidos normales y sin insomnio aumentó al tercer mes del estudio pero al sexto mes disminuyó, en tanto la proporción con lipoperóxidos elevados e insomnio disminuyó al término de tres meses pero aumentó al final del estudio (figura 10).

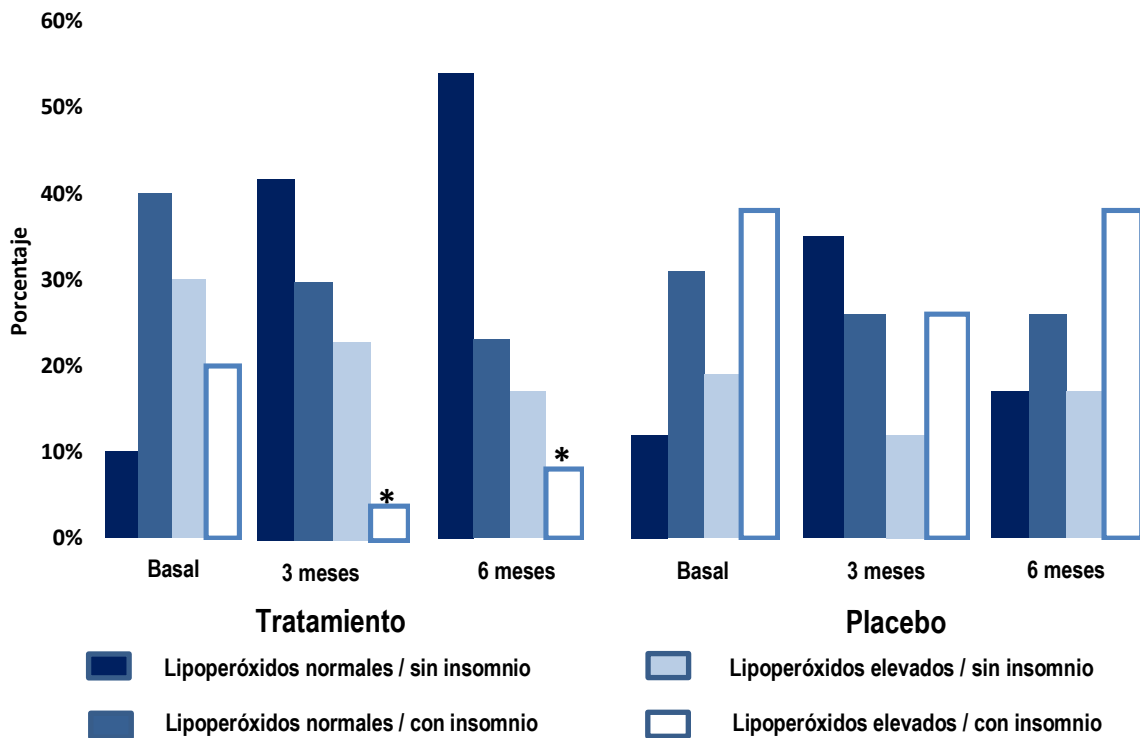


Figura 10 Proporción de mujeres en ambos grupos de estudio estratificadas por concentraciones de lipoperóxidos e insomnio, pre y pos-intervención. * Prueba de McNemar $p < 0.05$

VII. 6 Efecto de la terapia estrogénica sobre el síndrome metabólico

En la figura 11 se aprecian los cambios presentados en el síndrome metabólico en ambos grupos de estudio. En el grupo de tratamiento la proporción de mujeres con síndrome metabólico disminuyó después de tres meses de seguimiento y se mantuvo así hasta el final del estudio. En el grupo placebo también se presentó una disminución en la proporción de mujeres con síndrome metabólico después de tres meses, sin embargo, al término del estudio la proporción aumentó.

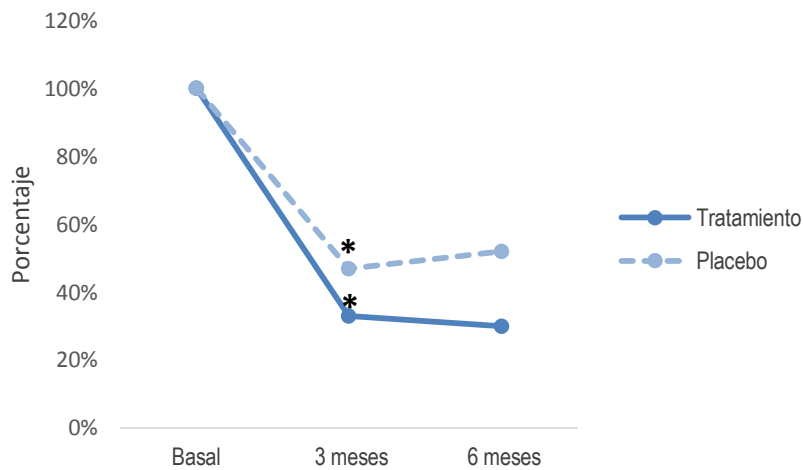


Figura 11. Proporción de mujeres con síndrome metabólico pre y pos-intervención, en ambos grupos de estudio.
* Prueba de McNemar $p < 0.05$

VIII. Discusión

En la posmenopausia ocurren cambios hormonales que provocan un reajuste en el organismo ya que se queda completamente desprovisto de estrógenos. Las consecuencias de este hecho se reflejan en cambios físicos y metabólicos que producen alteraciones en el peso corporal, la sensibilidad a la insulina y la función vascular, lo que a su vez, origina la aparición de hipertensión, dislipidemias, diabetes y síndrome metabólico, además de toda la sintomatología vasomotora y psicológica.¹⁸ Como ya se ha mencionado anteriormente la prevalencia de SM en mujeres mexicanas entre 50 y 55 años fue del 31% en 2012¹⁰, lo que resulta de gran importancia debido a que en la última década ésta cifra ha ido en aumento y se estima que la mitad de todas las ECV en la mujer pueden estar relacionadas con SM.⁴⁶

Por otro lado existen datos que muestran niveles más elevados de estrés oxidativo (EO) en mujeres posmenopáusicas en comparación con las premenopáusicas.³⁰ En cuanto al insomnio se sabe que los síntomas vasomotores que se presentan en mujeres posmenopáusicas son en gran parte causantes de las alteraciones del sueño, también se sabe que la falta de sueño provoca aumento en los niveles de EO y tanto el insomnio como el EO se han vinculado a la aparición del SM.^{34,37}

Considerando los antecedentes surgió la necesidad de realizar esta investigación. Para ello fue necesario determinar el estado de salud de todas las participantes previo a la intervención con estrógenos; las medidas antropométricas y los parámetros bioquímicos no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio.

Los niveles de lipoperoxidos (LPO) que se han considerado el principal marcador de EO no son estadísticamente diferentes en los dos grupos, asimismo la actividad de la GPx, la capacidad sérica antioxidante total y la brecha antioxidante no mostraron diferencias significativas, por tanto se puede decir que los dos grupos de estudio fueron similares previo al seguimiento, lo cual resultó conveniente para realizar las correspondientes comparaciones entre estos dos grupos a lo largo del mismo.

VIII. 1 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo.

Desde hace varios años se ha probado la eficacia de la terapia estrogénica acompañada de progestágenos para disminuir los síntomas vasomotores propios de la posmenopausia, también se sabe que producen efectos benéficos sobre los síntomas vaginales, la densidad ósea y la piel, aunque sus efectos sobre el estrés oxidativo se siguen estudiando.¹⁹

Las diferencias entre los dos grupos comenzaron a evidenciarse a partir del tercer mes de seguimiento, manteniéndose e incluso aumentando al término del mismo. La primer y más notable diferencia ocurrió en los niveles de lipoperóxidos. Puesto que la peroxidación lipídica ha sido el proceso inducido por RL más estudiado, dicho marcador se ha considerado el más importante para determinar el daño causado por estrés oxidativo.⁴⁷ Inicialmente en ambos grupos de estudio los LPO mostraban valores superiores al punto de corte, indicando la presencia de daño a causa de estrés oxidativo, lo que coincide con otros estudios que demuestran niveles aumentados de dicho marcador en mujeres posmenopáusicas comparadas con las premenopáusicas.²⁷⁻²⁸

Durante el estudio se observó que en el grupo de tratamiento los niveles de LPO disminuyeron significativamente al cabo de tres meses y continuaron haciéndolo incluso después de seis meses. En cuanto al grupo asignado a placebo, después de tres meses se presentó disminución de la lipoperoxidación pero tal diferencia no fue significativa, además al término de seis meses los niveles de LPO se elevaron casi hasta alcanzar los valores iniciales. Partiendo entonces del hecho de que en un inicio la proporción de mujeres que presentaban daño oxidativo era superior al 50% en ambos grupos y tras el estudio disminuyó considerablemente en el grupo de tratamiento, los resultados sugieren que la privación de estrógenos al organismo produce aumento del EO y que una vez que se proporciona la terapia estrogénica éste comienza a disminuir, tal como se ha observado en otras investigaciones.^{26,40}

Además cabe señalar que en otros estudios se ha dilucidado que los estrógenos intervienen en varias etapas de la peroxidación lipídica, lo cual explica que los niveles de LPO disminuyan significativamente tras la administración de estrógenos al organismo;¹⁸ de igual manera se ha demostrado que los estrógenos modulan ciertos procesos oxidativos y antioxidativos, provocando disminución en la producción de RL, al mismo tiempo que participan como moléculas antioxidantes en sí, logrando disminuir los niveles de estrés oxidativo tal como se ha observado en el presente estudio.

El hecho de que durante los seis meses del seguimiento los niveles de LPO disminuyeron en el grupo de tratamiento confirma el efecto benéfico de la terapia estrogénica sobre el EO, lo cual no sucede con el grupo placebo puesto que en dicho grupo se ha observado un fenómeno de aparente disminución del estrés oxidativo, seguido de un apreciable aumento a los seis meses del estudio, indicando que el daño oxidativo comienza a reaparecer después de seis meses. Esto puede causar confusión e incluso propiciar que se dude acerca de la eficacia de la terapia estrogénica en lo que respecta a las mejoras observadas en el grupo de tratamiento, sin embargo la disminución observada en el grupo placebo se le adjudica al ya conocido “efecto placebo” que se refiere al beneficio que resulta de un tratamiento simulado o de una experiencia de recibir cuidados médicos.

En la actualidad en muchos ensayos clínicos se ha recurrido al uso de placebos debido a los efectos que producen en el paciente. Gracias a la información con que se cuenta hasta ahora se sabe que el efecto placebo es un fenómeno psico-biológico atribuible al contexto en que se realiza el tratamiento y que la forma en que envuelve al paciente abarca tanto factores individuales como las interacciones entre el paciente, el clínico y el ambiente; afectando la psique, cuerpo y comportamiento del paciente tratado. En este sentido se ha observado la aparente mejoría en las pacientes del grupo placebo, misma que desaparece a los seis meses puesto que la expectativa con respecto al tratamiento ha desaparecido. La expectativa de todas las mujeres del estudio era la mejoría de sus síntomas y al tomar un medicamento indicado para ello, así como su actitud y compromiso con el tratamiento influyeron de forma positiva en la peroxidación lipídica. Podría pensarse que el efecto placebo se presenta únicamente a nivel psicológico por la acción de las endorfinas, sin embargo se ha demostrado que puede ser capaz de modificar en el paciente procesos fisiológicos no conscientes como la secreción hormonal o la respuesta inmune,⁴⁸⁻⁴⁹ y en este caso los niveles de lipoperóxidos.

Respecto a la actividad de la SOD se observó que era menor en el grupo placebo comparada con el grupo de tratamiento al inicio del estudio, después de tres meses de seguimiento disminuyó significativamente en el mismo grupo afectando también a la razón SOD/GPx. A pesar de que la diferencia entre las dos mediciones sugiere que el efecto benéfico sobre el estrés oxidativo es mayor en las pacientes que pertenecen al grupo placebo, los niveles de LPO no mostraron cambios estadísticamente significativos y al igual que estos últimos la actividad de la SOD aumentó a los seis meses de seguimiento incluso por encima del valor inicial; lo que indica que el EO aumenta y para evitar el mayor daño posible se incrementa la actividad de la enzima ya que se trata del principal sistema enzimático antioxidante.²⁸

Otro efecto que la terapia con estrógenos tuvo sobre el estrés oxidativo se presentó en la proporción de mujeres con GAP (brecha antioxidante), la cual disminuyó. Al inicio del estudio la proporción de mujeres en esta situación era mayor en el grupo de tratamiento que en el de placebo y después del estudio dicha proporción disminuyó considerablemente en el grupo de tratamiento, en tanto, en el grupo placebo la proporción aumentó al término del estudio. Esto enfatiza la evidencia para demostrar el efecto benéfico que la terapia con estrógenos ejerce sobre el EO ya que en la brecha antioxidante se incluyen todos aquellos antioxidantes diferentes al ácido úrico y albúmina que no son detectadas por las técnicas que miden la capacidad antioxidante total,¹⁹ por lo tanto el hecho de que el GAP solamente se aumentó en el grupo de tratamiento, indica la detección de los estrógenos proporcionados de manera exógena como antioxidantes. También se debe recordar que los estrógenos poseen una estructura química capaz de ceder electrones a los radicales libres para así evitar daño oxidativo a las células, lo cual es evidente en los resultados obtenidos, mismos que concuerdan con otras investigaciones.^{25,27,30,39}

VIII. 2 Efecto de la terapia estrogénica sobre el insomnio.

El sueño es un modulador de la regulación de glucosa, de la liberación de hormonas y de la función cardiovascular; por lo que modificar su duración tiene consecuencias negativas metabólicas y cardiovasculares, además de cognitivas y emocionales.⁵⁰ Las mujeres posmenopáusicas se quejan de insomnio debido principalmente a los síntomas vasomotores que experimentan durante las noches, esto tiene como consecuencia cambios de humor puesto que manifiestan sentirse molestas además de cansadas por la falta de sueño.

Aunque el mecanismo de producción de los síntomas vasomotores, mejor conocidos como bochornos, no está claramente definido, se ha postulado que el cese de la secreción estrogénica produce alteraciones en los neurotransmisores norepinefrina y dopamina, los cuales estimulan la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH); y dada la proximidad entre los centros hipotalámicos de regulación de la temperatura y las neuronas secretoras de la GnRH, se producirá una alteración de los centros hipotalámicos. Además de que los estrógenos afectan la síntesis de neurotransmisores, también afectan el número y sensibilidad de sus receptores, lo cual resulta relevante en el desarrollo de síntomas psicológicos y especialmente en la aparición de trastornos del sueño. El alargamiento en el periodo de latencia y la disminución en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM), junto con la frecuente interrupción del sueño a causa de los síntomas vasomotores, conduce a una menor eficacia del sueño acompañada de fatiga y alteraciones del humor. El tratamiento con estrógenos disminuye la sintomatología vasomotora, causando sensación de bienestar y por consecuencia mejorando la calidad del sueño.⁵¹⁻⁵³

Al inicio del seguimiento la mayor parte de las participantes presentó insomnio, sin embargo después de tres meses comenzaron a notar mejoría en este aspecto.

En ambos grupos de estudio la proporción de mujeres con insomnio comenzó a disminuir después de tres meses, aunque al finalizar el sexto mes, la proporción aumentó en el grupo placebo mientras en el grupo de tratamiento se mantuvo. Esto sugiere que la terapia con estrógenos ejerce un efecto benéfico sobre el insomnio, ya que al igual que sucede con los niveles de lipoperoxidos, en el grupo de tratamiento el efecto se produce y se mantiene mientras que en el grupo placebo únicamente se presenta el efecto a los tres meses y al sexto mes desaparece; con ello es posible afirmar que el efecto en el grupo de tratamiento es producido por los estrógenos administrados durante el estudio y en el grupo que recibió el placebo el efecto se presentó gracias a la expectativa que se tenía acerca del tratamiento como tal.

Se debe considerar que el insomnio es un trastorno del sueño muy común y que su fisiopatología es multifactorial, por tanto, implica no sólo factores cognitivo-conductuales sino también procesos fisiológicos que condicionan la homeostasis del sueño.⁵⁰ Por tanto es de esperarse que el insomnio presente en las pacientes al inicio del estudio no haya desaparecido completamente después del tratamiento con estrógenos, ya que aun cuando ellas relacionan esta situación con los síntomas vasomotores existen otros factores que lo causan y la terapia estrogénica únicamente ayuda en parte a disminuirlo.

VIII. 3 Efecto de la terapia estrogénica sobre el estrés oxidativo y el insomnio

Actualmente se ha correlacionado al insomnio con el estrés oxidativo debido a los efectos que ejerce sobre algunos marcadores de EO.³³ En este estudio se ha observado que la disminución de LPO coincide con la disminución del insomnio, es decir que a menor insomnio menor EO. Para comprender mejor esta relación se estratificó la población de estudio en cuatro secciones según el grupo al que fueron asignadas y la presencia o ausencia de insomnio, quedando de la siguiente manera: terapia con insomnio, terapia sin insomnio, placebo con insomnio y placebo sin insomnio.

En el grupo de tratamiento con insomnio los niveles de lipoperóxidos disminuyeron a partir del tercer mes y al término del estudio los valores obtenidos fueron todavía más bajos, tal diferencia fue estadísticamente significativa al término de seis meses de estudio, sin embargo en el grupo de tratamiento sin insomnio también se presentó disminución de los niveles de LPO aunque la diferencia no fue significativa. Lo anterior sugiere que el efecto de la terapia con estrógenos sobre el EO es más evidente en aquellas pacientes que originalmente padecían insomnio, confirmando que el insomnio aumenta el daño oxidativo y por ende cuando las pacientes aumentan la calidad y horas de sueño, el daño se atenúa y los niveles de LPO se reducen, lo que coincide con otros estudios en los cuales se ha vinculado al insomnio con el estrés oxidativo debido a las alteraciones que sufren los marcadores de EO cuando los sujetos de estudio padecen insomnio.³³

Además en el grupo de tratamiento sin insomnio se aprecia que los niveles de LPO son más bajos en comparación con el grupo de tratamiento con insomnio, lo cual demuestra que la presencia de insomnio repercute directamente sobre el EO y por tal razón la terapia con estrógenos surte un efecto menor en este grupo al compararlo con el efecto encontrado en el grupo con insomnio.

Por su parte tanto en el grupo de placebo con insomnio como en el de placebo sin insomnio se presentó una disminución en los niveles de LPO a los tres meses del estudio, no obstante, al término los niveles de LPO se encontraron nuevamente elevados. A pesar de que se esperaba que los niveles de LPO fueran más elevados en el grupo de placebo con insomnio, los resultados indican que los LPO presentaron valores más altos en el grupo de placebo sin insomnio. Después de tres meses de seguimiento la lipoperoxidación disminuyó en estos dos grupos, aunque las diferencias entre la medición basal y la posterior a tres meses no se consideraron estadísticamente significativas, sin embargo dicha disminución fue más evidente en el grupo que no padecía insomnio; posteriormente al término del estudio, los niveles de LPO estaban nuevamente elevados y en el grupo con insomnio resultaron incluso más elevados que al inicio del estudio.

En un análisis más detallado de los resultados, se estratificó a la población de estudio de acuerdo al grupo al que inicialmente fueron asignadas (tratamiento o placebo) y según sus niveles de LPO así como la presencia o ausencia de insomnio, quedando entonces cuatro proporciones de mujeres para cada grupo de estudio: lipoperóxidos elevados con insomnio, lipoperóxidos elevados sin insomnio, lipoperóxidos normales con insomnio, lipoperóxidos normales sin insomnio.

A lo largo del seguimiento sucedieron cambios en las proporciones para cada grupo de estudio. El más notable ocurrió en la proporción de mujeres con LPO elevados e insomnio, la proporción de mujeres con estas características en un inicio era aproximadamente del 20% en el grupo de tratamiento y de 40% en el grupo placebo, aunque no son equiparables las diferencias encontradas son muy evidentes; dicha proporción disminuyó considerablemente a menos de la mitad del tamaño inicial después de tres meses de seguimiento y se mantuvo hasta el final del estudio en el grupo de tratamiento, en cambio en el grupo asignado a placebo la proporción de mujeres con las mismas características disminuyó a los tres meses para luego aumentar al final del estudio.

Simultáneamente con la disminución observada a los tres meses en estas proporciones, la de mujeres con lipoperóxidos normales y sin insomnio aumentó de un 10% al 40% en el grupo de tratamiento a los tres meses; mientras tanto en el grupo placebo se observó un aumento de dicha proporción de un 15% a un 35%; sin embargo al término del estudio se observó que el aumento de mujeres con lipoperóxidos normales y sin insomnio continuó sólo en el grupo de tratamiento ya que en el grupo de placebo dicha proporción disminuyó casi hasta alcanzar el 15% inicial.

En lo que respecta a la proporción de mujeres con lipoperóxidos elevados sin insomnio se observó una disminución a partir del tercer mes, misma que continuó de la misma manera hasta el término del estudio en el grupo de tratamiento pero en el grupo de placebo disminuyó en el tercer mes y aumentó nuevamente tras seis meses. En cuanto a la proporción de mujeres con lipoperóxidos normales con insomnio, disminuyó progresivamente en el grupo de tratamiento durante los seis meses del estudio mientras en el grupo placebo disminuyó al tercer mes y se mantuvo así hasta que el estudio llegó a su término.

Los resultados encontrados revelan dos puntos muy importantes. El primero es que la terapia con estrógenos repercute positivamente sobre el daño oxidativo independientemente de que se padezca o no insomnio y el segundo demuestra que la ausencia de estrógenos y la presencia de insomnio actúan de forma aditiva para provocar daño oxidativo, incluso se observa que la deficiencia estrogénica provoca insomnio y éste a su vez acentúa aún más el estrés oxidativo, interactuando estos tres elementos de tal forma que sólo se tiende perjudicar aún más la ya complicada situación física, psicológica y metabólica de la mujer posmenopáusica; aunque al parecer tal daño puede frenarse, al menos en parte, tras suministrar estrógenos de forma exógena al organismo.

VIII. 4 Efecto de la terapia estrogénica sobre el síndrome metabólico

Finalmente hemos encontrado una correlación positiva entre la terapia estrogénica y la mejora en las alteraciones metabólicas en la mujer posmenopáusicas. Hasta el momento la relación entre el estado posmenopáusico y la aparición de SM está bien documentada.^{10,11} Si bien es cierto que tras la menopausia se producen alteraciones metabólicas que provocan cambios en lo que respecta a la resistencia a la insulina, el perfil lipídico, la tensión arterial así como la masa grasa del cuerpo, entre otros, también resulta lógico pensar que una vez que se inicia una terapia a base de estrógenos todos esos cambios pudieran revertirse puesto que la principal causa de su aparición es la deficiencia estrogénica, sin embargo esto no es así, e incluso el empleo de la terapia hormonal en mujeres con síndrome metabólico es un tema controvertido, razón por la cual se ha realizado esta investigación.^{8-10,13}

Al analizar el efecto de la terapia estrogénica sobre el síndrome metabólico, hemos encontrado cambios importantes. Así en el grupo asignado al tratamiento, la proporción disminuyó desde el 100% inicial al 30%, en tanto en el grupo placebo se observó una disminución del 50%, en ambos casos durante los primeros tres meses. Respecto al grupo de tratamiento, la cifra continuó disminuyendo a los seis meses, mientras que en el grupo con placebo la proporción con SM comenzó a aumentar. En este sentido, nuestros hallazgos sugieren que la terapia con estrógenos impacta de forma benéfica sobre el síndrome metabólico.

Para comprender mejor la manera en que el uso de la terapia a base de estrógenos afecta al SM es necesario, primero, recordar que el perfil lipídico es el más afectado por la deficiencia estrogénica. Bajo este contexto se sabe que las alteraciones de los lípidos provocan mayor liberación de ácidos grasos y éstos a su vez estimulan la producción de adipocitos, mismos que se acumulan dando origen a la obesidad abdominal. Como consecuencia hay mayor gasto cardíaco y por lo tanto aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, asimismo se induce más a la auto-oxidación de la glucosa y con ello a la producción de RL, dando como resultado un incremento en el daño oxidativo además del daño al endotelio y finalmente alteraciones en la tensión arterial.^{13-15,45-47}

Si consideramos la forma en que todos los sucesos metabólicos descritos tienen lugar en el organismo de la mujer una vez que se presenta la menopausia, podemos entonces sugerir que tras la administración de estrógenos el perfil lipídico cambia de manera benéfica, impactando sobre los demás componentes del SM, lo cual coincide con otras investigaciones en donde reportan cambios favorables en el perfil de los lípidos tras iniciar terapia hormonal.^{10,11,17, 20, 22, 54.}

Aun cuando se sabe que tras la menopausia se desencadena toda una gama de alteraciones en el organismo, es importante enfatizar en el hecho de que proporcionar estrógenos de manera exógena no puede surtir los mismos efectos que los producidos por el organismo de manera natural durante la etapa reproductiva, por ende no es posible detener o revertir todos los daños de forma total. Además es necesario recordar que cada mujer es diferente y reacciona de una o de otra forma ante una misma situación, en este caso la deficiencia de estrógenos. En algunas mujeres este proceso tiene lugar de forma menos agresiva y

por tanto menos perceptible, para otras es un proceso tortuoso y desesperante. De cualquier manera a pesar de que la terapia estrogénica parezca superar en beneficios a los ya bien documentados riesgos, no es un tratamiento que se pueda generalizar puesto que depende en gran medida de la historia clínica de cada mujer.^{5-7,18-20, 33, 55}

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que el uso de la terapia a base de estrógenos produce ciertos beneficios sobre el insomnio y el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico, sin embargo no se debe recurrir a dicha terapia como tratamiento de primera elección para prevenir o tratar enfermedades cardiovasculares, insomnio o síndrome metabólico; tampoco debe recurrirse a ella para prevenir enfermedades asociadas al estrés oxidativo, aun cuando se tenga bien documentada la relación existente entre algunos padecimientos y el aumento de EO. Lo más importante es evaluar el estado de cada paciente considerando sus antecedentes, sintomatología así como sus deseos y necesidades en cuanto al tipo de tratamiento, para de esta manera elegir la opción más adecuada, basándose en la evidencia recabada hasta el momento.⁵⁵⁻⁵⁷

En México la esperanza de vida para la mujer ha aumentado año tras año, en 2005 se estimaba que en promedio una mujer viviría 79 años y para 2035 se cree que un tercio de la población femenina estará viviendo la etapa posmenopáusica.⁴ Con ello se ha prolongado la duración de dicha etapa así como toda la sintomatología y el impacto que ésta genera sobre la calidad de vida de la mujer; por esta razón es necesario enfocarse en tomar las medidas necesarias para evitar las complicaciones que surgen a partir de la deficiencia estrogénica, entre las que se encuentran: enfermedad cardiovascular, dislipidemias, hipertensión arterial, síndrome metabólico, depresión, e insomnio, por citar algunas.^{5,7,9}

La terapia con estrógenos y progestágenos parece ser una buena alternativa para tratar los síntomas y contribuir a disminuir las complicaciones que aparecen tras la menopausia, aunque también es necesario que las mujeres que atraviesan por esta etapa adopten estilos de vida más saludables; de esta manera la combinación de una alimentación balanceada, ejercicio físico y terapia estrogénica podría actuar de forma aditiva para mejorar el estado físico, metabólico y psicológico de la mujer posmenopáusica, más aún en aquellas que padecen síndrome metabólico; no sin antes valorar los riesgos y beneficios de su empleo para cada paciente.

IX. Conclusiones

En la presente investigación, transcurridos seis meses de tratamiento, se han encontrado resultados a partir de los cuales se puede concluir lo siguiente:

- La terapia estrogénica impacta de manera positiva sobre el estrés oxidativo, esto se refleja en la disminución continua de los niveles de lipoperóxidos en las mujeres asignadas al grupo de tratamiento en comparación con aquellas que recibieron un placebo.
- El insomnio presente en la mayoría de las mujeres de nuestro estudio, disminuye de manera considerable tras la administración de estrógenos.
- La terapia a base de estrógenos posee un efecto benéfico sobre las alteraciones metabólicas que surgen tras la menopausia, impactando positivamente sobre el síndrome metabólico presente en las mujeres de este estudio.

X. Propuestas

- ❖ Extender el seguimiento hasta 12 meses para observar si los efectos que produce la terapia estrogénica sobre el insomnio y el estrés oxidativo en mujeres que padecen síndrome metabólico, se mantienen tal como se encuentran a los seis meses o si los efectos benéficos continúan modificando los parámetros medidos. De igual manera para determinar si tras desaparecer el efecto placebo todo vuelve a los mismos niveles que se tenían al inicio del estudio o saber si el daño se acentúa aún más.
- ❖ Evaluar cada uno de los componentes del síndrome metabólico para observar los efectos que la terapia estrogénica produce sobre cada uno de ellos.
- ❖ Realizar otros estudios complementarios para observar los efectos de la terapia estrogénica sobre el síndrome metabólico, tales como, índice HOM A para medir la RI y la medición de algunas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 ó TNF- α).
- ❖ Se sugiere aumentar el tamaño de muestra para hacer más evidentes y significativos los cambios observados, o por el contrario para establecer que las diferencias no poseen significancia estadística. Si se tuviera un tamaño de muestra mayor, probablemente se podría determinar si el insomnio es factor de riesgo para estrés oxidativo, o si el síndrome metabólico es factor determinante del daño oxidativo; ya que en este estudio no fue posible dilucidar tales relaciones.
- ❖ Resultaría conveniente integrar un grupo de estudio de mujeres posmenopáusicas sin síndrome metabólico para observar los efectos de la terapia estrogénica sobre ambos tipos de pacientes y poder establecer si el efecto se presenta con más fuerza sobre las mujeres que padecen síndrome o sobre aquellas que no lo padecen.
- ❖ Considerar la evaluación de otros marcadores del equilibrio oxidante-antioxidante. Por ejemplo medición de las enzimas citocromo oxidasa y catalasa, evaluación del daño al ADN mediante técnicas como ensayo cometa, o determinación de algunos metabolitos como glicol-timidina y 8-OH-2 desoxiguanosina; medición de aldehídos procedentes de la lipoperoxidación como el 4-hidroxinonal susceptible de ser medido por HPLC con detección ultravioleta, medición de hidrocarburos volátiles en el aire expirado como etano y pentano, medición de la concentración de antioxidantes, medición del cortisol, entre otros.
- ❖ Evaluar el insomnio de manera más eficaz, por ejemplo a través de una polisomnografía.

XI. Referencias

1. Chaby L. La menopausia. Buenos Aires: Siglo XXI editores, 2006.
2. Osess DL, Ramos VM, Becker TS, Pantoja MM. ¿Puede disminuirse el riesgo cardiovascular en la menopausia? Rev Estud Med Sur 2012; 8:12-18.
3. Vázquez JE, Morfín MJ, Mota MF, eds. Estudio del climaterio y la menopausia. Ciudad de México, 2010. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia A.C.
4. Duque H. Los ciclos vitales del ser humano. Bogotá: Sociedad de San Pablo, 2007.
5. Jiménez SL, Marván GM. Significado psicológico de la menopausia en mujeres en etapa adulta media. Psicol Salud 2005;15:69-76.
6. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la postmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. Ginecol Obstet Mex 2010; 78(8):423-440.
7. Grupo de trabajo de menopausia y posmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
8. Carranza LS, Guerrero ML, Castro A. Frecuencia del síndrome metabólico en las mujeres postmenopáusicas mexicanas y su relación con la terapia hormonal. Ginecol Obstet Mex 2009; 77(8): 367-71.
9. Cerdas PS. Síndrome metabólico en la peri y postmenopausia. Fármacos 2009, Edición Especial; 58-61.
10. Tabares MK, Aguilera JR, Velazquez VB. Síndrome metabólico en menopausia: implicaciones de la terapia hormonal. Perinatol Reprod Hum 2012; 26: 25-29.
11. Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome. Fertil Steril 2006; 86(6):1669-75.
12. Maiques GA, Brotons CC, Villar AF. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Aten Primaria 2012; 44 (supl 1): 3-15.
13. Cabezas G, Lares M, Velasco M, Rodríguez H, Albiarés I, Castro J, Mendoza F, Mejías A. Evaluación de marcadores antropométricos, bioquímicos y endoteliales de riesgo cardiovascular, en individuos con síndrome metabólico comparados con grupo control. Sin Cardiom 2012; 2:9-15.
14. García ME. Dieta y estrés oxidativo: cambios precoces en el metabolismo y la expresión de genes en la patogenia de la diabetes tipo 2. Buenos Aires: Universidad Nacional de la Plata; 2013.
15. Rodrigues TC, Canani LH, Gross JL. Síndrome metabólico, Resistencia a la acción de la insulina y Enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 1. Arq Bras Cardiol 2010; 94:127-132.
16. Zárate A, Basurto L, Hernández M. El síndrome metabólico de la mujer posmenopáusica. Implicaciones clínicas. Gac Med Méx 2003; 139(6)625-628.
17. Lobo RA. Síndrome metabólico después de la menopausia y el papel de las hormonas. Rev Climaterio 2009; 13(73)1-10.
18. Ballesteros HM, Guirado BO. Los estrógenos como protectores cardiovasculares. Rev Medicentro Electron 2012; 16(3): 148-153.
19. Liñán PC. Tratamiento hormonal sustitutivo y nutrición en el envejecimiento de la mujer. Madrid: Fundación Española de la Nutrición, 2003. II Reunión Internacional: La alimentación y la nutrición en el siglo XXI.
20. Korljan B, Begatin J, Kokic S. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women. Med Hypotheses 2010; 74:162-3.

21. Kovacev ZB, Icin T, Kovacev N. Hormone replacement therapy and cardiovascular risk in postmenopausal women. *Med Pregl* 2009; 62 (Supl 3):85-90.
22. Chu MC, Cushman M, Solomon R. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral and transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5):526-30.
23. Sánchez RM, Santiago OE, Vargas LA, Mendoza NV. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica* 2004; 29(3):81-90.
24. Coz RJ, Villavicencio VJ. Indicadores de estrés oxidativo en eritrocitos de una población de Huaraz. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.
25. González TM, Betancourt RM, Ortiz MR. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica* 2000; 25:3-9.
26. Escalante GC, Quesada MS, Zeledón SM. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. *Acta méd costarric* 2009; 51(4): 207-213.
27. Sánchez RM, Zacarías FM, Arronte RA, Correa ME, Mendoza NV. Menopause a risk factor for oxidative stress. *Menopause* 2012; 19(3):361-367.
28. Cabrera DT, Cuza EL, Guevara PE, Domech GA. Estudio preliminar de indicadores del estrés oxidativo y los síntomas que aquejan con mayor frecuencia a las mujeres climatéricas. *Rev Med* 2006; 28(3): 113-116.
29. Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verhandelingen* 2008; 70(3):193-219.
30. Grattagliano I, Vincenzo Op, Moschetta A. Oxidative stress induced risk factors associated with metabolic syndrome a unifying hypothesis. *JNB* 2008; 19(8); 491-504.
31. Delgado OL, Betanzos CG. Importancia de los antioxidantes dietarios en la disminución del estrés oxidativo. *Inves y Cien de la Universidad Autónoma de Aguascalientes* 2010; 50: 10-15.
32. Sarrais F, De Castro M. El insomnio. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30:121-135.
33. Gulec M, Ozkol H, Seivi Y. Oxidative stress in patients with primary insomnia. *Prog Neuro Psych* 2012; 37(2):247-251.
34. Anupama G, Chiara C. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep* 2004; 27:27-35.
35. Terauchi M, Hiramitsu S, Mihoko A. Associations between anxiety, depression and insomnia in peri and postmenopausal women. *Maturitas* 2012; 72:61-65.
36. Hachul CH, Brandao LC, D'Almeida V. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric* 2006; 9(4); 312-319.
37. Troxel WM, Buysse DJ, Matthews KA. Sleep symptoms predict the development of the metabolic syndrome. *Sleep* 2010; 33(12):1633-40.
38. Hachul H, Bittencourt RA, Andersen ML. Effects of hormone therapy with estrogen and progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *Inter J Ginecol Obstet* 2008; 103; 207-212.
39. Del Prado M, Fuenzalida A, Jara D. Evaluación de la calidad de vida en mujeres de 40 a 59 años mediante la escala MRS (Menopause Rating Scale). *Rev Med Chile* 2008; 136; 1511-1517.
40. Sánchez RM, Zacarías FM, Arronte RA, Mendoza NV. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *ginecol Obstet Mex* 2013; 81:11-22.
41. Jentsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:251-56.
42. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase an enzyme function for erythrocyte. *J.B.C.* 1969; 244(22):6049-53.

43. Plagia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative characterization of erythrocyte of glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70:158-69.
44. Miller NJ, Rice EC, Davies MJ. Total antioxidant status in plasma and body fluids. *Methods Enzymol* 1994; 234(24):279-93.
45. Nenclares P, Jiménez G. Estudio de validación de la traducción al español de la Escala Atenas de Insomnio. *Salud Mental* 2005; 28(5):34-39.
46. López C, Meza F. Riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en pacientes posmenopáusicas. *Rev Med FCM-UCSG* 2012; 16(3):209-16.
47. Cruz HJ, Licea PM, Hernández GP, Abraham ME, Yanes QM. Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Rev Mex Patol Clin* 2011; 55:4-15.
48. Sanchis A. El placebo y el efecto placebo. *Medicina respiratoria* 2012; 5:37-46.
49. Retana-Ugalde R, Vargas LA, Altamirano-Lozano M and Mendoza-Núñez VM. Influence of the placebo effect on oxidative stress in healthy older adults of Mexico City. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34:1-7
50. Benetó P, Soler A. Insomnio, posibilidades terapéuticas de la melatonina y sus agonistas. *Vigilia y sueño* 2013; 25(2):24-37.
51. Romeo O, Sagalés T, Jurado M. Insomnio: diagnóstico, manejo y tratamiento. *Rev Med Univ Navarra* 2005; 49:25-30.
52. Medina J, Fuentes S, Gil A, Adame L, Solís F, Sánchez L, Sánchez F. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el adulto mayor. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2014; 52:208-19.
53. Gaillard JM. *El insomnio*. Buenos Aires: Siglo XXI editores, 2004.
54. Fenochio GF, Pichardo CM, Linares PM, Contreras CM. Prevalencia del síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas con y sin tratamiento hormonal sustitutivo. *Rev Invest Med Sur Mex* 2012;19(2):60-63.
55. NAMS position statement. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19(3):257-71.
56. Moyer VA, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditios: U.S. Preventive Services Task Force Recommendatios Statrement. *Ann Intern Med* 2013; 158:47-54.
57. Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Prestaciones Médicas, Unidad de Atención Médica, Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia. *Guía de Práctica Clínica, actualización 2013*.

ANEXOS



Anexo 1

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

CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA

Clave:

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de aplicación: _____

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

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

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

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

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

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de exposición (años)	

4. ¿Consume bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) **durante el último año**? SI NOSi 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 NOSi su respuesta es **Sí** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

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

6. ¿Consume bebidas alcohólicas durante el último año? (más de una vez por semana)?

SI NO

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

Número de copas oequivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas oequivalente 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 oequivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas oequivalente por semana	
Tiempo de consumo	

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

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

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

SI NO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Número de veces por día	
Número de veces por semana	

OBSERVACIONES: _____

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____



Anexo 2
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO ESTADO DE SALUD Y POLIFARMACIA

Clave:

I. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre(s) _____ Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____
 1. Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

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

4. Estado Civil: _____ 5. Religión: _____

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

Especifique el lugar: _____

¿Desde hace cuánto tiempo vive ahí? _____ años.

7. Escolaridad

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

Número de años de escolaridad _____
 Especificar

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

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

10. ¿Con quién vive?

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

11. ¿Con cuántas personas vive?: _____

II. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

12. Fuentes de ingreso económico:

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

13. Ingreso económico familiar mensual: \$ _____

III. ASPECTOS DE SALUD

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

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

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

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

Medicamento	Indicado para	Dosis	Indicado por	Tiempo de consumo

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

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

SI NO

En caso afirmativo anótelos en los siguientes renglones.

18. ¿Cómo clasificaría su estado de salud?

Excelente Bueno Regular Malo Muy malo

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

Mejor Igual Peor

OBSERVACIONES: _____

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

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

Anexo 3

Escala Atenas de Insomnio (Athens Insomnia Scale [AIS])

Objetivo

Calificar cualitativa y cuantitativamente los niveles de insomnio en personas adultas.

Características

Es un instrumento auto-aplicable de ocho reactivos para la detección y medición del insomnio. En sus instrucciones se establecen los requisitos de frecuencia y duración de las dificultades para dormir, que corresponden al criterio B para el diagnóstico de insomnio no orgánico de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 10ª edición. Se califica el insomnio de manera cualitativa y cuantitativa.

Estructura

El test consta de ocho reactivos; los primeros cuatro reactivos evalúan las dificultades para dormir desde un punto de vista cuantitativo y el quinto reactivo evalúa el dormir cualitativamente. Los últimos tres reactivos evalúan el impacto diurno del insomnio.

Tiempo de aplicación

10 minutos como máximo.

Material requerido

Cuestionario impreso y lápiz

Procedimiento de aplicación

1. Especificar al individuo el objetivo del cuestionario
2. Informar sobre el número de preguntas que conforman el cuestionario y el tiempo aproximado de aplicación
3. Verificar que el individuo no presente problemas auditivos o cognitivos que le impidan comprender las preguntas.
4. Es necesario considerar la escolaridad del individuo para emplear el lenguaje apropiado y replantear la pregunta de modo que no se altere el sentido y objetivo de la pregunta.
5. Anotar nombre, edad y fecha de aplicación.
6. El cuestionario debe llenarse en su totalidad, además debe ser revisado por el evaluador y el supervisor, quienes deberán anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación

Los reactivos se responden en una escala de 0 a 3, donde cero significa ausencia de problema y tres la mayor severidad; la calificación total se obtiene de la suma de las calificaciones en cada reactivo, con un rango de 0 a 24. A mayor puntuación mayor deterioro, una calificación mayor a 5 es diagnóstica de insomnio.



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

ESCALA ATENAS DE INSOMNIO

Clave: _____

Nombre: _____
Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de evaluación: _____

INSTRUCCIONES: Esta escala está diseñada para registrar su propia percepción de cualquier dificultad en el dormir que usted pudiera haber experimentado. Por favor marque (encerrando en un círculo el número correspondiente) la opción debajo de cada enunciado para indicar su estimación de cualquier dificultad, siempre que haya ocurrido durante la última semana.

1. Inducción del dormir (tiempo que le toma quedarse dormido una vez acostado).

Ningún problema. 0	Ligeramente retrasado. 1	Marcadamente retrasado 2	Muy retrasado o no durmió en absoluto. 3
-----------------------	-----------------------------	-----------------------------	---

2. Despertares durante la noche.

Ningún problema. 0	Problema menor 1	Problema considerable 2	Muy retrasado o no durmió en absoluto. 3
-----------------------	---------------------	----------------------------	---

3. Despertar final más temprano de lo deseado.

No más temprano 0	Un poco más temprano 1	Marcadamente más temprano 2	Mucho más temprano o no durmió en lo absoluto 3
----------------------	---------------------------	--------------------------------	--

4. Duración total del dormir.

Suficiente 0	Ligeramente insuficiente 1	Marcadamente insuficiente 2	Muy insuficiente o no durmió en lo absoluto 3
-----------------	-------------------------------	--------------------------------	--

5. Calidad general del dormir (no importa cuánto tiempo durmió usted).

Satisfactoria 0	Ligeramente insatisfactoria 1	Marcadamente insatisfactoria 2	Muy insatisfactoria o no durmió en lo absoluto 3
--------------------	----------------------------------	-----------------------------------	---

6. Sensación de bienestar durante el día.

Normal 0	Ligeramente disminuida 1	Marcadamente disminuida 2	Muy disminuida 3
-------------	-----------------------------	------------------------------	---------------------

7. Funcionamiento (físico y mental) durante el día.

Normal 0	Ligeramente disminuida 1	Marcadamente disminuida 2	Muy disminuida 3
-------------	-----------------------------	------------------------------	---------------------

8. Somnolencia durante el día.

Ninguna 0	Leve 1	Considerable 2	Intensa 3
--------------	-----------	-------------------	--------------

Soldatos C, Dikeos D, Paparrigopoulos T. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. J Psychosom Res. 2000; 48: 555-60.

Anexo 4

Escala de Calificación de Menopausia (Menopause Rating Scale [MRS])

Objetivo

Evaluar la calidad de vida y la severidad de los síntomas relacionados con la menopausia.

Características

Es un instrumento validado de medición de calidad de vida para determinar la severidad de los síntomas relacionados con la menopausia, tales como los somáticos, psicológicos y urogenitales.

Estructura

El cuestionario está compuesto por once síntomas y dividida en tres dominios:

1. Somático: incluye bochornos, sudoración excesiva, molestias cardíacas, trastornos del sueño, molestias musculares y articulares (ítems 1-3 y 11, respectivamente).
2. Psicológico: estado depresivo, ansiedad, irritabilidad, cansancio físico y mental (ítems 4-7).
3. Urogenital: problemas sexuales, de vejiga y sequedad vaginal (ítems 8-10).

Tiempo de aplicación

10 minutos aproximadamente

Material requerido

Cuestionario impreso y lápiz o pluma

Procedimiento de aplicación

1. Explicar a la persona el objetivo del cuestionario
2. Especificar el número de preguntas que conforman el cuestionario y tiempo de aplicación.
3. Verificar que la persona no padezca deficiencia auditiva o cognitiva.
4. Es necesario considerar la escolaridad de la persona para emplear un lenguaje entendible y si es necesario replantear la pregunta sin cambiar el sentido y objetivo de la misma.
5. Anotar el nombre y edad de la persona así como la fecha de aplicación.
6. Una vez que el cuestionario se ha completado, debe ser revisado por el evaluador y el supervisor, quienes deberán escribir su nombre en el espacio correspondiente.
7. Para calificar el cuestionario se debe llenar el formato de puntuación colocando el número registrado en la escala en el recuadro en blanco,
Posteriormente se suman los puntos por sub-escala y finalmente se suman las puntuaciones de las sub-escalas para obtener la puntuación final.

Escala de evaluación

La escala va de 0 a 4, donde 0= ausente, 1= leve, 2= moderado, 3= severo y 4= muy severo. Para una persona en particular, el puntaje de un dominio corresponde a la sumatoria de los valores obtenidos de cada ítem de esa sub-escala, el puntaje MRS total será la suma de los puntajes obtenidos en cada dominio.

1. Somático: 0-16 puntos
2. Psicológico: 0-16 puntos
3. Urogenital: 0-12 puntos.

La calificación global es de 0 a 44 puntos.



ESCALA DE CALIFICACIÓN DE MENOPAUSIA
(MENOPAUSE RATING SCALE)

Clave:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha de evaluación: _____

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

Síntomas	Ninguno 0	Poco severo 1	Moderado 2	Severo 3	Muy severo 4
1. Sofocos, sudoración, bochornos					
2. Molestias del corazón (cambios inusuales en el latido, saltos en el latido, que se dilate su latido, opresión)					
3. Problemas de sueño (dificultad en conciliar el sueño, despertares en la noche y dormir pocas horas)					
4. Estado de ánimo depresivo (sentirse decaída, triste, a punto de las lágrimas, cambios de humor)					
5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensa, agresiva)					
6. Ansiedad (impaciencia, pánico)					
7. Agotamiento físico y mental (descenso general de su desempeño, falta de concentración, falta de memoria)					
8. Problemas sexuales (cambios en el deseo sexual, en la actividad y la satisfacción)					
9. Problemas de vejiga (dificultad para orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar)					
10. Resequedad vaginal (sensación de sequedad, ardor y problemas durante la relación sexual)					
11. Problemas musculares y en las articulaciones (dolores reumatoides y en las articulaciones)					

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



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

Clave:

FORMATO DE CALIFICACIÓN

Nombre: _____

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

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____