



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA

EFFECTO DE LA TERAPIA ESTROGÉNICA  
EN DOSIS BAJA DURANTE UN AÑO  
SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO Y  
LA DISTIMIA EN LA POSMENOPAUSIA

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA  
LORENA GÓMEZ LARIOS

DIRECTORA: Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez  
ASESORA: M. en C. Rosa Elba Galván Duarte



México, D.F.  
DICIEMBRE 2014



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.

## AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional Autónoma de México por otórgame el honor de un desarrollo profesional y personal, pero sobre todo a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y a los profesores por el apoyo brindado en mi formación académica.

A la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM que me permitió llevar a cabo la parte experimental de este proyecto de investigación

Al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con No. de registro IN-306111 por el apoyo económico brindado.

A Laboratorios Senosiain, S.A. de C.V. por otorgar el tratamiento requerido para realizar esta investigación

Al Laboratorio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI de la Cd. de México por el apoyo recibido para la realización del perfil hormonal.

Al Dr. Mariano Zacarías por brindar la información pertinente y dar seguimiento a las mujeres incluidas en esta investigación.

A la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez por confiar en mí y brindarme la oportunidad de trabajar en este proyecto, y por el apoyo y enseñanzas otorgadas durante la investigación.

A mis sinodales: M. en C. Rosa Elba Galván Duarte, Dra. Ma. Teresa Corona Ortega, Dra. Raquel Retana Ugalde y M. en C. Angel García Sánchez por el apoyo en la revisión y retroalimentación que hubo para lograr esta tesis.

## DEDICATORIA

A mis padres y hermanos:

Gracias Daniel Gómez Romano y Pastora Larios Castillo por haber sido mis pilares a lo largo de mi corta vida, por haberme forjado como ser humano, por motivarme para alcanzar cada una de las metas que me he fijado en la vida, pero sobre todo gracias por apoyarme y respetar cada una de mis decisiones y por estar a mi lado en cada una de mis caídas con sus palabras de aliento y motivación, sin ustedes esto no hubiera sido posible.

Gracias a mis hermanos Gilberto Daniel Gómez Larios y Ana Karina Larios porque ustedes también han sido parte de mi motivación para alcanzar esta meta, gracias por sus palabras y su apoyo que para mí han sido muy importantes.

Pero también gracias a mis amigos y familiares que creyeron en mí, gracias por ayudarme y por motivarme a seguir día a día hasta llegar al final del camino y acompañarme en todos mis logros y caídas, sus enseñanzas y consejos han dejado huella en mí.

“La vida te pondrá obstáculos,  
pero los límites los pones tú”

## TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen	1
2.	Introducción	3
3.	Marco Teórico	6
3.1	El climaterio	6
3.2	Cambios en el climaterio	8
3.3	Cambios emocionales, somáticos y alteraciones psicológicas en el climaterio	10
3.4	Terapia hormonal	12
3.5	Acción de los estrógenos como terapia	17
3.6	Terapia hormonal en dosis baja	20
3.7	Estrés oxidativo	21
3.8	Marcadores para medir Estrés oxidativo	24
3.9	Interpretación del Estrés oxidativo en humano	27
3.10	Estrés oxidativo y depresión en el climaterio	29
4.	Planteamiento del problema	33
5.	Objetivos	35
5.1	Objetivo general	35
5.2	Objetivos específicos	35
6.	Hipótesis de trabajo.	36
7.	Material y Métodos	37
7.1	Tipo de estudio	37
7.2	Universo de estudio	37
7.3	Criterios de inclusión	37
7.4	Criterios de exclusión	38
7.5	Criterios de eliminación	39
7.6	Variables	39
7.6.1	Variables Dependientes	39
7.6.2	Variables Independientes	39
7.6.3	Covariables	40
7.6.4	Operalización de variables	41
7.7	Técnicas	42

7.8	Diseño Estadístico	49
8.	Resultados	51
8.1	Seguimiento de los grupos de estudio	51
8.2	Comparación de los grupos de estudio y evaluación de los factores pro – oxidantes	53
8.3	Efecto de la terapia estrogénica en microdosis sobre el estrés oxidativo	56
8.4	Efecto de la terapia estrogénica en microdosis sobre la distimia	63
9.	Discusión.	65
9.1	Características generales de la población de estudio	65
9.2	Efecto de la terapia estrogénica en el estrés oxidativo	67
9.3	Efecto de la terapia estrogénica sobre la distimia	72
10.	Conclusión	74
11.	Propuestas	75
12.	Referencias	77
13.	Anexos	84
13.1	Anexo 1. Cuestionario de Climaterio	84
13.2	Anexo 2. Consentimiento Informado	85
13.3	Anexo 3. Cuestionario de Estilos de Vida	88
13.4	Anexo 4. Cuestionario de Estado de Salud y Polifarmacia	91
13.5	Anexo 5. Escala de Depresión de Zung (SDS)	94
13.6	Anexo 6. Escala de calificación de Menopausia (MRS)	98

## ABREVIATURAS

TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides
LH	Hormona Luteinizante
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotrofina
E2	Estradiol
TH	Terapia Hormonal
EEC	Estrógenos Equinos Conjugados
HOPE	Women´s Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TAD	Tensión Arterial Diastólica
Hb	Hemoglobina
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
EOx	Estrés Oxidativo
RL	Radical Libre
ER	Especies Reactivas
ERO'S	Especies Reactivas de Oxígeno
O <sub>2</sub>	Oxígeno
AOx	Capacidad Plasmática Antioxidante Total
SOD	Superóxido Dismutasa
GPx	Glutación Peroxidasa
LPO, LIPO	Lipoperóxidos
AT	Capacidad Sérica Antioxidante Total
CAT	Catalasa
GAP	Brecha Antioxidante
TBARS	Ácido Tiobarbitúrico
RIA	Radioinmunoanálisis
MDA	Malonaldehído
SDS	Escala de Depresión Autoaplicada de Zung
MRS	Escala de Calificación de Menopausia



## 1. RESUMEN

**Introducción:** Se ha propuesto el uso de microdosis de estrógenos (E2) como una alternativa para el control de la sintomatología postmenopáusica sin posibles efectos secundarios, aunque los resultados son controversiales. Además, se conoce que la menopausia provoca estrés oxidativo y que los E2 funcionan como antioxidantes en dosis estándar, disminuyéndolo, sin embargo no se ha estudiado si la microdosis tiene el mismo efecto.

**Objetivo:** Determinar si la terapia hormonal con estrógenos en microdosis disminuye el nivel de estrés oxidativo y depresión en mujeres posmenopáusicas después de 6 y 12 meses de su administración.

**Metodología:** Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 70 mujeres posmenopáusicas divididas en dos grupo: a) 37 con terapia hormonal en microdosis (MD) (0.312 mg/d de Sixdin® más 5 mg/10d al 6º y 12o mes de MPA) (51.50±3.7 años, E2 4.5±15.8 pg/mL, FSH 57.5±26.4 mU/mL); y b) 33 con placebo (53.09±4.2 años, E2 18.9±39.3 pg/mL, FSH 54.3±24 mIU/mL). Se midieron los lipoperóxidos (LPO) por el método de TBARS como marcador de estrés oxidativo, al inicio del estudio, a los 6 y 12 meses de tratamiento. Se consideró un valor de corte para LPO≥0.320

$\mu\text{mol/L}$  como alto, definido con base al percentil 90 de sujetos adultos jóvenes.

**Resultados:** De las participantes, 3 del grupo tratamiento dejaron el estudio después de 6 meses, 2 porque no desearon continuar y 1 por sangrado; del grupo placebo todas concluyeron las 3 mediciones. Los niveles de LPO disminuyeron en el grupo tratamiento en las mediciones de 6 y 12 meses ( $0.354 \pm 0.085$  vs.  $0.295 \pm 0.040$  y  $0.268 \pm 0.040$ , con una significancia estadística de  $p < 0.01$  y  $p < 0.0001$  respectivamente), en el grupo placebo no hubo cambios. Al estratificar por estado de ánimo también disminuyeron los niveles de LPO en la medición de 12 meses (tratamiento con depresión  $0.350 \pm 0.090$  vs.  $0.261 \pm 0.056$  y tratamiento sin depresión  $0.355 \pm 0.086$  vs.  $0.270 \pm 0.036$ , con una significancia estadística de  $p < 0.05$  y  $p < 0.01$  respectivamente)

**Conclusiones:** Los resultados observados sugieren que la terapia con microdosis de estrógenos tiene un efecto antioxidante en las mujeres posmenopáusicas, además de tener un efecto sobre el estado de ánimo ya que se observó una mejoría en las mujeres posmenopáusicas deprimidas.

## 2. INTRODUCCIÓN

El climaterio se considera como la fase de transición entre la etapa reproductiva y la no reproductiva de la mujer, la cual se presenta, aproximadamente, a partir de los 45 años de edad. Se caracteriza por síntomas vasomotores (bochornos) y por síntomas psicológicos (depresión), entre otros. Esta sintomatología se deriva de dos componentes principales: la disminución de estrógenos y los factores psico – socio – culturales, en donde la depresión no patológica (distimia) se presenta con relativa frecuencia.

Se reconoce que la fisiología de la depresión en la mujer climatérica se debe, principalmente, a la deficiencia estrogénica, y que los estrógenos no sólo son la etiología de la depresión en el climaterio, sino que también participan en la depresión que ocurre en muchas otras etapas reproductivas y no reproductivas de la mujer (menstruación, postparto, etc.), lo que sugiere que el cuadro depresivo que se presenta durante el climaterio podría deberse a las fluctuaciones de los niveles séricos de los estrógenos.

Así mismo, las mujeres con síntomas climatéricos parecen tener una concentración plasmática más baja de actividad antioxidante y un incremento del estrés oxidativo. Para contrarrestar los trastornos de la depleción estrogénica

se utiliza la terapia hormonal (TH) que aparentemente también tiene efecto sobre el estrés oxidativo en las mujeres sintomáticas.

Los estrógenos, ya sean solos o asociados con progestágenos, han sido durante décadas la terapia hormonal de elección para el alivio de los síntomas menopáusicos, además de que existen evidencias que demuestran que los estrógenos pueden funcionar como antioxidantes en una actividad independiente de su unión a receptores. Algunos derivados de los estrógenos han sido probados para determinar su actividad antioxidante en varios paradigmas de muerte neuronal y se encontró que además del  $17\beta$ -estradiol, el estriol, la estrona, el etinilestradiol y el 2-hidroxiestradiol también presentan poderosos efectos antioxidantes. Los requisitos básicos para que las moléculas estrogénicas actúen como antioxidantes es la presencia de un grupo hidroxilo intacto en el anillo A de la molécula esteroide.

Por otro lado, está descrito que la terapia hormonal estrogénica con progesterona alivia los síntomas posmenopáusicos, pero puede causar malestares en algunas mujeres susceptibles como sangrado vaginal y turgencia mamaria, lo que hace que abandonen el tratamiento. Existe también la propuesta de una disminución

de la dosis a la mitad, con el mismo efecto en las molestias y sin efectos secundarios, sin embargo, no se conoce si hay efecto sobre el estrés oxidativo, lo que fue motivo de este trabajo.

### 3.1 EL CLIMATERIO

El periodo del climaterio es una etapa de transición en la vida de la mujer caracterizada por cambios físicos, psicológicos y sociales, dichos cambios se producen por una deficiencia en los niveles de estrógenos, y afectan a cada mujer de manera diferente. En esta etapa las mujeres experimentan una gama de síntomas como las alteraciones vasomotoras, psicológicas y en la sexualidad, producidos por la declinación hormonal, tales como bochornos, cambios de humor, sentimientos depresivos, sudoraciones involuntarias, perturbaciones al dormir, disminución de la libido y malestar sexual.<sup>1</sup>

Este período tiene una correspondencia bioquímica, que se caracteriza inicialmente por la deficiente producción de progesterona y más adelante por el descenso en la producción de estrógenos con elevación simultánea de las gonadotrofinas hipofisarias (LH y FSH), como respuesta compensatoria a la falta de retroalimentación positiva en la vía ovario – hipófisis. Se ha clasificado en tres períodos: premenopausia, menopausia y posmenopausia, los cuales corresponden a estados hormonales completamente diferentes, aunque resulta complicada la separación entre

cada uno de estos períodos por los cambios hormonales dinámicos que se presentan en un tiempo muy corto, por lo que debido a las características de cada uno de ellos deben tratarse en forma diferente y en secuencia.<sup>2</sup> Las características de cada periodo son:

Premenopausia:

- Inician trastornos menstruales.
- Síntomas psico – afectivos de baja intensidad.
- Cambios hormonales FSH elevada, LH y estradiol (E2) dentro de parámetros considerados normales.

Menopausia:

- Última menstruación.
- Ausencia de sangrado uterino por 12 meses.
- Diagnóstico clínico retrospectivo.
- Cambios hormonales donde FSH y LH se encuentran elevadas y el estradiol tiene concentraciones discretamente bajas.

Posmenopausia:

- Inicia posterior a los 12 meses de ausencia menstrual.
- Se establece toda la sintomatología del climaterio en forma intensa.

- Cambios hormonales donde FSH y LH se encuentran elevadas y el estradiol se encuentra en concentraciones muy bajas.

### **3.2 CAMBIOS EN EL CLIMATERIO**

El climaterio es un proceso normal que describe la transición entre la etapa reproductiva y no reproductiva, incluyendo los años de declinación de la función ovárica. Sin embargo es un trastorno donde la mujer comienza a experimentar diversos cambios fisiológicos como dismenorrea; síntomas por privación hormonal, como sofocos, sudoración nocturna, sequedad de piel y mucosas; y cambios psicológico-psiquiátricos: cognitivos, conductuales, del rendimiento intelectual y del humor, entre otros síntomas como irritabilidad, insomnio, bochornos, depresión, etc.<sup>3</sup>

Las gonadotrofinas son sintetizadas y secretadas por células especializadas llamadas gonadotropos, se encuentran en la hipófisis anterior y que sintetizan tanto FSH como LH. En el periodo perimenopáusico las gonadotrofinas en suero se incrementan, por lo que el perfil de las isoformas de FSH en sangre puede tener profundos efectos a nivel del receptor. Se piensa que las formas moleculares de gonadotrofinas también pueden variar con relación al estado hormonal que predomina en cada etapa de la vida y que



típicamente corresponde a los cambios en la concentración de estrógenos.<sup>2</sup>

Se ha demostrado que los esteroides sexuales (estradiol, testosterona y progesterona) también regulan la producción de FSH –  $\beta$  y secreción de FSH en una gran variedad de condiciones experimentales. Es probable que estos cambios cualitativos regulados por estrógenos en las gonadotrofinas pituitarias dependan de alteraciones sobre la composición de carbohidratos en las moléculas de la hormona, específicamente sobre su grado de sialización.<sup>2</sup>

Dentro de los cambios se presenta una disminución de estrógenos la cual produce una disminución de la lubricación vaginal, alteraciones en la dinámica del piso pélvico, cambios en la contextura corporal y alteraciones del ánimo, lo cual se puede traducir en una disminución de la autoestima y del deseo sexual. Por otro lado, coincidentemente con la disminución de la libido, se observa una declinación de los andrógenos circulantes en la edad reproductiva tardía, siendo las mujeres que presentan variaciones en los niveles de testosterona las que más reportan disminución de la libido.<sup>1</sup>

La reposición hormonal ha sido el tratamiento más ampliamente utilizado para la sintomatología climatérica. Algunos estudios observacionales sugieren que la TH es

efectiva en tratar los síntomas climatéricos y en prevenir enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y enfermedad de Alzheimer.<sup>1</sup>

### **3.3 CAMBIOS EMOCIONALES, SOMÁTICOS Y**

#### **ALTERACIONES PSICOLÓGICAS EN EL CLIMATERIO**

10

La perimenopausia es un período de variabilidad en la función reproductiva, que se asocia con un aumento de susceptibilidad a la depresión. Los niveles elevados de gonadotrofinas ocurren durante la perimenopausia tardía, por lo tanto los niveles plasmáticos de la hormona folículo estimulante (FSH) son crecientes en asociación con el deterioro de la función ovárica y la disminución de secreción de estradiol.<sup>4</sup>

Además de las depresiones mayores y menores, se asocian secuelas de la depresión mayor con el aumento de los riesgos para la osteoporosis, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.<sup>4</sup>

La evidencia reciente de los estudios prospectivos sugiere que para algunas mujeres los eventos endocrinos durante la perimenopausia se asocian con el inicio de la depresión. Ensayos controlados aleatorios han informado de los beneficios de la terapia con estradiol en mujeres deprimidas durante la perimenopausia.<sup>4</sup>

Los estudios epidemiológicos han demostrado que el periodo severo de los síntomas depresivos se presentan en un tiempo de seis meses a un año en las pacientes con edad entre 45 a 55 años, con una relación femenino – masculino de 4 a 1.<sup>2</sup>

El efecto de la terapia hormonal sobre los síntomas afectivos en la perimenopausia se ha hecho evidente ya que el seguimiento con escalas análogas – visuales ha demostrado que la puntuación de depresión mejora después del remplazo estrogénico, además de que la terapia hormonal estabiliza los frecuentes cambios del humor de las pacientes que presentaron la menopausia, así también se ha observado que el efecto antidepresivo de los medicamentos psicotrónicos tradicionales estabilizan los cambios en el estado de ánimo, los cuales no mejoran cuando se usan antidepresivos solos.<sup>5, 6</sup>

El insomnio y la fatiga afectan al 40% de las pacientes en la menopausia, los cuales también están relacionados con la deficiencia estrógenica ya que al igual que la depresión es un efecto condicionado por el trastorno en el metabolismo de las catecolaminas.<sup>2</sup>

Hay evidencias científicas que vinculan el estrés psicológico con el estrés biológico. Al respecto, los estados de depresión, ansiedad y angustia se acompañan de un

incremento en la liberación de catecolaminas, cuyo impacto crónico favorece el deterioro y los procesos inflamatorios crónicos.<sup>3</sup>

El nerviosismo y la ansiedad, síntomas depresivos o tristeza, impaciencia, irritabilidad, angustia y la sensación de sentirse sola son las manifestaciones psicológicas más frecuentes en la mujer perimenopáusica.<sup>1</sup>

Algunos estudios en cambio refieren que si hay una relación directa del cambio hormonal con la tendencia a la depresión y que esta mejora con el uso de antidepresivos y hormonas.<sup>2</sup>

### **3.4 TERAPIA HORMONAL**

Hay tres tipos de estos esteroides: los estrógenos, los andrógenos y progestágenos. La terapia hormonal se centra simplemente en el estrógeno y la progestina sintética utiliza sólo como un medio para evitar la hiperplasia endometrial.<sup>7</sup>

La mayor parte de los estudios experimentales han demostrado que los estrógenos previenen el depósito del colesterol en la capa íntima de las arterias, favoreciendo la función endotelial (impiden la contracción del músculo liso) y la vasodilatación en las arterias sanas. El mecanismo protector de los estrógenos se debe a su efecto antioxidante en las LDL. La oxidación de la LDL participa en el desarrollo

de la aterosclerosis y en la pérdida de la capacidad de regulación del tono vascular. Se ha comprobado que el efecto benéfico del 17 – beta estradiol se debe a su semejanza estructural con la vitamina E, pues los estrógenos tienen un grupo hidroxilo – fenol, donde un átomo de hidrógeno se transfiere al radical peroxil – lípidico y previene la oxidación de la LDL.<sup>8-10</sup>

El esquema terapéutico debe proporcionar dosis estables del medicamento y producir concentraciones séricas de estradiol de aproximadamente 40 a 60 pg / mL. Además, la relación estradiol:estrone (E2:E1) debe ser 1:0.<sup>2</sup>

Existen diferentes tipos de terapias hormonales para la menopausia. Éstas incluyen terapias con estrógeno o sin estrógeno. Los estrógenos pueden ir combinados con progestágenos o con andrógenos para las mujeres que tienen el útero intacto, debido a que diversos estudios observacionales han encontrado una mayor incidencia de cáncer de endometrio en las mujeres que usan terapia de estrógeno sin oposición oral, por ello la adición de progestágeno al régimen de estrógeno para reducir la incidencia de cáncer de endometrio. El progestágeno se administra de diversas formas<sup>11</sup>:

- Forma intermitente durante 12 a 14 días cada mes.

- Una vez cada 3 o 6 meses para 14 días (régimen extendido).
- Forma continua (diaria) con el estrógeno.
- Uso intermitente de progestina durante 3 días y luego se suspende durante 3 días, y se repite con estrógeno continuo se ha denominado régimen ciclofásico o pulsada.

El estrógeno solo se utiliza cuando no hay útero, esta se conoce como monoterapia. La terapia hormonal con estrógeno, puede ser administrado en forma continua o cíclica. En la actualidad existen diferentes tipos de administración para lograr efectos generales<sup>11</sup>:

- Oral en tableta o comprimido.
- Subcutánea (debajo de la piel) en forma de implante.
- Transdérmica (a través de la piel) en forma de gel o de parche.
- Vaginal (para vulva local o atrofia vaginal como cremas, anillos, y tabletas.)

Tradicionalmente los estrógenos usados en la terapia hormonal han sido empleados por vía oral y los diferentes estudios en el mundo han podido evaluar sus beneficios en el mejoramiento de los síntomas climatéricos, aparato

cardiovascular y hueso, así como sus efectos secundarios sobre los cálculos y triglicéridos. La vía oral ha sido ampliamente usada durante muchos años, utilizando principalmente estrógenos equinos conjugados. Esta forma de uso ha demostrado ser totalmente efectiva para aliviar el hipoestrogenismo, sin embargo, el empleo de estrógenos por vía oral tiene efectos secundarios importantes.<sup>12, 13</sup>

Dependiendo de la vía de administración es la dosis utilizada:

- 0.5 – 1.0 mg estradiol oral.
- 0.3 – 0.625 mg estrógenos conjugados.
- 25 – 50 µg estradiol transdérmico.
- 0.5 – 1.0 mg estradiol gel.

Con relación a la dosis oral, por más de 20 años, la TH estándar ha incluido la dosis de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC), pero debido a los efectos secundarios mostrados se ha sugerido el uso de 0.3 mg/día como microdosis o 0.0125 mg/día como ultrabaja dosis<sup>14</sup>.

Como cualquier tratamiento hormonal, existen una serie de contraindicaciones, divididas en absolutas y relativas (cuadro 1).<sup>2</sup>

**Cuadro 1.** Contraindicaciones para el uso de estrógenos como terapia hormonal posmenopáusica.

<b>Absolutas</b>	<b>Relativas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antecedente, diagnóstico o sospecha de cáncer de mama, así como lesiones premalignas, cáncer o hiperplasia endometrial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad metabólica (diabetes, enfermedades inmunológicas, hipertensión arterial).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia activa o antecedente de tromboembolia vascular o pulmonar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad proliferativa benigna de la mama sin atipias.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (cerebral o del miocardio).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad benigna uterina (miomatosis, antecedente de endometriosis o adenomiosis).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disfunción hepática.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cáncer de endometrio etapa 1 – A.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sangrado genital anormal no diagnosticado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia hepática crónica compensada.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Embarazo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Litiasis vesicular.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad a los estrógenos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertrigliceridemia mayor de 300 mg.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia venosa no complicada.</li> <li>- Mujeres de 60 años o más.</li> <li>- Endocrinopatías (diabetes mellitus descontrolada).</li> </ul>



### **3.5 ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS COMO TERAPIA**

Los efectos positivos de los estrógenos sobre el estado de ánimo se hallan probablemente relacionados con su efecto estimulante de los sistemas adrenérgico y serotoninérgico. La TH se asocia con beneficios a nivel cerebral, como el favorecer la regeneración neuronal, la síntesis de factores neurotróficos, mayor depuración de amiloide y mayor flujo sanguíneo cerebral.<sup>15</sup>

17

El estrógeno también ejerce un efecto benéfico en el corazón mismo, disminuyendo su susceptibilidad para el vaso espasmo y la isquemia. La progesterona se puede combinar con el estrógeno en la TH en las mujeres que están en riesgo de enfermedad cardiovascular, ya que existen evidencias que la progesterona es un cardioprotector utilizado en forma de acetato de medroxiprogesterona. El estudio mostró que la medroxiprogesterona PEP1 evita el aumento del colesterol HDL asociado con estrógenos por vía oral.<sup>7</sup>

La terapia estrogénica es útil en pacientes con síntomas depresivos leves a moderados, sobre todo si presentan síntomas vasomotores severos, con irritabilidad, insomnio y trastornos de concentración y no tienen historia de trastornos psiquiátricos previos. Si no se constata mejoría en 2 ó 3 semanas, se aconseja iniciar farmacoterapia antidepresiva.

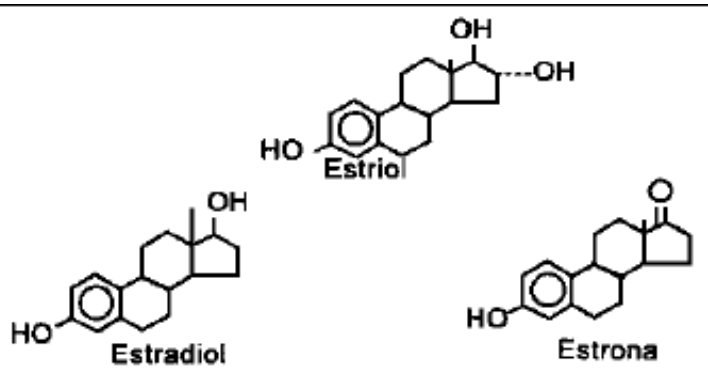
Existen estudios que muestran menos síntomas depresivos y menos irritabilidad en las mujeres posmenopáusicas que reciben TH. Algunos autores encuentran que muchas pacientes con depresiones resistentes al tratamiento con antidepresivos responden cuando se agrega TH.<sup>15</sup>

Una vez en el interior de las células, los estrógenos se unen a sus receptores específicos y establecen el complejo estrógenos – receptores estrogénicos, que requiere la separación de las proteínas de estrés asociadas con el receptor estrogénico, las cuales lo estabilizan en su estado inactivo y lo ayudan a plegarse en una configuración apropiada que le otorga protección contra la degradación por las proteasas celulares para resguardar su actividad biológica. La activación del receptor estrogénico se inicia cuando la hormona se une a él, se disocian las proteínas de estrés y ocurre la dimerización, lo que provoca un cambio conformacional del complejo estrógenos – receptores estrogénicos. Los estrógenos también producen efectos no genómicos a través de los receptores estrogénicos, los cuales se localizan en las cavidades de las membranas plasmáticas de las células, mediante cambios que ocurren en el citoplasma.<sup>16</sup>

Existen evidencias que demuestran que los estrógenos pueden funcionar como antioxidantes en una actividad

independiente de su unión a receptores. Algunos derivados de los estrógenos han sido probados para determinar su actividad antioxidante en varios paradigmas de muerte neuronal y se encontró que además del  $17\beta$ -estradiol, el estriol, la estrona, el etinilestradiol y el 2- hidroxiestradiol también presentan poderosos efectos antioxidantes. Los requisitos básicos para que las moléculas estrogénicas actúen como antioxidantes es la presencia de un grupo hidroxilo intacto en el anillo A de la molécula esteroide.<sup>17</sup> Existen tres diferentes tipos de estrógenos: estriol, estradiol y estrona (figura 1).<sup>18</sup>

El estradiol (17-beta estradiol) y la estrona, son los más comunes en el uso de la terapia hormonal, están disponibles en una amplia variedad de preparaciones, incluyendo los parches transdérmicos y los preparados orales. Sin embargo, estos estrógenos también se han implicado en cáncer de mama. Las mujeres que han tenido cáncer de mama, no son consideradas candidatas adecuadas para la TH. Una alternativa para estas mujeres es estriol sistémico, que es un estrógeno más débil se cree que tienen una acción protectora contra el cáncer de mama.<sup>7</sup>



**Figura 1.** Tipos de estrógenos. Tomado de: Martín del Campo AF, 1996<sup>18</sup>.

### **3.6 TERAPIA HORMONAL EN DOSIS BAJA**

Desde hace más de 10 – 15 años existe evidencia de que con dosis bajas de estrógenos se logra frenar adecuadamente la pérdida ósea posmenopáusica y se puede tratar la sintomatología vasomotora en un porcentaje significativo de las pacientes. En el año 2001 se publicaron varios artículos con los resultados del estudio HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen), en los cuales se demostró la posibilidad de tratar mujeres posmenopáusicas con dosis bajas de estrógenos y progestágenos, con buenos resultados, respecto de tratamiento sintomático, tasas de amenorrea, protección

endometrial (aún con dosis bajas de progestágeno) y mantenimiento de un efecto favorable en el perfil lipídico.<sup>19</sup>

Actualmente, en nuestro medio se cuenta también con dosis más bajas denominadas ultrabajas dosis, que pueden ser administradas por vía oral y transdérmica en forma de parches de recambio semanal. La evidencia acumulada durante la última década indica que una dosis más baja que la estándar alivia los síntomas menopáusicos sin presentar riesgos.<sup>20</sup>

Las microdosis se relacionaron con menor sangrado. Algunos autores han sugerido que la microdosis o dosis ultra baja de estrógeno no requiere progestágeno regular, y que las dosis bajas de progestágeno son inocuas debido a que no estimulan el endometrio.<sup>21</sup>

### **3.7 ESTRÉS OXIDATIVO**

El estrés oxidativo (EOx) es definido como el desequilibrio bioquímico propiciado por la generación excesiva de radicales libres (RL) respecto a la cantidad y actividad eficiente de los sistemas antioxidantes, dando como resultado daño oxidativo a macromoléculas (proteínas, carbohidratos, lípidos y ADN);<sup>22</sup> así como también el desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies oxidantes que provocan daño oxidativo

a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes, el cual se ha relacionado con el envejecimiento y más de 100 padecimientos y enfermedades crónicas no transmisibles, ya que las especies reactivas (ER) y los radicales libres (RL) favorecen la presencia o las complicaciones de enfermedades como: aterosclerosis, diabetes mellitus, procesos inflamatorios, el proceso isquemia / reperfusión, enfermedad de Alzheimer, y diversos tipos de cáncer, entre otros.<sup>23, 24</sup>

No obstante, también se ha demostrado que los radicales libres son elementos fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis del organismo, sobre todo para algunos mecanismos inmunológicos y hematológicos, de ahí que sería un error suponer que se debe evitar el EOx en su totalidad, evitando la generación de estos subproductos o neutralizándolos a través de la ingesta desproporcionada e indiscriminada de antioxidantes, además de que la etiología y fisiopatología de las enfermedades crónicas no se explican únicamente con el EOx.<sup>3</sup>

El EOx como mecanismo vinculado con la enfermedad fue propuesto como una hipótesis desde 1954 por la Argentina Rebeca Gerschman. En 1956 Denham Harman, sugirió que la producción excesiva de RL era la causa del proceso de envejecimiento. Fue hasta 1969 cuando se

confirmó la hipótesis de la existencia de los RL con el descubrimiento de la enzima superóxido dismutasa (SOD) por Mc Cord y Fridovich.<sup>3</sup>

El oxígeno (O<sub>2</sub>) contenido en el aire que normalmente respiramos es fundamental para la vida, sin embargo, muchas reacciones en las que participa el O<sub>2</sub> originan RL, de ahí que el oxígeno sea una molécula potencialmente tóxica. La reducción univalente de O<sub>2</sub> genera intermediarios reactivos en una serie de reacciones que involucran cuatro electrones, produciendo tres compuestos denominados especies reactivas de oxígeno (EROs) los cuales generan RL.<sup>25</sup>

El organismo posee un sistema antioxidante encargado de evitar, neutralizar o eliminar especies reactivas como los RL, con lo cual se mantiene un equilibrio homeostático, sin embargo cuando ocurre un desequilibrio en el mecanismo antioxidante debido a sustancias o factores pro – oxidantes se propicia estrés oxidativo (EOx). EL equilibrio que existe entre las ER y el sistema antioxidante determina el grado de estrés oxidativo.<sup>26-28</sup>

El sistema antioxidante está formado por enzimas las cuales son superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa y catalasa, así como las proteínas acarreadoras de metales (ceruloplasmina,

lactoferrina, transferrina, etc.), las vitaminas A, C y E, la bilirrubina, el ácido úrico, el zinc y el selenio, y las hormonas melatonina, dehidroepiandrosterona y estrógenos.<sup>28</sup>

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, hidratos de carbono y ADN.<sup>20</sup>

### **3.8 MARCADORES PARA MEDIR ESTRÉS OXIDATIVO**

A medida que se ha logrado un avance en la comprensión de los mecanismos implicados en la generación de las especies reactivas (ER) y su acción sobre las biomoléculas han surgido múltiples biomarcadores de estrés oxidativo (EOx). Sin embargo, dado el dinamismo y complejidad del proceso en el que están involucrados tanto los biomarcadores de oxidación como los antioxidantes, no es posible medir este proceso con un solo indicador, es por esto que se deben evaluar simultáneamente varios marcadores para tener una mejor aproximación en la determinación del EOx.<sup>3</sup>

En general los biomarcadores de oxidación se agrupan en<sup>3</sup>:



- a) Productos de la peroxidación de lípidos:
- I. Biomarcadores volátiles medibles en aire exhalado.
  - II. Isoprostanos.
  - III. Productos aldehídicos como los lipoperóxidos (LPO).
- b) Productos de hidroxilación del ADN.
- c) Productos de hidroxilación de proteínas tales como aminoácidos oxidados.

En cuanto a los antioxidantes, también conocidos como antioxidantes endógenos, se puede señalar como los más relevantes:

- Glutación.
- La capacidad sérica antioxidante total (AT).
- Las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa (SOD), glutación peroxidasa (GPx), catalasa (CAT), glutación reductasa, glutación transferasa.

Además se consideran en la medición de EOx otros marcadores que tienen actividad antioxidante tales como<sup>20</sup>:

- Hormonas: estrógenos, melatonina, dehidroepiandrosterona.
- Metales: selenio, zinc.

- Vitaminas: B<sub>12</sub>, E, C, A, Ácido fólico.
- Proteínas plasmáticas: albumina, transferrina.

Para valorar los mecanismos antioxidantes intracelulares se utiliza tradicionalmente el seguimiento de la actividad de las enzimas antioxidantes SOD, GPx y CAT.<sup>29</sup>

Se considera a las biomoléculas oxidadas y a los componentes de los sistemas antioxidantes intracelulares y extracelulares, más fácilmente medibles en una muestra sanguínea, para poder hablar de EOx.<sup>20</sup>

Así mismo en la Unidad de Investigación en Gerontología se establecieron los puntos de corte de los marcadores bioquímicos para evaluar el EOx obtenidos de una población de adultos jóvenes sanos de 25 – 44 años sin exposición a factores pro – oxidantes ambientales y de estilo de vida, asumiendo el valor del percentil 90 (cuadro 2).<sup>20</sup>

**Cuadro 2.** Valores de corte para biomarcadores de estrés oxidativo obtenidos al percentil 90 de una población de adultos jóvenes de Actopan, Hgo.<sup>20</sup>

<b>BIOMARCADOR</b>	<b>VALOR DE CORTE</b>
Lipoperóxidos ( $\mu\text{mol} / \text{L}$ )	$\geq 0.320$
Superóxido dismutasa (U/ g Hb)	$\leq 1.18$
Glutación peroxidasa (U/ g Hb)	$\leq 56.3$
SOD / GPx + CAT	$\geq 0.023$
Capacidad plasmática antioxidante total ( $\text{mmol} / \text{L}$ )	$\leq 1.03$
Brecha antioxidante ( $\mu\text{mol} / \text{L}$ )	$\leq 696$

### **3.9 INTERPRETACIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO EN HUMANOS**

El principal problema que enfrenta la medición del EOX es determinar si es posible medir confiablemente el estado oxidativo de un individuo proporcionando datos con los cuales el médico puede actuar. Este problema es particularmente difícil si el procedimiento debe hacerse de una forma no invasiva, limitándose a muestras sanguíneas, de orina o cualquier otro líquido biológico. Otro problema es el desarrollo de métodos bioquímicos para medir el daño

oxidativo y los antioxidantes de una manera altamente reproducible en estas muestras; de aquí que se tengan diferentes métodos para medir el mismo tipo de daño.<sup>3</sup>

Se ha propuesto una gran variedad de marcadores biológicos para evaluar el EOx, cuyos indicadores han sido desarrollados para determinar el daño mediado por RL o la generación de RL in vivo, dentro de los cuales se incluyen las mediciones de lípidos, proteínas y ADN oxidados; además de la valoración de los componentes de los sistemas antioxidantes, estos marcadores son ampliamente utilizados en la investigación clínica y epidemiológica.<sup>30, 31</sup>

Por otro lado, se han propuesto como marcadores biológicos de EOx al sistema antioxidante a través de la medición de las enzimas SOD, GPx y CAT, además de componentes no enzimáticos como las vitaminas A, C y E, la concentración de selenio y zinc, el glutatión, la capacidad sérica antioxidante total (AT) y, recientemente el GAP o brecha antioxidante, este último definido como los antioxidantes diferentes de albúmina y ácido úrico, no medidos en las técnicas para la determinación de AT.<sup>32-36</sup>

Todas estas mediciones han sido utilizadas como biomarcadores aislados y de manera estática, interpretando el EOx como el incremento de las biomoléculas oxidadas o la disminución de los componentes antioxidantes

intracelulares y / o extracelulares; sin tomar en cuenta que el EOx integra el efecto de la exposición a oxidantes acoplado con los mecanismos protectores antioxidantes in vivo de una manera dinámica y dependientes de una gran variabilidad entre y dentro de los sujetos.<sup>37</sup>

### **3.10 ESTRÉS OXIDATIVO Y DEPRESIÓN EN EL CLIMATERIO**

En la distimia o depresión menor se presentan los mismos síntomas que en una depresión severa de manera más leve, y duran por lo menos 2 años. Las personas con distimia a menudo están faltos de ánimo y entusiasmo por la vida, y viven una existencia sin júbilo y energía que casi parece ser una extensión natural de su personalidad, así mismo también pueden sufrir de episodios de depresión grave.<sup>38</sup>

Se sabe que durante la perimenopausia muchas mujeres sufren de estado de ánimo deprimido. Sin embargo, en un estudio de Weissman y col. (1986) se observa que los diagnósticos que reciben más frecuentemente las mujeres entre los 35 y 65 años son episodios depresivos mayores y de distimia, por lo que al parecer hay una relación entre la depresión o el trastorno afectivo y el estatus climatérico.<sup>39</sup>

Como se mencionó anteriormente los síntomas depresivos se incrementan en la época perimenopáusica;

aparentemente la variabilidad hormonal aumenta el riesgo de presentar disminución del ánimo, la que se asocia especialmente a la desaparición del estrógeno. De hecho se ha observado que las mujeres que son sometidas a resección de ovarios desarrollan síndrome depresivo debido a la falta de producción de estrógenos.<sup>40</sup>

La disminución de la secreción de estrógenos frena la síntesis de neurotransmisores en el cerebro como la serotonina y dopamina, disminuyendo la disponibilidad de éstos en el sistema nervioso central, mientras que la disminución de progesterona disminuye la acción del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico o GABA, es el más extendido en el sistema nervioso central, pero no es un neurotransmisor activador, sino inhibitorio. En cambio los estrógenos alteran la actividad neurotransmisora del cerebro causando una baja actividad de los neurotransmisores activadores del sistema nervioso central, ya sea por una reducción del triptófano que es el precursor de la serotonina, y por lo tanto la producción de serotonina disminuye, o bien, por la disminución de la sensibilidad de los receptores de la dopamina, esto ha demostrado que la bioquímica del cerebro juega un papel significativo en los trastornos depresivos, ya que se sabe que las personas con depresión

grave típicamente tienen desequilibrios de neurotransmisores.<sup>38, 40 – 42</sup>

Además de los trastornos depresivos también los patrones de sueño, que se ven afectados por la bioquímica del organismo, pero generalmente son diferentes en las personas que sufren depresión. La depresión puede ser inducida o aliviada con ciertos medicamentos, y algunas hormonas pueden alterar o mejorar el estado de ánimo.<sup>38</sup>

Como ya se mencionó, los estrógenos desempeñan un papel importante en la depresión que se presenta durante el climaterio debido a la localización de los receptores de estrógeno en el cerebro que tiene una íntima relación fisiológica con el sistema límbico y, por consiguiente, con el estado de ánimo. Sin embargo existen algunas enfermedades de carácter crónico cuyas fisiopatologías se asocian fuertemente al estrés oxidativo, estas mismas enfermedades presentan significativamente mayores prevalencias de depresión que la población normal. En este sentido, actualmente, existe evidencia de que los pacientes con depresión poseen un desbalance entre las defensas antioxidantes y la producción de EROs, lo que provoca estrés oxidativo.<sup>41 – 43</sup>

La prevalencia de la depresión, como concepto general de enfermedad, ha aumentado en todo el mundo,

convirtiéndose en un grave problema de salud, que puede ser causado por diversos factores, como los antes mencionados. Por ello, un posible rol etiológico puede ser adjudicado al estrés oxidativo, ya que la evidencia actual demuestra que pacientes con dicho diagnóstico tienen elevados niveles de lipoperoxidación y disminuidas las defensas antioxidantes, es decir, presentan estrés oxidativo; este último se asocia a una disminución de los ácidos grasos omega-3, hecho que ha demostrado estar significativamente asociado con la depresión mayor, menor y post parto. Por consiguiente es posible plantear que el estrés oxidativo puede tener un rol en la etiología del subtipo de depresión que se relaciona con la disminución de los ácidos grasos omega-3.<sup>43</sup>

Por consiguiente el aumento de la peroxidación de lípidos está ligado al déficit de estrógeno, y a la pérdida de protección antioxidante, lo cual ha demostrado que el estradiol muestra un potente efecto protector contra la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) in vitro e in vivo<sup>44</sup>, sin embargo, el posible efecto antioxidante y sobre la depresión de los estrógenos a dosis bajas no se ha estudiado.



## 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha descrito que la sintomatología que presenta la mujer en la etapa de climaterio está asociada al declive estrogénico. Particularmente, se encontró que la fisiología de la depresión en esta etapa se debe, principalmente, a la deficiencia estrogénica. Así mismo, se observó que las mujeres con síntomas climatéricos parecen tener una concentración plasmática más baja de actividad antioxidante.

33

En estas circunstancias, para evitar el daño oxidativo está indicado incrementar la capacidad antioxidante. En el caso de la posmenopausia la administración de una terapia estrogénica ha mostrado un efecto benéfico tanto en la sintomatología como en el estrés oxidativo, sin embargo, existe un alto porcentaje de abandono del tratamiento por los efectos secundarios del mismo.

Por lo tanto el presente trabajo tiene la finalidad de determinar el efecto de la terapia estrogénica en mujeres durante la posmenopausia, administrada en microdosis para evitar efectos secundarios, pero que cumpla con el objetivo de disminuir los síntomas de depresión y el disminuir el estrés oxidativo lo cual nos plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿La terapia hormonal con estrógenos en microdosis disminuirá el estrés oxidativo y distimia en mujeres posmenopáusicas?

### **5.1 OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar si la terapia hormonal con estrógenos en microdosis disminuye el nivel de estrés oxidativo y depresión en mujeres posmenopáusicas después de 6 y 12 meses de su administración.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar el nivel de estrés oxidativo y depresión durante la posmenopausia antes de la administración de la terapia estrogénica.
- Determinar el nivel de estrés oxidativo y depresión durante la posmenopausia después de 6 y 12 meses de administrar la terapia estrogénica.
- Evaluar si el estrés oxidativo y la depresión disminuyen después de la administración de la terapia hormonal en microdosis de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.

## 6. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La administración de la terapia hormonal con estrógenos en microdosis ayudará a disminuir el estrés oxidativo en mujeres posmenopáusicas, debido a la actividad antioxidante que presentan los estrógenos, así como también ayudará a mejorar los síntomas de depresión en dichas mujeres.

36

### **7.1 TIPO DE ESTUDIO**

Se llevó a cabo un estudio experimental, prolectivo, longitudinal y comparativo.

37

### **7.2 UNIVERSO DE ESTUDIO**

Se llevó a cabo un Ensayo Clínico Controlado, donde se planteó el estudio en dos fases, una fase inicial exploratoria y una segunda fase de intervención (administración de estrógenos a dosis bajas) durante un año en una población de 70 mujeres de 45 a 55 años de la ciudad de México, de nivel socioeconómico medio, sin antecedentes depresivos y que se encuentren en la etapa de posmenopausia natural. Se incluirán en el estudio a las mujeres con útero diagnosticadas por un médico ginecólogo (Anexo 1) y que firmen el consentimiento informado (Anexo 2), tal como lo establece la declaración de Helsinki (Edimburgo, 2000).

Para dicho estudio se tomaron en cuenta los siguientes criterios:

### **7.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de 45 a 55 años.

- Pacientes con estudio citológico vaginal normal (hasta Negativo II)
- Pacientes con mastografía normal.
- Pacientes que acepten firmar el consentimiento escrito.

#### **7.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los estrógenos o progestágenos.
- Pacientes bajo tratamiento actual con otros hormonales.
- Pacientes que tengan antecedentes de hepatopatías.
- Pacientes con endometriosis.
- Participación simultánea en algún otro estudio.
- Pacientes con enfermedades mentales.
- Pacientes con antecedente de cirugía gástrica, y problemas de absorción de tubo digestivo.
- Pacientes con alcoholismo, adicción a drogas o uso crónico de AINES o corticoides.
- Antecedente de enfermedad trombótica.
- Pacientes con reporte de infección por VPH (virus de papiloma humano).
- Patología tumoral uterina o mamaria actual.
- Presencia de cualquier cáncer hormono-dependiente.

- Pacientes con ingesta de vitaminas antioxidantes A, C y/o E.

## **7.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Renuncia voluntaria.
- Incumplimiento en la toma del medicamento en algún mes de tratamiento.
- Desarrollo o descubrimiento de alguna neoplasia o tumor.
- Reacciones adversas severas atribuibles al tratamiento.

39

## **7.6 VARIABLES**

### **7.6.1 Dependientes:**

- Estrés oxidativo
- Distimia

### **7.6.2 Independiente:**

- Terapia Estrogénica en Microdosis

### **7.6.3 Covariables:**

- Tabaquismo: Dependencia a la nicotina identificada a través de número de cigarros que fuma diariamente y la necesidad de fumar.
- Ingesta de alcohol: Cantidad de bebidas alcohólicas (copas) que acostumbra ingerir, al menos en los últimos seis meses.
- Ejercicio físico: Actividad física prolongada no laboral caracterizada por movimientos articulares y musculares determinada por interrogatorio.
- Escolaridad: Número de años cursados en primaria, secundaria, bachillerato y profesional.
- Estado de salud: Diagnóstico médico que establece la presencia o ausencia de un proceso morboso.



## 7.6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS
Estrés oxidativo	Desequilibrio bioquímico propiciado por la generación excesiva de radicales libres (RL) respecto a la cantidad y actividad eficiente de los sistemas antioxidantes, dando como resultado daño oxidativo a macromoléculas (proteínas, carbohidratos, lípidos y ADN).	Cuantitativa Continua	Medición de: <span style="float: right; border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 2px;">41</span> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lipoperoxidos: <math>\mu\text{mol/L}</math></li> <li>- Superóxido dismutasa: U/mL</li> <li>- Glutación peroxidasa: U/L</li> <li>- Capacidad sérica antioxidante total: mmol/L</li> <li>- Brecha antioxidante (GAP)</li> <li>- Razón SOD/GPx</li> </ul>
Distimia	Trastorno afectivo o del estado del ánimo que a menudo se parece a una forma de depresión grave menos severa, pero más crónica.	Cualitativa Ordinal	Leve Moderado Severo
Terapia Estrogénica	Tratamiento hormonal de estrógenos a dosis bajas oral (tratamiento vs. placebo)	Cualitativa Ordinal	Microdosis Placebo

## 7.7 TÉCNICAS

Se capacitó a los aplicadores de instrumentos, con el fin de garantizar la confiabilidad en la obtención de datos. A todas las mujeres se les aplicó un cuestionario semiestructurado para registrar las variables de tabaquismo, alcoholismo, ejercicio físico y escolaridad (Anexos 3 y 4). Se les practicó una mastografía y un Papanicolaou al inicio y al final del estudio para descartar patologías de mama y útero.

42

El estado de salud fue evaluado a través de la aplicación de un expediente clínico orientado por problemas abreviado evaluado por un médico ginecólogo, en el que se consideran diagnósticos previos y de detección, la tensión arterial y la obtención del índice de masa corporal calculado a través del peso entre la talla al cuadrado. Así mismo se aplicaron cuestionarios con la finalidad de obtener información acerca de la presencia y el nivel de distimia asociado a la menopausia (Anexo 5), y la sintomatología posmenopáusica (Anexo 6), dichos cuestionarios fueron:

- Escala de depresión autoaplicada de Zung (SDS) [*Zung's Self – Rating Depression Scale (SDS)*], que data de 1965 cuya versión en español es la propuesta por Conde<sup>45</sup>, ampliamente utilizada y validada en su versión en español para pacientes en atención primaria<sup>46, 47</sup>. Es

un cuestionario autoaplicado para la detección y la medida de la gravedad de la depresión que consta de 20 ítems planteados en forma positiva o negativa que exploran síntomas depresivos y evalúan si la característica está presente en el momento actual o recientemente «raramente», «a veces», «frecuentemente» o «siempre». Cada ítem puntúa de 1 a 4 puntos. La puntuación bruta obtenida (p) se convierte a un índice porcentual (índice SDS =  $p \times 100 / 80$ ). Los puntos de corte usuales son: No depresión: < 50% (<40 puntos), depresión leve: 50 – 59% (40 – 47 puntos), depresión moderada: 60 – 69% (48 – 55 puntos) y depresión grave: > 69% (> 55 puntos). Anexo 5

- Escala de calificación de menopausia (*Menopause Rating Scale* [MRS]) traducido al español. Instrumento desarrollado para determinar la calidad de vida de la mujer posmenopáusica validado para establecer el efecto de la TH, que consta de 11 preguntas que evalúan 3 dimensiones (psicológica, somato-vegetativa y urogenital) con 5 opciones de respuesta tipo escala *Likert* que evalúan los síntomas presentes durante este proceso de ninguno hasta muy severo<sup>48, 49</sup>. Anexo 6

Al inicio del estudio se les tomaron a todas las participantes muestras sanguíneas en tubos al vacío con EDTA como anticoagulante y sin anticoagulante, entre 7-9 am con un ayuno de 8 horas y se realizarán la biometría hemática y la química sanguínea de 4 elementos con perfil de lípidos y albúmina, como parte del diagnóstico de estado de salud. Las determinaciones hematológicas fueron llevadas a cabo en un equipo automatizado y para las bioquímicas se utilizaron reactivos comerciales de Randox Laboratories, Ltd. El estrés oxidativo se cuantificó a través de la capacidad plasmática antioxidante total, enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa) utilizando el método comercial de Randox Laboratories, Ltd; y la cuantificación de los lipoperóxidos se llevó a cabo por un método colorimétrico utilizando ácido tiobarbitúrico (TBARS).<sup>50</sup> Así mismo se midieron los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol (E2) por el método de radioinmunoanálisis (RIA) para corroborar el estado posmenopáusico.

#### Capacidad sérica antioxidante total:

Para esta determinación se empleó un estuche comercial (*Total antioxidant status*, Randox Laboratories Ltd, UK). Se trata de una prueba donde se combinan peroxidasa

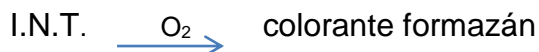
(metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'-azido-di etilbenzotiazolinsulfonato), que resultan en la formación de radical catión ABTS<sup>+</sup>. Dicho radical presenta una coloración verde azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produce la supresión de esta coloración, siendo ésta proporcional a la concentración de antioxidantes. Para la determinación se empleó plasma heparinizado que puede ser almacenado por máximo 36 horas de 2 a 8°C o congelarse por máximo 14 días.

Superóxido dismutasa (SOD):

Para cuantificar la actividad de esta enzima se empleó el equipo comercial Ransod superóxido dismutasa (Randox Laboratories Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantinoxidasa (XOD) para formar radicales superóxido.



Los radicales superóxido formados reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil) — (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:

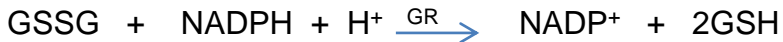


Glutación Peroxidasa (GPx):

Para cuantificar la actividad de la GPx se empleó un estuche comercial de Radox (Ransel glutación peroxidasa). Este método está basado en el trabajo de Plagia y Valentine. La GPx cataliza la oxidación del glutati3n (GSH) por el hidroper3xido de cumeno.



El glutati3n oxidado (GSSG) en presencia de glutati3n reductasa (GR) y NADPH es inmediatamente convertido en su forma reducida con una oxidaci3n concomitante de NADPH en NADP<sup>+</sup>. Se mide la disminuci3n de la absorbancia a 340nm.



Lipoper3xidos:

Esta t3cnica utiliza el malonaldeh3ido (MDA) como marcador de lipoperoxidaci3n. Mediante una reacci3n con 3cido tiobarbit3rico (TBA), el cual forma un pigmento de color rosa que se mide a 535nm. La formaci3n del complejo TBA-MDA por eliminaci3n de ox3geno se ve favorecida por la adici3n de butiril-hidroxitolueno (BHT). La muestra a emplear es plasma

heparinizado, al cual se adicionan 10mL de BHT 2mmol por cada 1mL de plasma en caso de que éste no se vaya a ensayar inmediatamente, para prevenir auto-oxidación de la muestra. El método utilizado se basa en el análisis realizado por Jentzsch en 1996 en relación al malonaldehído en fluidos corporales humanos.

En el ensayo, 400  $\mu$ L de plasma o del estándar de malondialdehído (0.2-4.0  $\mu$ mol/L) preparado por la hidrólisis de 1, 1, 3, 3-tetrametoxipropano (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) se mezclaron con 400  $\mu$ L de ácido ortofosfórico 0.2 M (Sigma Chemical Co.) y 50  $\mu$ L de butiril-hidroxitolueno 2 mM (Sigma Chemical Co.) en tubos de 12 x 75 mm. Posteriormente se agregaron 50  $\mu$ L de reactivo de ácido tiobarbitúrico (0.11 mol/L en 0.1 mol/L NaOH; Fluka, Buchs, Suiza) y se mezcló; después, 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 1,000  $\mu$ 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 con la curva de calibración.

Brecha Antioxidante (GAP):

Para obtener los valores de la brecha antioxidante se realizaron conversiones de:

- Capacidad sérica antioxidante total de mmol/L a  $\mu\text{mol/L}$ :  $\text{AoxT} = (\text{Aox}) (1000)$

- Albúmina y ácido Úrico a micromol:

$\text{Alb}_{\mu\text{m}} = (\text{Alb}) (151)$        $\text{Ác. Úrico}_{\mu\text{m}} = (\text{Ác. Úrico}) (59.5)$

Y por último se calcula la brecha antioxidante:

$$\text{GAP} = \text{AoxT} - [(\text{Alb}_{\mu\text{m}} * 0.69) + \text{Ác. Úrico}_{\mu\text{m}}]$$

La razón SOD/GPx:

Se calcularon los valores de SOD y GPx por gramo de Hemoglobina de la siguiente manera:

$$\text{SODHb} = \frac{\text{SOD/Hb}}{10} \qquad \text{GPxHb} = \frac{\text{GPx/Hb}}{10}$$

Con los valores obtenidos de SOD y GPx por gramo de Hb se calcula la razón SOD/GPx:



$$SOD/GPx = \frac{SODg/Hb}{GPxg/Hb}$$

Una vez concluida la etapa inicial, las pacientes se asignaron aleatoriamente a cualquiera de los dos grupos de estudio; al grupo de tratamiento se les proporcionó un tratamiento oral a base de estrógenos conjugados en dosis de 0.312 mg el cual ingirieron diariamente durante 12 meses, acompañados de 5 mg de medroxiprogesterona durante los últimos 10 días de cada 6 meses; el segundo grupo recibió un placebo durante 12 meses, al igual que el primer grupo. Todas las pruebas y mediciones realizadas en un inicio se repitieron a los 6 y 12 meses, respectivamente, para evaluar el efecto de la terapia hormonal frente al placebo y descartar efectos adversos o para tener registro de estos últimos y tomar las medidas necesarias.

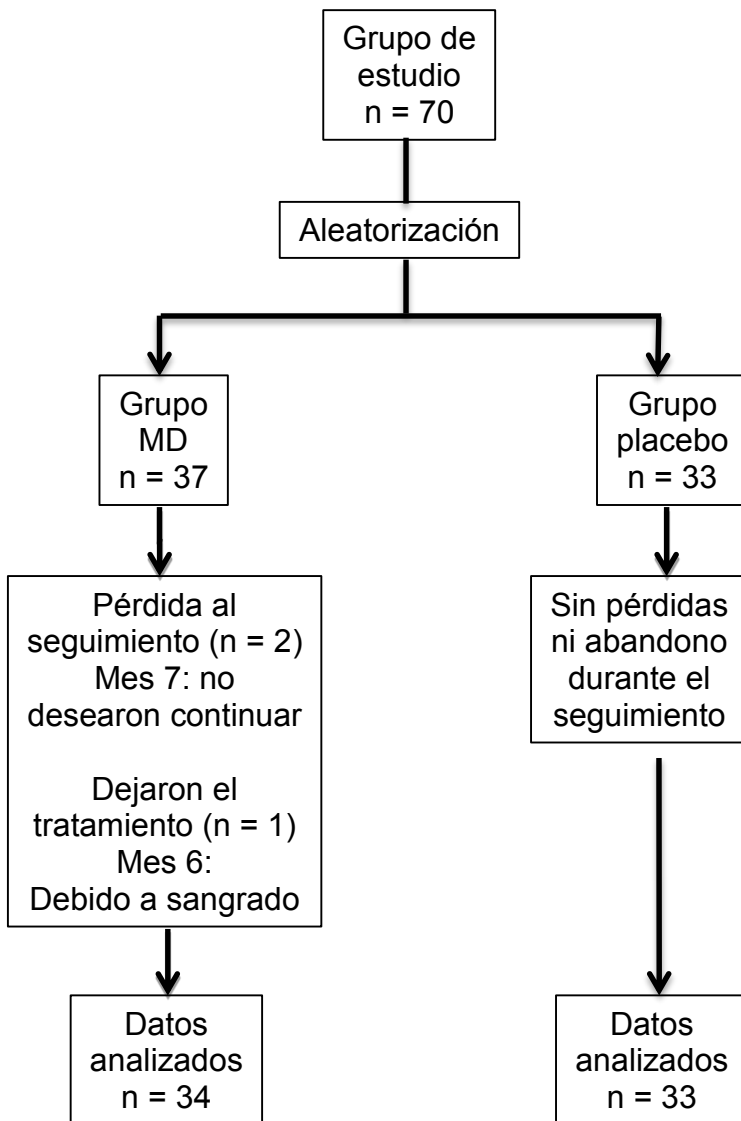
## **7.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó el cálculo de medidas descriptivas, frecuencias y porcentajes en las cualitativas, y media y desviación estándar en las cuantitativas, aplicando las pruebas:  $\chi^2$ , t de Student, t pareada, ANOVA de medidas repetidas y Mc Nemar como pruebas comparativas y de asociación.

Se utilizó un valor de corte de  $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$  para lipoperóxidos altos con base en el 90 percentil de sujetos jóvenes. Se consideró una prueba estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.05$ . Dicho análisis se efectuó con el programa estadístico SPSS V 15.0.

### 8.1 SEGUIMIENTO DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO

Durante el seguimiento del estudio se tuvo una pérdida del tamaño de muestra en el grupo de tratamiento con microdosis, dos pacientes ya no desearon continuar por falta de tiempo y una abandono el tratamiento debido a la presencia de sangrado endometrial. Del grupo placebo todas las pacientes concluyeron el estudio. Finalmente en el grupo de tratamiento quedaron 34 pacientes y en el grupo placebo siguieron las 33 pacientes (Figura 2).



**Figura 2.** Diagrama de seguimiento de las mujeres posmenopáusicas en el ensayo clínico

## **8.2 COMPARACIÓN DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y EVALUACIÓN DE LOS FACTORES PROOXIDANTES**

Para llevar a cabo este estudio se formaron dos grupos aleatoriamente (placebo n=33, tratamiento n=34) de mujeres de 45 a 55 años de edad. Entre ambos grupos se realizó una comparación de las mediciones utilizadas para evaluar el estado de salud: biometría hemática, química sanguínea, medidas antropométricas y evaluación del estado de ánimo, donde se observó una diferencia estadísticamente significativa en la tensión arterial diastólica y sistólica (Cuadro 3).

53

También fue necesario realizar una evaluación de los factores pro-oxidantes que podrían afectar a los grupos de estudio. El análisis realizado entre ambos grupos muestra una diferencia estadísticamente significativa entre ellos para el factor de consumo de café (Cuadro 4).

Se realizó un análisis de los marcadores de Estrés Oxidativo entre ambos grupos observándose una diferencia estadísticamente significativa en los marcadores de Capacidad plasmática antioxidante total y GAP (Cuadro 5).

**Cuadro 3.** Descripción de los grupos de estudio, media  $\pm$  desviación estándar para variables cuantitativas.

VARIABLE	PLACEBO (n = 33)	TRATAMIENTO (n = 34)
Edad (años)	53.09 $\pm$ 4.2	51.50 $\pm$ 3.7
E2 (pg/mL)	18.9 $\pm$ 39.3	4.5 $\pm$ 15.8
FSH (mU/mL)	54.3 $\pm$ 24.0	57.5 $\pm$ 26.4
Hemoglobina (g/dL)	14.8 $\pm$ 1.0	14.8 $\pm$ 0.7
Hematocrito (%)	44.9 $\pm$ 3.0	44.8 $\pm$ 2.2
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	5,536 $\pm$ 1,142	5,785 $\pm$ 1,503
Eritrocitos (x 10 <sup>6</sup> cel/mm <sup>3</sup> )	4.9 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 0.3
CMHC (%)	32.9 $\pm$ 0.8	32.9 $\pm$ 1.0
Glucosa (mg/dL)	114 $\pm$ 53	102 $\pm$ 36
Ácido Úrico (mg/dL)	4.7 $\pm$ 1.4	4.5 $\pm$ 1.3
Colesterol (mg/dL)	215 $\pm$ 53	234 $\pm$ 48
Triglicéridos (mg/dL)	163 $\pm$ 63	217 $\pm$ 226
Colesterol HDL (mg/dL)	57 $\pm$ 13	51 $\pm$ 11
Colesterol LDL (mg/dL)	123 $\pm$ 42	140 $\pm$ 65
Albumina (g/dL)	4.7 $\pm$ 0.5	4.5 $\pm$ 0.3
Peso (kg)	64.9 $\pm$ 11.7	66.7 $\pm$ 11.4
Talla (m)	1.52 $\pm$ 0.06	1.53 $\pm$ 0.06
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.00 $\pm$ 4.43	28.70 $\pm$ 5.18
Cintura(cm)	92.2 $\pm$ 11.9	92.7 $\pm$ 8.6
Cadera (cm)	100.8 $\pm$ 9.2	102.0 $\pm$ 9.8
ICC	0.92 $\pm$ 0.07	0.91 $\pm$ 0.06
TAS (mm Hg)	116 $\pm$ 16	127 $\pm$ 16*
TAD (mm Hg)	83 $\pm$ 10	75 $\pm$ 8†
Puntuación Depresión SDS	35 $\pm$ 12	34 $\pm$ 13
Puntuación MRS total	19 $\pm$ 10	17 $\pm$ 9
Puntuación MRS psicológico	7 $\pm$ 4	6 $\pm$ 4
Puntuación MRS somático	7 $\pm$ 4	6 $\pm$ 4
Puntuación MRS urogenital	5 $\pm$ 4	5 $\pm$ 3

Prueba t de Student, \* p<0.05, †p <0.0001. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, SDS: escala de depresión de Zung; MRS: *menopause rating scale*.

**Cuadro 4.** Prevalencia de factores pro-oxidantes por grupo de estudio.

VARIABLE	PLACEBO (n=33)	TRATAMIENTO (n=34)
Fuma ( $\geq 2$ cigarros)	3 (60%)	2 (40%)
Café ( $\geq 2$ tazas )	4 (24%)	13 (76%)*
Alcohol ( $\geq 2$ copas )	2 (33%)	4 (67 %)
Ejercicio ( $\geq 30$ min;3 veces/sem)	20 (53%)	18(47%)
Horas de sueño (Horas)	6.3 $\pm$ 1.4	6.9 $\pm$ 1.2

Prueba  $\chi^2$ , \*p<0.01

55

**Cuadro 5.** Marcadores de estrés oxidativo en los grupos de estudio antes del seguimiento.

VARIABLE	PLACEBO (n=33)	TRATAMIENTO (n=34)
Lipoperóxidos ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.349 $\pm$ 0.055	0.354 $\pm$ 0.085
Superóxido dismutasa (U/g Hb)	1.14 $\pm$ 0.07	1.17 $\pm$ 0.10
Glutación peroxidasa (U/g Hb)	51.65 $\pm$ 14.14	55.67 $\pm$ 18.81
Capacidad plasmática antioxidante total (mmol/L)	1.06 $\pm$ 0.22	1.28 $\pm$ 0.28*
Brecha antioxidante, GAP ( $\mu\text{mol/L}$ )	294 $\pm$ 208	529 $\pm$ 289 <sup>†</sup>
Razón SOD /GPx	0.028 $\pm$ 0.025	0.024 $\pm$ 0.009

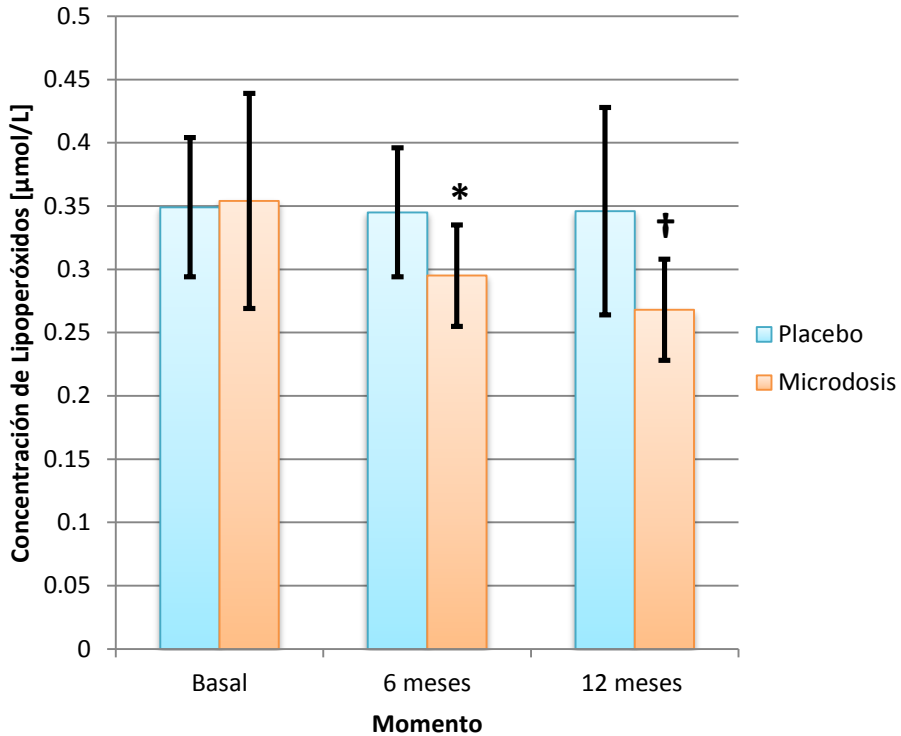
Prueba t de Student, \* p<0.05, <sup>†</sup>p <0.0001

### **8.3 EFECTO DE LA TERAPIA ESTROGÉNICA EN MICRODOSIS SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO**

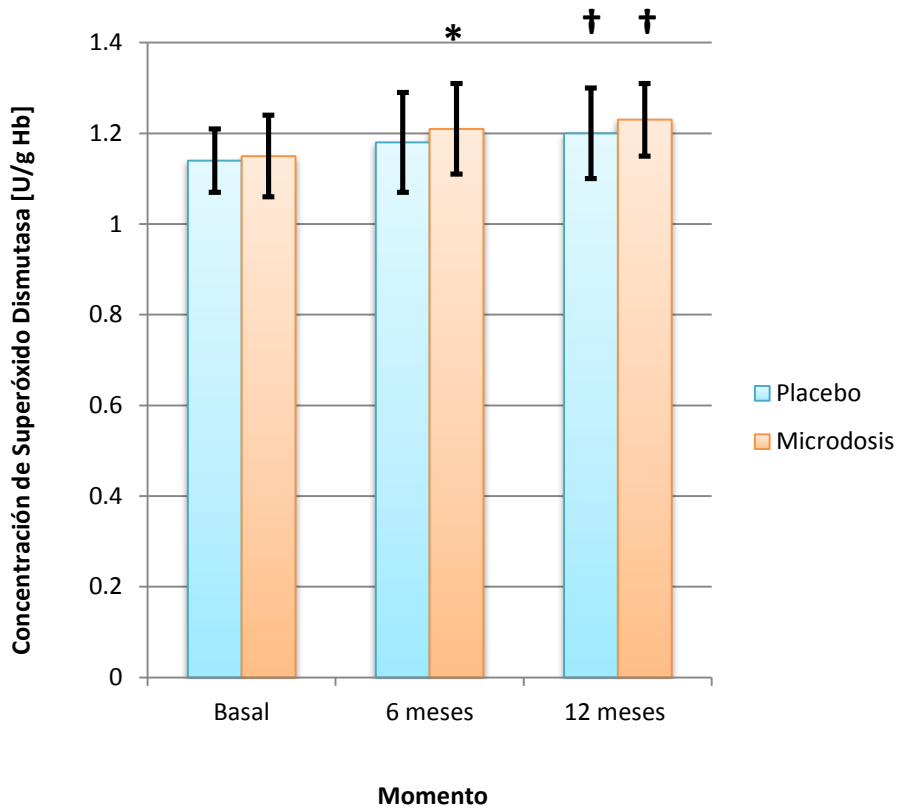
Después de evaluar y analizar los biomarcadores para estrés oxidativo se observó una disminución estadísticamente significativa en la concentración de lipoperóxidos después de los 6 y 12 meses de tratamiento en el grupo de tratamiento con microdosis. También se observa una disminución en el grupo placebo aunque no es significativa, posiblemente debido al efecto placebo (Figura 3).

También se observó un aumento para el marcador de superóxido dismutasa después de 6 y 12 meses de tratamiento para el grupo de microdosis con una diferencia significancia de  $p < 0.05$  y  $p < 0.01$  respectivamente. El resto de los marcadores muestran cambios no significativos (Figura 4).





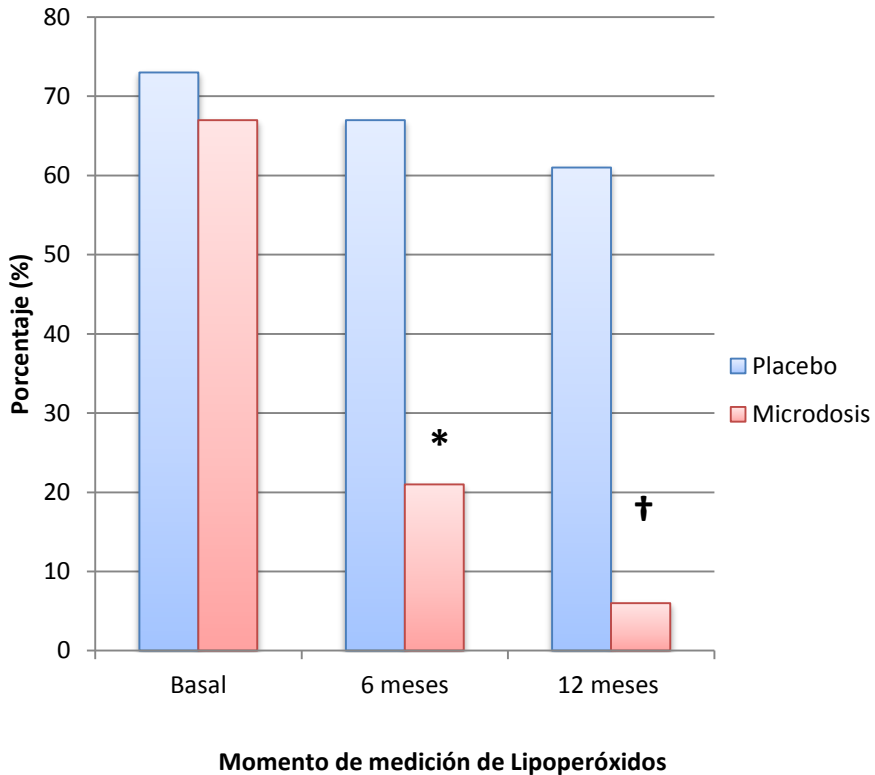
**Figura 3.** Concentración de lipoperóxidos [ $\mu\text{mol/L}$ ] al inicio, después de 6 y 12 meses de tratamiento en ambos grupos de estudio. Prueba t pareada, \* $p < 0.01$ , † $p < 0.0001$ .



**Figura 4.** Concentración de Superóxido Dismutasa [U/g Hb] al inicio, después de 6 y 12 meses de tratamiento en ambos grupos de estudio. Prueba t pareada, \* $p < 0.05$ , † $p < 0.01$

Se dicotomizaron los niveles de lipoperóxidos para observar la proporción de mujeres posmenopaúsicas con valores altos después de los 6 y 12 meses de tratamiento, observándose una disminución estadísticamente significativa en la proporción de mujeres con lipoperóxidos altos sometidas a tratamiento en ambos momentos; igualmente se observó una disminución en la proporción de mujeres posmenopaúsicas del grupo placebo pero no significativa, la disminución se debe al efecto placebo (Figura 5).

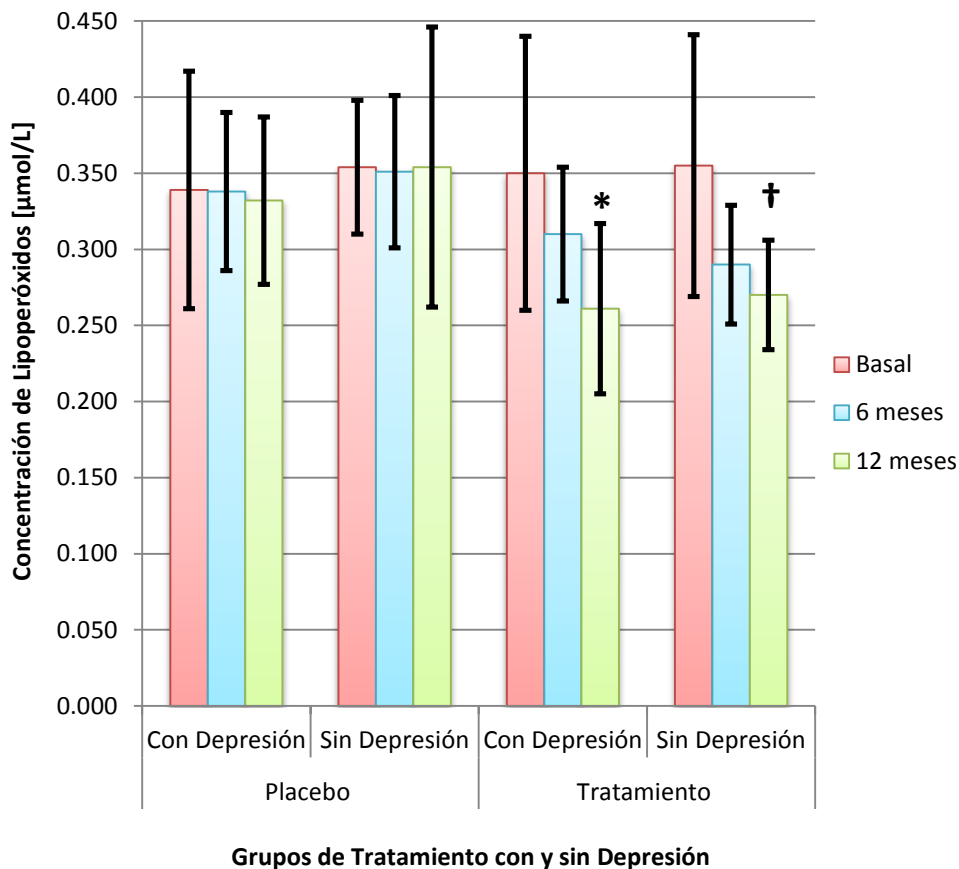
Utilizando como valor de corte  $\leq 1.18$  [U/g Hb] para la actividad de SOD, se observó una disminución en la proporción de mujeres con SOD baja después de los 12 meses de tratamiento en el grupo de microdosis (19(68%) vs. 6(20%) con una significancia estadística de  $p < 0.01$ ). El resto de los marcadores mostraron cambios no significativos.



**Figura 5.** Proporción de mujeres con valor de lipoperóxidos >0.320 µmol/L en ambos grupos de estudio antes y después de 6 y 12 meses de tratamiento. Prueba de Mc Nemar, \* $p < 0.01$ , † $p < 0.0001$ .

Después de realizar la estratificación por estado del humor (distimia) y grupo de estudio los resultados muestran una disminución significativa en la concentración de lipoperóxidos en los grupos de tratamiento con y sin depresión, sin embargo en el grupo de tratamiento con depresión muestra una disminución mayor; en el grupo placebo con depresión se observa una disminución en la concentración de lipoperóxidos no estadísticamente significativa debido al efecto placebo (Figura 6).

En la capacidad plasmática antioxidante total (AOx) se observó un incremento tanto en pacientes con y sin depresión en la medición de los 12 meses ( $1.03 \pm 0.24$  vs.  $1.30 \pm 0.14$  y  $1.20 \pm 0.17$ , respectivamente, con una significancia de  $p < 0.01$ ). Estratificando por estado de humor (con y sin depresión) el marcador de brecha antioxidante también mostró un aumento en la medición de los 12 meses ( $264 \pm 237$  vs.  $672 \pm 95$  y  $559 \pm 176$ , respectivamente, con una significancia de  $p < 0.0001$ ). El resto de los marcadores no mostraron cambios estadísticamente significativos.

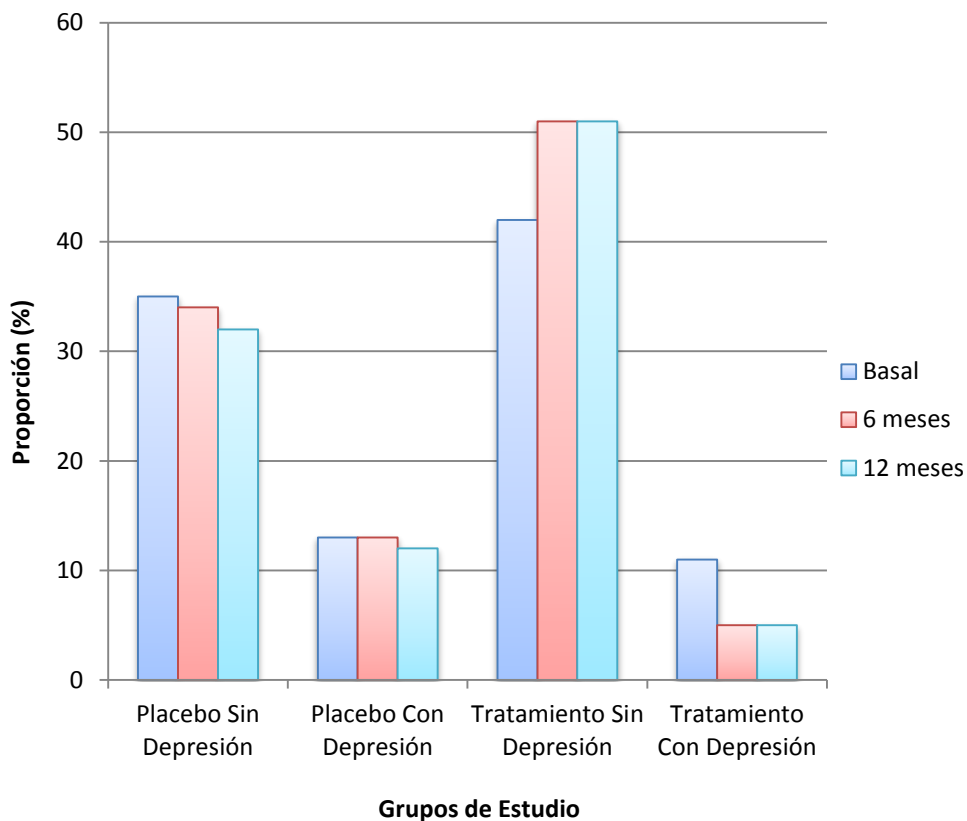


**Figura 6.** Relación de la concentración de lipoperóxidos con la depresión en los 3 momentos de medición. Prueba ANOVA de medidas repetidas, \* $p < 0.05$ , † $p < 0.01$

## **8.4 EFECTO DE LA TERAPIA ESTROGÉNICA EN**

### **MICRODOSIS SOBRE LA DISTIMIA**

Se evaluaron ambos grupos de estudio estratificando de acuerdo al estado de humor (depresión) para conocer si existía una disminución en la proporción de mujeres sometidas a tratamiento con microdosis estrogénica que padecían depresión antes de iniciar el tratamiento debido a la etapa de la posmenopausia. Después de obtener las proporciones por medio de la prueba de Mc Nemar se observó que existe una disminución de mujeres con depresión durante la posmenopausia después de los 6 y 12 meses de tratamiento estrogénico en microdosis siendo este cambio no estadísticamente significativo (Figura 7).



**Figura 7.** Porcentaje de mujeres de ambos grupos de estudio con y sin depresión antes y después de los 6 y 12 meses de tratamiento.



### **9.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

El climaterio se refiere a un período más o menos prolongado, que incluye tanto a la etapa que antecede como a la que sigue a la menopausia, una FSH mayor de 40 UI/L y un estradiol menor de 25 pg/mL hacen diagnóstico de menopausia. La perimenopausia, en cambio, designa al intervalo de transición que se inicia cuando los ciclos menstruales de las mujeres se tornan irregulares y culmina con la cesación de los ciclos menstruales (generalmente desde los 45 hasta los 52 años de edad).<sup>51</sup>

Los últimos 1-2 años de la perimenopausia se caracterizan por una producción disminuida de estrógenos, lo que se asocia a variados síntomas somáticos y psicológicos así como daño oxidativo, los cuales señalan el inicio de la posmenopausia.<sup>52</sup> Por ello en el presente estudio se pretendió observar el efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la distimia en mujeres posmenopáusicas, ya que la literatura señala que en esta etapa del climaterio los síntomas ya mencionados son mayores; después de 6 y 12 meses de la administración del tratamiento con estrógenos y progesterona a mujeres

posmenopáusicas y se evaluaron los marcadores de estrés oxidativo comparando sus resultados con los resultados de un grupo de mujeres posmenopáusicas a las cuales se les administró un tratamiento placebo.

Para realizar el estudio, inicialmente se determinó el estado de salud de las mujeres de ambos grupos de estudio, en los resultados se pudo observar que no existió ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, excepto en las tensiones arteriales sistólica y diastólica, lo cual concuerda con lo reportado por Urdaneta y col<sup>53</sup>, quienes encontraron que grupos de mujeres pre y postmenopáusicas no presentaban valores fuera de los límites normales de los parámetros bioquímicos y hematológicos.

Para el caso del trastorno de depresión los grupos reflejan resultados similares ya que ambos grupos se encuentran en la etapa de la posmenopausia, por lo tanto presentan los mismos síntomas psicossomáticos característicos de la etapa.

De igual manera se evaluaron los factores pro – oxidantes que podrían causar un daño oxidativo provocando un desequilibrio en el mecanismo antioxidante, en los resultados se observa que únicamente hay un cambio significativo en la ingesta de café siendo mayor en el grupo

de tratamiento con terapia estrogénica en microdosis, en el resto de los factores no hay cambios estadísticamente significativos.

## **9.2 EFECTO DE LA TERAPIA ESTROGÉNICA EN EL ESTRÉS OXIDATIVO**

67

En el caso del estrés oxidativo se sabe que es un desequilibrio causado por especies reactivas y radicales libres, los cuales son causantes del daño oxidativo a las biomoléculas, dicho daño no puede ser combatido por el sistema antioxidante ya que este se encuentra afectado por el desequilibrio que existe entre los oxidantes – antioxidantes. Se plantea que la deficiencia de estrógenos durante la posmenopausia causa desequilibrio oxidativo – antioxidativo en la mujer.

Se sabe que el EOx aumenta con el envejecimiento, por lo tanto se puede determinar que una mujer en la etapa de la posmenopausia presenta EOx, ya que se considera que esta etapa es el comienzo del envejecimiento en las mujeres, debido a una serie de cambios endocrinos causados por la disminución de estrógenos.<sup>54, 55</sup>

La peroxidación lipídica, como marcador de EOx, es generalmente inducida por un radical hidroxilo que sustrae un hidrógeno a la cadena lateral de un ácido graso formando

un radical carbonado, lo que genera una cadena de reacciones oxidativas. Los antioxidantes, pueden formar complejos estables impidiendo la acción catabólica de los radicales libres en la membrana celular<sup>56</sup>. En este estudio se puede observar que estas reacciones ocurren con mayor frecuencia durante la menopausia ya que se observó que la concentración de los lipoperóxidos era mayor en las mujeres posmenopáusicas, esto se debe a que los radicales libres que se producen por el desequilibrio del sistema antioxidante provocan la peroxidación lipídica, así como lesiones en las moléculas de proteínas, carbohidratos y ADN.<sup>57</sup>

Sin embargo las mujeres posmenopáusicas sometidas a tratamiento hormonal en microdosis presentan una disminución en la concentración de lipoperóxidos, la cual es estadísticamente significativa después de los 6 y 12 meses de tratamiento. Esto se debe a que los estrógenos, principalmente el estradiol, han sido reportados para disminuir EOx mediante la modulación de la expresión y función de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), así como enzimas antioxidantes (SOD, GPx, catalasa), que proporcionan protección contra el EOx. Por otra parte estudios han demostrado que los estrógenos son potentes antioxidantes que pueden disminuir la oxidación de las lipoproteínas, esto es posible debido a la estructura

química de la molécula de los estrógenos (E2), la cual permite actuar como captadores de radicales libres que previenen el daño oxidativo y son capaces de donar hidrógeno a partir de su anillo de fenol-hidroxilo, se ha documentado que los E2 tienen efectos antioxidantes en la inhibición de la peroxidación lipídica de membrana y lipoproteínas de baja densidad (LDL) de oxidación.<sup>58, 59, 10</sup>

Con respecto a la superóxido dismutasa (SOD) pudo observarse un incremento en la actividad en las mujeres sometidas a tratamiento con TH en microdosis, y a pesar que solo se midió la SOD total se observó un cambio estadísticamente significativo, pero sería conveniente realizar la medición de la SOD mitocondrial y aumentar el tamaño de muestra para tener un cambio mayor. El cambio observado demuestra que la terapia estrogénica funciona como un inductor de la actividad de la enzima, ya que al inicio del estudio la SOD presentaba niveles menores y después de los 6 y 12 meses de tratamiento con estrógenos aumentó, es muy importante el cambio observado ya que la SOD actúa en el organismo como un componente del sistema de defensa antioxidante. Estos resultados son contrarios a los reportados por Bednarek-Tupikowska y cols. en 2006 que no encontró diferencia en la actividad de la enzima después de 6 meses utilizado dosis estándar<sup>60</sup>; pero

concordantes con lo reportado por Unfer y cols. el mismo año<sup>61</sup>. Esta controversia ha sido recientemente resuelta con un estudio que señala que la TH puede actuar como regulador de la expresión génica de las enzimas antioxidantes<sup>62</sup>, como lo observado en este trabajo aunque para GPx el efecto no haya sido estadísticamente significativo, al igual que para los otros marcadores: capacidad plasmática antioxidante total (AOx), brecha antioxidante (GAP) y la razón SOD /GPx, probablemente se debe a que el tamaño de muestra fue pequeño.

En cuanto a los resultados obtenidos en el grupo placebo se observa una aparente mejoría con respecto al EOx, la cual no es significativa, porque el cambio es debido al efecto placebo. Investigaciones recientes de Finnis y cols, (2010)<sup>63</sup> han demostrado que el efecto placebo es un evento psicobiológico genuino atribuible a todo el contexto terapéutico y que entre sus mecanismos destacan 2, el psicológico y neurobiológico. En el caso del grupo placebo se considera que es un mecanismo psicológico ya que las pacientes tenían conocimiento de los efectos de la terapia estrogénica y ellas consideraban que se les administraba estrógenos y no un placebo.

A pesar de los beneficios que se adquieren con la administración de estrógenos, existen reacciones adversas

por lo cual no es recomendable la TH para todas las mujeres, es por ello que por años se ha contraindicado la TH, sin embargo actualmente, en nuestro medio se cuenta también con dosis más bajas denominadas microdosis y ultrabajas dosis, que pueden ser administradas por vía oral. La evidencia acumulada durante la última década indica que una dosis más baja que la estándar alivia los síntomas menopáusicos sin presentar riesgos.<sup>20</sup> Con los resultados obtenidos se logró comprobar que la microdosis ejerce un beneficio a los síntomas posmenopáusicos así como también beneficios para prevenir o disminuir el daño oxidativo en las mujeres sin causar daños adversos.

Después de observar los resultados se determinó que las mujeres en etapa posmenopáusica presentan niveles bajos de E2 los cuales están relacionados con un mayor daño de los radicales libres a las membranas lipídicas, causando una disminución del sistema antioxidante, por lo que la mujeres posmenopáusicas tienen un mayor riesgo de presentar EOX, pero después de la administración de la terapia estrogénica en microdosis el daño oxidativo disminuye y el sistema antioxidante aumenta, lo que confirma la hipótesis de que los E2 ejercen un efecto antioxidante y la terapia estrogénica en microdosis es una excelente opción descartando los riesgos al administrar TH.

### **9.3 EFECTO DE LA TERAPIA ESTROGÉNICA SOBRE LA DISTIMIA**

Aparte del daño oxidativo que causa la etapa de la posmenopausia existen diferentes teorías que explican la relación entre menopausia y la depresión. La teoría bioquímica asocia directamente la caída de los niveles de estrógenos con la depresión, ya que los estrógenos aumentan los niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina que se supone están disminuidos en los pacientes deprimidos, lo cual se relaciona con las alteraciones funcionales del sistema nervioso central que experimentan la mujeres posmenopáusicas debido a la deficiencia de estrógenos. En este sentido, los estrógenos, además de ser hormonas sexuales que funcionan como antioxidantes contrarrestando el estrés oxidativo, también actúan como antidepresivos.<sup>64 – 66</sup>

Por lo tanto en el presente estudio aparte de evaluar el efecto de la terapia estrogénica sobre el EOx también se evaluó el efecto sobre la depresión. Esta evaluación se realizó por medio del instrumento SDS, encontrándose que en el grupo de las posmenopáusicas deprimidas sometidas a tratamiento disminuyen después de los 6 y 12 meses de tratamiento. Aunque el cambio no es significativo debido al



tamaño de muestra, que es muy pequeño, sin embargo si es observable la disminución de la depresión en el grupo de estudio.

Observando los datos obtenidos durante el estudio se puede determinar que el cerebro femenino está metabólicamente controlado por los estrógenos, es por ello que la deficiencia de estrógenos durante la posmenopausia provoca en la mujer una inestabilidad emocional, por lo tanto la administración de estrógenos después de la menopausia tiene muchos beneficios para la salud como la prevención de enfermedades cardiovasculares y mejoría en la depresión.

## 10. CONCLUSIÓN

Después de administrar estrógenos en microdosis durante un año en mujeres posmenopáusicas el estrés oxidativo disminuye y el sistema antioxidante aumenta.

74

Los niveles de lipoperóxidos disminuyen y la actividad de superóxido dismutasa aumenta en las mujeres en tratamiento con estrógenos en microdosis independientemente de la presencia de depresión.

La terapia hormonal en microdosis tiene efecto sobre el estado de ánimo ya que se observó una mejoría en las mujeres posmenopáusicas deprimidas después de la administración de la terapia hormonal en microdosis.

## 11. PROPUESTAS

Con base a los resultados obtenidos se propone:

- Continuar con las investigaciones pero con un tamaño de muestra mayor para que los resultados que se obtengan presenten un cambio estadísticamente significativo en todos los marcadores evaluados y se pueda reafirmar que la terapia hormonal proporciona beneficios en la sintomatología posmenopáusica ayudando a mejorar la calidad de vida de las mujeres, así como también ayudar a disminuir el daño oxidativo que aumenta en la etapa de la posmenopausia.
- Realizar la medición de otros marcadores de estrés oxidativo que pertenecen al sistema de enzimas antioxidantes, y que son importantes dentro del tema de estrés oxidativo, como lo son: la catalasa (CAT), Superóxido dismutasa mitocondrial (SODm) y Glutación reductasa (GR).
- Evaluar el daño oxidativo al ADN por medio de otros métodos como la presencia de los productos de oxidación de la guanósina: 8-hidroxideoxiguanósina (8OHG) y su nucleótido 8-hidroxi-2-desoxiguanósina

(8OHdG), por técnicas de HPLC, o por medio de la electroforesis unicelular alcalina en gel.

- Realizar mediciones de neurotransmisores como la serotonina noradrenalina y dopamina, que son muy importantes en los síntomas de la depresión, las cuales ayudarían a observar de una mejor manera la relación que existe entre la depresión y el estrés oxidativo en las mujeres postmenopáusicas.
- Aumentar la difusión de programas de estudio como este para que un mayor número de mujeres se integren, pero no solo para obtener beneficios como investigadores al incrementar el tamaño de muestra y obtener mejores resultados, sino también para llevarle beneficios a mujeres que se encuentran en la etapa de la posmenopausia, ayudándoles a prevenir enfermedades cardiovasculares, disminuir el daño oxidativo que causa esta etapa de la mujer y mejorar su calidad de vida.

1. Araya Gutiérrez A, Urrutia Soto MT, Cabieses Valdes B. Climaterio y postmenopausia: aspectos educativos a considerar según la etapa del periodo. *Ciencia y Enferm.* 2006; XII (1): 19 – 27.
2. Hernández Valencia M, Basavilvazo Rodríguez MA. Menopausia: cambios fisiopatológicos y atención médica. México: Editorial Prado; 2009.
3. Altamirano Lozano MA, Beristain Pérez AS, Hernández Abad VJ, Marroquín Segura R, Pérez Vera P, Rosado Pérez J, Ruiz Ramos M, Sánchez Rodríguez MA, Vázquez Lira JC, Mendoza Núñez VM, Retana Ugalde R, et al. Estrés oxidativo e inflamación, medición e interpretación diagnóstica. 1ª ed. Editor Mendoza Núñez VM, Retana Ugalde R. México: DGAPA – FES ZAR; 2009.
4. Schmidt PJ. Depression, the perimenopause, and estrogen therapy. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1052: 27 – 40.
5. Ratner S, Ofri D. Menopause and hormone replacement: Part 1. Evaluation and treatment. *West J Med.* 2001; 174: 400 – 404.
6. Greendale G A, Lee N P, Arriola E R. The Menopause. *Lancet.* 1999; 353: 571 – 580.
7. Northrup C. Menopause. *Prim Care.* 1997 Dic; 24 (4): 921–48.
8. Wilcox JG, Hwang J, Hodis HN, et al. Cardioprotective effects of individual conjugated equine estrogens through their possible modulation of insulin resistance and oxidation of low-density lipoprotein. *Fertil Steril.* 1997; 67: 57–62.
9. Bednarek-Tupikowska G. Antioxidant properties of estrogens. *Ginekol Pol.* 2002; 73: 61–7.

10. Özden S, Dilar K, Kadir YH, Gülizar K. The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. *Maturitas*. 2001; 38: 165–70.
11. Archer DF. Lower doses of oral estrogen and progestogens as treatment for postmenopausal women. *Semin Reprod Med*. 2005; 23 (2): 188 – 195.
12. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Piekar JH. Effect of lower dosage of conjugated equine estrogen with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 287: 2668–76.
13. Speroff L, Rowan J, Symons J, et al. The comparative effect on bone density, endometrium, and lipids of continuous hormones as replacement therapy (CHART Study) A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996; 276: 1397 – 403.
14. Belardo A, de Cos J, Bozza L. Ultra low dose in hormone replacement therapy in menopause: a review. *SAEGRE*. 2009; XVI (3): 57 – 65.
15. Casarotti H, Bocchino S. Aspectos psiconeuroendócrinos de la perimenopausia, menopausia y climaterio. *Rev Psiquiatr Urug*. 2005 Dic; 69 (2): 66 – 79.
16. Teppa Garrán AD, Terán Dávila J. Nuevos aspectos bioquímicos y moleculares de la acción de los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex*. 2005 Jun; 73: 436 – 42.
17. Angoa Pérez M, Rivas Arancibia S. Acciones protectoras de los estrógenos en el sistema nervioso central. *Rev Fac Med UNAM*. 2006 Nov – Dic; 49 (6): 248 – 51.
18. Martín del Campo Laurents AF, Herrera Ferrá KE. Climaterio y depresión. *Rev Salud Mental*. 1996; 19 (3): 49-57.
19. Silva Vial R. Menopausia y terapia de reemplazo hormonal. *Rev Med CLC*. 2003 Oct; 14 (4).
20. Sánchez Rodríguez MA, Santiago Osorio E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para

- evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*. 2004 Jul – Sep; 29 (3): 81 – 90.
21. Bachmann GA, Schaefer M, Uddin A, Utian WH. Una microdosis de 17 $\beta$ -estradiol alivia de manera efectiva los bochornos: a review. *Climateric*. 2008 Ene – Feb; 11 (62): 103 – 4.
  22. Finkel T, Holbrook J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239 – 247.
  23. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med*. 1992; 119: 598 – 620.
  24. Forsberg L, de Faire U, Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch Biochem Biophys*. 2001; 389: 84 – 93.
  25. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry, and role in human. *Am J Med* 1991; 91 (Suppl 3C): 14S – 22S.
  26. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Arteriel. J Am Geriatr Soc*. 2000; 48: 1285 – 91.
  27. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative disease of aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 7915 – 22.
  28. Blokhina O, Virolainen E, Fagerstedt KV. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a review. *Ann Bot (Lond)*. 2003; 91: 179 – 194.
  29. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 2<sup>nd</sup> Ed. London: Oxford University Press; 1995. p. 86 – 276.
  30. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr*. 2003; 133: 933S-940S.

31. Meagher EA, FitzGerald GA. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28: 1745 – 1750.
32. Stadtman ER. Importance of individuality in oxidative stress and aging. *Free Radic Biol Med* 2002; 33: 597-604.
33. Bhagwat VR. Relationship of erythrocyte superoxide dismutase, serum lipid peroxides and age. *Indian J Med Sci.* 1997; 51: 45 – 51.
34. Ji LL, Dillon D, Wu E. Alteration of antioxidant enzymes with aging in rat skeletal muscle and liver. *Am J Physiol.* 1990; 258(4 Pt 2): R918 – 23.
35. Mc Call MR, Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radic Biol Med.* 1999; 26: 1034 – 1053.
36. Miller NJ. Nonvitamins plasma antioxidant. In: Armstrong D [Ed]. *Methods in molecular biology.* New Jersey: Humana Press. 1998; 108: 285 – 297.
37. Amstad P, Peskin A, Shah G, Mirault ME, Moret R, Zbinden I, et al. The balance between Cu, Zn-superoxide dismutase and catalase affects the sensitivity of mouse epidermal cells to oxidative stress. *Biochemistry.* 1991; 30: 9305 – 9313.
38. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord.* 2003 Mar; 74(1):67-83.
39. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, Reynolds CF, Alexopoulos GS, Bruce ML, Conwell Y, Katz IR, Meyers BS, Morrison MF, Mossey J, Niederehe G, and Parmelee P. Diagnosis and treatment of depression in late life: Consensus statement update. *Journal of the American Medical Association.* 1997; 278: 1186-90.
40. Huerta R, Mena A, Malacara JM, Diaz J. Symptoms at perimenopausal period: its association with attitudes toward sexuality, life – style, family function, and FSH levels. *Psychoneuroendocrinology.* 1995; 20: 135 – 148.



41. Martin J, Reichlin S. Clinical Neuroendocrinology. Contemporary Neurology Series. Boston, 1987.
42. Schmidt P, Rubinow D. Menopause related affective disorders: a justification for further study. Am J Psychiatry. 1991; 148: 844 – 852.
43. Tapia Saavedra A. Oxidative stress and depression, a possible etiologic role? Rev Chil Neuro – Psiquiat. 2005; 43 (4): 329 – 36.
44. Miquel J, Ramírez Boscá A. Oxidative stress and antioxidant diet supplementation in ageing, atherosclerotic and immune dysfunction processes. Ars Pharm. 2004; 45 (2): 91 – 109.
45. Conde V, Esteban Chamorro T. Revisión crítica de dos adaptaciones castellanas de la «Self-Rating Depresión Scale» (SDS) de Zung. ArchNeurobiol (Madrid). 1973; 36: 375 – 92.
46. Aragonés-Benaiges E, Masdáu-Montalá RM, Cando-Guasch G, Coll-Borrás G. Validez diagnóstica de la Self-Rating Depresión Scaled de Zung en pacientes de atención primaria. Actas EspPsiquiatr. 2001; 29: 310 – 6.
47. Romera I, Delgado-Cohen H, Perez T, Caballero L, Gilaberte I. Factor analysis of the Zung self-rating depression scale in a large sample of patients with major depressive disorder in primary care. BMC Psychiatry. 2008; 8: 4.
48. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HPG, Strelow F, Heinemann LAJ, DoMinh T. The Menopausal Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. HealthQualLifeOutcomes. 2004; 2: 45.
49. Heinemann LAJ, DoMinh T, Strelow F, Gerbsch S, Schnitker J, Schneider HPG. The Menopause Rating Scale (MRS) as outcome measure for hormone treatment? A validation study. HealthQualLifeOutcomes. 2004; 2: 67.

50. Jentzsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med.* 1996; 20: 251 – 256.
51. Parry B. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry.* 2008; 165 (1): 23-27.
52. Bleuler M. *Psiquiatría endocrinológica.* Buenos Aires: Manuel Finchelmann. 1956.
53. Urdaneta MJ, Cepeda de VM, Guerra VM, Baabel.ZN, Contreras BA. Calidad de vida en mujeres menopáusicas con y sin terapia de remplazo hormonal. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010; 75:1.
54. Diario Oficial de la Federación. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes. 18 de enero de 2001. Available at: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/m015ssa24.html>. Accessed June 20, 2010.
55. Mendoza-Núñez VM, Ruiz-Ramos M, Sánchez-Rodríguez MA, Retana-Ugalde R, Muñoz-Sánchez JL. Aging-related oxidative stress in healthy humans. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 231: 261-268.
56. Halliwell, B. 1990. "How to characterize a biological antioxidant", in *Free Radical Research Communication* 9, pp. 1-32.
57. Halliwell, B. The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis.* 1993; 23: 118 – 126.
58. Miller AA, De Silva TM, Jackman KA, Sobey CG. Effect of gender and sex hormones on vascular oxidative stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007; 34: 1037-1043.
59. Subbiah MTR. Mechanisms of cardioprotection by estrogens. *Proc Soc Expert Biol Med.* 1998; 217: 23-29.
60. Bednarek-Tupikowska G, Tworowska U, Jedrychowska I, Radomska B, Tupikowski K, Bidzinska-Speichert B, Milewicz A, Effects of oestradiol and oestrogen on

erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 2006; 64: 463-8.

61. Unfer TC, Conterato GMM, da Silva JCN, Duarte MMMF, Emanuelli T. Influence of hormone replacement therapy on blood antioxidant enzymes in menopausal women. *Clin Chim Acta.* 2006; 369: 73-7.
62. Bellanti F, Matteo M, Rollo T, De Rosario F, Greco P, Vendemiale G, Serviddio G. Sex hormones modulate circulating antioxidant enzymes: Impact of estrogen therapy. *Redox Biology.* 2013; 1: 340-6.
63. Finniss DG, Kaptachuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical and ethical advances of placebo effects. *Lancet.* 2010; 375: 686-95.
64. McEwen BS, Davis PG, Parsons B, Pfaff DW. The brain as a target for steroid hormone action. *Annu Rev Neurosci.* 1979; 2: 65-112.
65. Pansini F, Mollica G, Bergamini CM. Management of the menopausal disturbances and oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2005; 11:2063-2073.
66. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause.* 2012; 19:361-367

## 13.1 ANEXO 1



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO DE CLIMATERIO

Clave:

84

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

1. Fecha de última regla: \_\_\_\_\_
2. ¿Le hicieron cirugía para quitarle la matriz? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
3. ¿Le quitaron los ovarios? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
4. ¿En que fecha? \_\_\_\_\_ (aunque sea el año).
5. ¿Ya pasó por la menopausia? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
6. ¿A qué edad fue la última vez que tuvo menstruación? \_\_\_\_\_
7. ¿Toma algún medicamento para la menopausia? SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
8. Si su respuesta es afirmativa, ¿qué medicamento utiliza?  
\_\_\_\_\_
9. Marque con una cruz la forma de su medicamento:  
Pastillas \_\_\_\_\_ Pomadas \_\_\_\_\_ Parches \_\_\_\_\_ Inyecciones \_\_\_\_\_  
¿Otras? \_\_\_\_\_ ¿cuál? \_\_\_\_\_
10. Si su respuesta fue negativa. ¿Tomó alguna vez medicamento para la menopausia?  
SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_
11. Si su respuesta es afirmativa, conteste las preguntas 5 y 6.
12. ¿Por cuánto tiempo los ha tomado o los tomó? \_\_\_\_\_
13. Si no tomó medicamento para la menopausia o dejó de tomarlos, ¿cuál fue la razón?  
Marque con una cruz:  
No tuve síntomas de menopausia \_\_\_\_\_ Por indicación médica \_\_\_\_\_  
Porque ya no tengo síntomas \_\_\_\_\_ Porque son muy caros \_\_\_\_\_  
Porque no sabía que debía tomarlos \_\_\_\_\_  
Por temor, ya que dicen que produce cáncer \_\_\_\_\_  
Otra razón, ¿cuál? (explique)  
\_\_\_\_\_

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

Encuestador: \_\_\_\_\_

Fecha de aplicación: \_\_\_\_\_ (día/mes/año).

## 13.2 ANEXO 2



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA  
PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

85

**Efecto de dosis bajas de estrógenos sobre el estrés oxidativo, sintomatología posmenopáusica, autoestima, estado afectivo y calidad de vida**

### Antecedente y Objetivo

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

Se conoce que la terapia estrogénica mejora mucha de la sintomatología de la posmenopausia, y existen algunos trabajos que indican la posibilidad de que se incremente la actividad antioxidante del plasma, disminuyendo con esto el estrés oxidativo; sin embargo, produce algunos efectos no deseables, por lo que se sugiere el uso de la mitad de la dosis.

Por tal motivo, en el presente estudio se medirá la efectividad antioxidante de los estrógenos en media dosis y su efecto sobre el estado de ánimo, la autoestima, trastornos del sueño y la calidad de vida en general en mujeres de 45 a 59 años. Para tal efecto, las mujeres participantes recibirán un tratamiento de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA) en dosis baja, por vía oral durante 1 año, bajo la supervisión estricta de un ginecólogo certificado. Se les practicará una mastografía y un papanicolaou antes de iniciar y al finalizar el tratamiento. Asimismo, se medirán los marcadores biológicos de estrés oxidativo al inicio del tratamiento, 3, 6, 9 y 12 meses, así como su estado de salud.

### Procedimiento

Se seleccionarán mujeres de 45 a 59 años clínicamente sanas voluntarias de la cd. de México. A todas las participantes se les hará una medición de composición corporal y la toma de cuatro tubos de sangre, además se les aplicarán un cuestionario de factores de riesgo pro-oxidantes, escala de depresión autoaplicada de Zung (SDS), inventario del estado de ansiedad de Zung (ASI), la escala Atenas de insomnio, el cuestionario WHOQoL-Bref, el *Menopause Rating Scale*, el Inventario de Autoestima de Coopersmith y uno de estado ginecológico. Se realizarán pruebas hematológicas, de química sanguínea con perfil de lípidos y niveles de estrógenos y FSH para establecer el estado de salud.

### Condiciones para ingresar al estudio

- Mujeres de 45 a 59 años.
- Clínicamente sanas que estén cursando con perimenopausia.
- Pacientes con estudio citológico vaginal normal (hasta Negativo II)
- Pacientes con mastografía normal.
- Firmar o poner su huella digital en esta carta de compromiso.

### Riesgos

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

86

### Beneficios

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

### Confidencialidad

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

### Preguntas

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

### Derecho a rehusar

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

### Pago por participación en el estudio

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

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

#### Indemnizaciones

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

## CONSENTIMIENTO

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

### Contacto para preguntas

Si yo tengo cualquier pregunta relacionada con este estudio, podré contactar a:

Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez    teléfono: 5623-0766

87

Nombre y firma del participante \_\_\_\_\_

Nombre y firma de un familiar (testigo) \_\_\_\_\_

Nombre y firma de un testigo \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador principal \_\_\_\_\_

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_.



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

### 13.3 ANEXO 3



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

#### CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA

Clave:

88

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha de aplicación: \_\_\_\_\_

1. ¿Fuma de manera ininterrumpida durante el último año? SI  NO

Si su respuesta es **Si** 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 **Si** 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 **Si** especifique aproximadamente el número de cigarrillos que consume el fumador y tiempo (años) en el que usted ha estado expuesto(a).

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de exposición (años)	

4. ¿Consume bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) durante el último año? SI  NO

Si su respuesta es **Si** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

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



5. ¿Consumió bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) de los 45 años en adelante?  
 SI  NO

Si su respuesta es **Si** 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. ¿Consumo bebidas alcohólicas durante el último año? (más de una vez por semana)? SI  NO

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

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

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

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

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

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

TIPO DE BEBIDA	PRESENTE	PASADO
Brandy		
Alcohol al 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): \_\_\_\_\_

## 13.4 ANEXO 4



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO ESTADO DE SALUD Y POLIFARMACIA

Clave:

91

### 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

92

13. Ingreso económico familiar mensual: \$ \_\_\_\_\_

## III. ASPECTOS DE SALUD

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

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

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

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

Medicamento	Indicado para	Dosis	Indicado por	Tiempo de consumo

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

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

SI  NO

En caso afirmativo anótelos en los siguientes renglones.

---

---

---

---

---

---

---

---

93

18. ¿Cómo clasificaría su estado de salud?

Excelente  Bueno  Regular  Malo  Muy malo

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

Mejor  Igual  Peor

OBSERVACIONES: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Evaluator(a): \_\_\_\_\_

Supervisor(a): \_\_\_\_\_

Fecha de aplicación: \_\_\_\_\_ (día/mes/año)

## 13.5 ANEXO 5

### Escala de Depresión de Zung (SDS)

**Objetivo:** Determinar el estado depresivo en personas adultas.

**Características:** Es un cuestionario de auto-aplicación para la detección y medida de la gravedad de la depresión. Consta de frases relacionadas con la depresión, formuladas la mitad en términos positivos y la otra mitad en términos negativos, completándose la escala con dos ítems referentes al estado de ánimo y otros dos a síntomas psicomotores, y evalúa si la característica está en el momento actual o recientemente. Se mide la intensidad, duración y frecuencia de los síntomas.

**Estructura:** Es un cuestionario de 20 frases en formato tipo *likert* con 4 opciones de respuesta, desde 1 (raramente o nunca) hasta 4 (casi todo el tiempo o siempre).

**Tiempo aproximado de aplicación:** 15 minutos.

**Material requerido:** Cuestionario y lápiz.

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

**Protocolo de aplicación:**

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

### Escala de evaluación

La escala likert de cada ítem puntúa de 1 a 4 para los de sentido negativo o de 4 a 1 para los de sentido positivo. Un ítem es puntuado como positivo y presente cuando: a) se observa un comportamiento, b) el comportamiento es descrito por un paciente como que ha ocurrido, y c) el paciente admite que el síntoma es un problema. Un ítem es puntuado como negativo y no presente cuando: a) el síntoma no ocurre y no es un problema, b) la respuesta es ambigua incluso después de un sondeo, y c) el paciente no da ninguna información relevante al ítem. El rango de puntuación es de 20 a 80 puntos. El resultado puede presentarse como la suma de estas puntuaciones o como una puntuación normalizada obteniéndose un índice porcentual:

$$\text{Índice SDS} = \frac{pX100}{80}$$

En donde p = puntuación.

Los puntos de corte usuales son:

No depresión:  $\leq 50\%$  (< 40 puntos).

Depresión leve: 50 – 59% (40 – 47 puntos)

Depresión moderada: 60 – 69% (48 – 55 puntos)

Depresión grave:  $> 69\%$  (> 55 puntos).



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

2009

ESCALA DE DEPRESIÓN DE ZUNG  
(SDS)

Clave:

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

**INSTRUCCIONES:** Esta escala está diseñada para la detección y medida de la gravedad de la depresión. Por favor marque con una cruz (X), en el cuadro correspondiente a la opción seleccionada que indique cómo se ha encontrado en el momento actual o recientemente. Sólo podrá emitir una respuesta por cada una.

	Muy poco tiempo/ Muy pocas veces/ Raramente	Algún tiempo/ Algunas veces/ De vez en cuando	Gran parte del tiempo/ Muchas veces/ Frecuentemente	Casi siempre/ Siempre/ Casi toda el tiempo
1	Me siento triste y deprimido(a).			
2	Por las mañanas me siento peor que por las tardes.			
3	Frecuentemente tengo ganas de llorar y a veces lloro.			
4	Me cuesta mucho dormir o duermo mal por la noche.			
5	Ahora tengo menos apetito que antes.			
6	Me siento menos atraído(a) por el sexo opuesto			
7	Creo que estoy adelgazando.			
8	Estoy estreñado(a) (constipado(a)).			
9	Tengo palpitaciones.			
10	Me canso por cualquier cosa.			
11	Mi cabeza no está tan despejada como antes.			



12	No hago las cosas con la misma facilidad que antes				
13	Me siento agitado(a) e intranquilo(a) y no puedo estar quieto(a).				
14	No tengo esperanza y confianza en el futuro.				
15	Me siento más irritable que habitualmente.				
16	Encuentro difícil la toma de decisiones.				
17	No me creo útil y necesario(a) para la gente.				
18	No encuentro agradable vivir, mi vida no es plena.				
19	Creo que sería mejor para los demás que me muriera.				
20	No me gustan las mismas cosa que habitualmente me agradaban.				
	Puntuación total				
	Puntuación normalizada				

Zung WW. A self rating depression scale. Arch Gen Psychiatr. 1965; 12: 63-70.

Evaluador(a): \_\_\_\_\_

Supervisor(a): \_\_\_\_\_

## 13.6 ANEXO 6

### Escala de calificación de menopausia (*Menopause Rating Scale [MRS]*)

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

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

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

**Tiempo aproximado de aplicación:** 10 minutos.

**Material requerido:** Cuestionario y lápiz.

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

#### Protocolo de aplicación:

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

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

### Escala de evaluación

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

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES \* Z A R A G O Z A \*  
UNIDAD DE INVESTIGACION EN GERONTOLOGIA

ESCALA DE CALIFICACION 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.

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

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



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

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

Clave:

## FORMATO DE CALIFICACIÓN

Nombre: \_\_\_\_\_

101

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		<b>Total:</b>	<b>Total:</b>	<b>Total:</b>
Suma total de las sub-escalas	<b>Puntuación total:</b>			

Evaluador(a): \_\_\_\_\_

Supervisor(a): \_\_\_\_\_