



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA



**Efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de
síndrome metabólico, hiperinsulinemia y estrés
oxidativo en mujeres postmenopáusicas**

Tesis para obtener el título de
Química Farmacéutica Bióloga

Presenta: Ana Karen Ruiz Rodríguez

Tutor: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

Asesor: Dr. Mariano Zacarías Flores

México 2016

México, D. F.



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:

- ∞ Agradecimiento especial a la Dra. Martha Asunción Sánchez Rodríguez quien con su apoyo incondicional, ejemplo y conocimientos me ha ayudado a superarme día a día de manera profesional, académica y personal, por creer y mejorar mis habilidades, encaminarme hacia la investigación y por tomar la elección de abrirme las puertas al proyecto.
- ∞ *Proyecto DGAPA-PAPIIT IN222213* ya que con su financiamiento se logró realizar la presente tesis.
- ∞ Dr. Mariano Zacarías Flores por su colaboración en la presente tesis, quien con su apoyo en pláticas impartidas a las pacientes, revisiones y correcciones en el proyecto se ha logrado mejorar.
- ∞ M. en C. Ivan Monsalvo, M. en C. Rosa Elba Galván, Q.F.B. Venecia quienes con sus correcciones y observaciones lograron tener la mejor versión del trabajo presente.
- ∞ Laboratorio 6 PA de UMIEZ por permitirme realizar el trabajo experimental en sus instalaciones.
- ∞ Laboratorio Carpermort y Química Luz Elena por permitir el proceso de las muestras de Insulina, FSH y E2 en sus instalaciones.
- ∞ Clínica Zaragoza y clínica Estado de México por prestarnos su tiempo e instalaciones para el trabajo experimental de la tesis presente.
- ∞ FES Zaragoza, UNAM por brindarme la oportunidad de desarrollarme en el área de investigación, y sobre todo por darme día con día las herramientas que hoy me permiten presentarme ante la sociedad como una persona útil para la misma.

-
- ∞ Q.F.B Beatriz Isabel García y Jesús David Torres López quien con su constante trabajo y su estricta supervisión me permitieron aprender día con día el trabajo del proyecto y enseñarme a mejorar mis técnicas en el laboratorio clínico.
 - ∞ Lorena Eguiluz, Cindy Pineda y Erick González Alcántara por todo el apoyo brindado al proyecto, por estar presentes en el trabajo experimental a pesar de que no era su obligación.
 - ∞ Q.F.B Jesús Aguilar Castro por todas esas veces que estuvo presente, por orientarme académicamente y por su ayuda brindada.

Dedicatoria:

“Que nadie corte tus alas tú decides que tan alto puedes volar; si no puedes volar, corre, sino puedes correr, camina, si no puedes caminar arrástrate, pero sea lo que hagas, sigues moviéndote hacia adelante; recuerda que el mayor obstáculo vive dentro de ti no seas tú mayor enemigo, no olvides tus orígenes porque son los que te definen como persona, sé siempre humana, tan humana como quisieras que fuesen contigo, trata a todos los seres vivos con la misma ética por igual, por último recuerda que tú eres maestro de vida y tu obligación es transmitir lo que sabes.”

Este trabajo está especialmente dedicado a mi hermano Guillermo Ruiz Rodríguez, a ese pedacito de amor que Dios me mandó, por todos aquellos sueños que dejamos pendientes, por todas aquellas metas que no pudiste realizar, por todo aquello que la vida no te permitió hacer, por todos esos años no vividos, pero que hoy con este logro, espero que sientas desde donde estés como si fueran tuyos, ya que a pesar de que ya no estas físicamente conmigo, me enseñaste que todo lo imposible se vuelve realidad con un poco más de esfuerzo y trabajo del que ya habías realizado, por enseñarme a sonreír a pesar de que la vida me diera la peor de las caras, por enseñarme a navegar con el corazón, por enseñarme que no importa a que te dediques, si es lo que amas siempre será una aventura y sobre todo por seguir siendo la luz de mi camino, por enseñarme a luchar las batallas más oscuras y por enseñarme a disfrutar los días más soleados, por dejarme saber lo orgulloso que estabas de mí, sin saber que tú eres mi mayor ejemplo de vida.

© Gracias primero a mis padres Guillermo Ruiz Paniagua y Marisela Maribel Rodríguez Islas por impulsarme a ser la persona que soy, por darme no solo lo

necesario materialmente si no por darme todo su amor, cariño y comprensión por ser mi ejemplo y por enseñarme que todos días puedo ser una mejor versión de mi misma, por alentarme a seguir adelante y por enseñarme que si me propongo algo puedo lograrlo, por quedarse hasta las altas horas de la madrugada conmigo haciendo tareas y trabajos, por cuidarme y protegerme y sobre todo por ser mis padres.

- ④ Gracias a mi abuelita Guillermina Paniagua y García porque desde pequeña estuvo conmigo y por ser una segunda madre para mí, por estar al pendiente y por cuidarme todos los días.
- ④ Gracias a mis padrinos Armando Rodríguez e Isabel Díaz porque a pesar de la distancia siempre han estado al pendiente de mis necesidades y siempre han estado presentes en mi vida, por ser un ejemplo y un orgullo por dejarme saber que las fronteras tú las pones.
- ④ Gracias amigas Erika Roldan, Jessica Ortega, Mayda Mendoza, Daphne Olvera, Sandra Vargas y Zaida González por ser parte y testigos de mi formación personal y profesional por estar ahí en cada momento fácil y difícil y por darme las palabras necesarias en cada situación por regañarme cuando era necesario, por nunca dejarme caer y sostenerme la cabeza cuando yo pensé que ya no podía más, pero sobre todo por ser sinceras y siempre decirme las cosas de frente.
- ④ Gracias Abel Trejo García por estar conmigo siempre, por darme ánimos y por no dejarme caer, por impulsarme en el momento más oscuro de mi vida y por traerme hasta aquí, por apoyarme aunque mis decisiones no te parecieran y por colocarme de nuevo en el camino cuando menos creía en mí.

-
- ④ Gracias a Jesús Aguilar Castro por estar en las buenas las malas y las peores, por darme la confianza y repetirme todos los días que puedo llegar más lejos de lo que he llegado, por nunca dejarme rendir y sacar siempre a la persona fuerte que enfrenta las adversidades con una sonrisa.
 - ④ Gracias Dra. Martha Sánchez por ser mi ejemplo y por permitirme la entrada al proyecto por ser mi consejera y por la disponibilidad que durante el proyecto ha tenido, por dejarme ver que tengo las capacidades para ser una buena científica y por enseñarme el camino para serlo y creer en mí .
 - ④ Gracias a todas las pacientes quienes con su apoyo y compromiso permitieron que este trabajo saliera adelante.
 - ④ Gracias a Oswaldo Daniel García Anaya por todo su apoyo, por permitir que le enseñara todo lo que he aprendido del proyecto pero sobre todo por la confianza que ha tenido hacia mí.
 - ④ Gracias a mis profesores quienes con su ejemplo, sus conocimientos, y su manera de impartir las materias, a lo largo de la carrera lograron sacar la mejor Q.F.B. que hay en mí, muchas gracias por todas aquellas veces en las que me impulsaron a dar más de lo que pensaba que iba a dar, por sus exigencias y por las palabras que lograron que siempre intentara ser la mejor.

Índice General

Resumen	1
Introducción:.....	2
Marco Teórico:.....	4
Menopausia	4
Síndrome metabólico.....	8
Resistencia a la insulina.....	9
Terapia estrogénica	12
Estrés oxidativo.....	13
Estrógenos como antioxidantes.....	18
Menopausia, síndrome metabólico y estrés oxidativo	20
Planteamiento del Problema:	21
Hipótesis:	22
Objetivos	23
General:	23
Específicos:	23
Material y Métodos:	24
Tipo de estudio:.....	24
Universo de estudio	24

Población:	24
Variables:	25
Dependiente:	25
Independiente:	25
Intervinientes:	25
Operacionalización de variables	26
Procedimiento:	30
Descripción general del estudio	30
Selección de participantes	30
Fase de seguimiento	31
Medición del estado de salud	31
Mediciones sanguíneas	32
Técnicas:	34
Lipoperóxidos:	34
Superóxido Dismutasa (SOD)	34
Glutación Peroxidasa (GPx)	35
Capacidad plasmática antioxidante total	35
Química sanguínea	36
Resistencia a la insulina	36
Resultados:	37

<i>Descripción de la población de estudio</i>	37
<i>Relación entre resistencia a la insulina y estrés oxidativo</i>	41
<i>Efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de síndrome metabólico</i> . 42	
<i>Efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de estrés oxidativo</i>	44
<i>Discusión de Resultados:</i>	46
<i>Conclusiones:</i>	57
<i>Perspectivas:</i>	58
<i>Referencias:</i>	59
ANEXOS	65
Anexo 1: Cuestionario de climaterio	65
Anexo 2: Carta de consentimiento informado.	67
Anexo 3: Cuestionario Estilo de vida	72

Índice de cuadros y figuras

Cuadro 1. <i>Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según el ATP III.</i>	9
Cuadro 2. <i>Resultados de las mediciones basales y factores pro-oxidantes en los grupos de estudio ya asignados a tratamiento.</i>	39
Cuadro 3. <i>Resultados basales de estrés oxidativo estratificados por estado metabólico y tratamiento.</i>	40
Figura 1. <i>Relación entre la edad cronológica y los periodos de pre menopausia, peri menopausia y post menopausia.</i>	5
Figura 2. <i>Definición de los periodos premenopausia, climaterio y post menopausia.</i>	6
Figura 3. <i>Papel de la obesidad en el SM, ácidos grasos libres, c HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, hipertensión arterial (HTA).</i>	11
Figura 4. <i>Clasificación de los sistemas antioxidantes.</i>	16
Figura 5. <i>Capacidad antioxidante de mayor a menor de algunos estrógenos usados como terapia hormonal.</i>	19
Figura 6. <i>Diagrama de seguimiento de las mujeres en estudio</i>	38
Figura 7. <i>Niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio estratificados por presencia o no de síndrome metabólico y resistencia a la insulina.</i>	41
Figura 8. <i>Media de niveles de triglicéridos en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses</i>	42
Figura 9. <i>Media de tensión arterial sistólica en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses.</i>	43

Figura 10. *Media de tensión arterial diastólica en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. 43*

Figura 11. *Media de niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. 44*

Figura 12. *Media de la actividad de glutatión peroxidasa en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. 45*

Figura 13. *Media de la relación SOD/GPx en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. 45*

Abreviaturas

Ácido etilendiaminotetraacético	EDTA
Ácido tiobarbitúrico	TBA
Adult Treatment Panel III	ATP III
Análisis de varianzas	ANOVA
Brecha antioxidante	GAP
Catalasa	CAT
Enfermedad cardiovascular	ECV
Especies reactivas de oxígeno	ERO
Estradiol	E ₂
Estrés oxidativo	EO
Glutación oxidado	GSSG
Glutación peroxidasa	GPx
Glutación reducido	GSH
Glutathion reductasa	GR
High density Lipoprotein cholesterol	cHDL
Hipertensión arterial	HTA

Homeostasis model assessment	HOMA
Índice de masa corporal	IMC
Interleucina 6	IL- 6
Lipoperóxidos	LPO
Lipoproteínlipasa	LPL
Low density lipoprotein cholesterol	cLDL
Malonaldehído	MDA
Medroxiprogesterona	MPA
Presión Arteria	PA
Proteína transportadora de ésteres de colesterol	CEPT
Radicales libres	RL
Resistencia a la insulina	RI
Síndrome metabólico	SM
Superóxido dismutasa	SOD
Tensión arterial diastólica	TAD
Tensión arterial sistólica	TAS
Terapia hormonal	TH

Resumen

Antecedentes: Se reconoce que hay aumento en la prevalencia de síndrome metabólico (SM) en la mujer durante la transición perimenopáusica, asociado al hiperinsulinismo, y agravado con los cambios hormonales por la depleción estrogénica, y el envejecimiento, con un incremento del estrés oxidativo (EO), o desequilibrio bioquímico entre las especies reactivas de oxígeno y los sistemas antioxidantes, ya que los estrógenos son antioxidantes *per se*. Por otro lado, se utiliza la terapia hormonal (TH) con estrógenos y progesterona para minimizar los efectos sintomáticos producidos por la depleción de estrógenos en la posmenopausia, pero sigue siendo controversial si la TH tiene un efecto positivo sobre los marcadores de SM y EO.

Objetivo: Evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de SM, hiperinsulinemia y estrés oxidativo en mujeres post menopáusicas con un tratamiento de 6 meses.

Metodología: Se realizó un estudio clínico doble ciego en una población de 112 mujeres, estableciendo el diagnóstico de SM y sin SM (sanas) de acuerdo a los criterios del ATPIII, divididas aleatoriamente en: a) 32 con SM y TH oral (0.625 mg de estrógenos conjugados sintéticos/d más 5 mg de medroxiprogesterona los últimos 10 días calendario; b) 25 sanas y TH; c) 24 con SM y placebo; d) 31 sanas y placebo. Se les tomó una muestra sanguínea en ayuno de 8 h y se evaluaron parámetros bioquímicos, niveles de insulina y los marcadores de EO: lipoperóxidos (LPO), enzimas antioxidantes (SOD, GPx), y la capacidad antioxidante total. Además, se llevaron a cabo mediciones antropométricas y tensión arterial. Se repitieron todas las mediciones a los 3 y 6 meses de tratamiento.

Resultados: Los niveles de LPO son mayores en las mujeres con SM vs las sanas, independientemente de la resistencia a la insulina (RI). De los marcadores de SM, los triglicéridos y la tensión arterial diastólica disminuyeron a los 3 y 6 meses en las mujeres con SM y TH. Así mismo, en los marcadores de estrés oxidativo se observó una disminución de lipoperóxidos a los 3 y 6 meses de terapia hormonal en las pacientes con síndrome metabólico, una disminución en la relación SOD/GPx después de 6 meses de terapia hormonal independientemente de síndrome metabólico y un aumento de la actividad de glutatión peroxidasa a los 3 y 6 meses de terapia hormonal independientemente de síndrome metabólico.

Conclusión: La terapia hormonal tiene un efecto positivo sobre triglicéridos y tensión arterial, lipoperóxidos, GPx y en la relación SOD/GPx. A pesar de que se encontró relación entre LPO y resistencia a la insulina, no se pudo demostrar que la TH modifica la sensibilidad a insulina.

Palabras clave: Síndrome metabólico, menopausia, estrés oxidativo, resistencia a la insulina.

Introducción:

La menopausia representa un evento significativo en la vida de cada mujer que conlleva implicaciones médicas, psicosociales y culturales. Según estudios realizados, en el año 2006 el intervalo de edad promedio para la menopausia en México es de 48-50 años. Anteriormente en la década de los 30's a los 60's la esperanza de vida femenina se encontraba en el rango de los 39-50 años, debido a esto la importancia del estudio acerca del estado post menopáusico y sus consecuencias eran poco relevantes; a partir de la década de los 60's la esperanza de vida comenzó a incrementar siendo actualmente de 77 años en mujeres mexicanas, e incluso mayor de 80 años en países industrializados, teniendo como consecuencia que las mujeres pasen más de un tercio de sus vidas en estado posmenopáusico, aumentando el estrés oxidativo por envejecimiento celular. Durante la menopausia debido a la deficiencia estrogénica, se ha reportado un riesgo alto de presentar sintomatología vasomotora, atrofia urogenital, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, síndrome metabólico y deterioro cognitivo, como síntomas principales que acompañan a la menopausia y las morbilidades asociadas a la edad, siendo de crucial importancia en la salud de la mujer.

El síndrome metabólico (SM) se define como el conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia. Durante la última década ha cobrado importancia como factor de riesgo (2-4 veces) para padecer una enfermedad cardiovascular (ECV), principalmente aterosclerosis, y se ha

observado que se encuentra altamente asociado a la aparición de la menopausia (30-35%).

En estudios clínicos recientes se ha encontrado que la terapia hormonal influye en la disminución de síntomas vasomotores en la menopausia, siendo uno de los más relevantes que afectan la calidad de vida de las mujeres, sin embargo es escasa la información sobre otros trastornos como el SM por lo que es de importancia realizar un estudio acerca del efecto que se tiene a nivel bioquímico y metabólico, enfocando el estudio sobre los marcadores de SM, hiperinsulinemia y estrés oxidativo.

Marco Teórico:

Menopausia

La menopausia es una etapa en la vida de la mujer en la cual deja de menstruar y se presenta alrededor de los 50 años de edad (figura 1). Clínicamente es definida como el cese de la función ovárica, después de 12 meses de amenorrea sin periodos espontáneos de sangrado y sin que exista algún daño físico o patológico^{1,2}. Según la OMS se define como el cese permanente de la menstruación que resulta de la disminución o depleción de la actividad ovárica folicular².

Cuando una mujer tiene aproximadamente 35 años los ovarios comienzan a fabricar diferentes cantidades de estrógenos y progesterona lo cual comienza a marcar el decaimiento folicular, aunque es poco probable que se presente antes de los 40 años, la menopausia puede presentarse entre 35 y 50 años de edad y particularmente las mujeres fumadoras experimentan dicho suceso de manera prematura.^{1,3,4}

Sin embargo clínicamente no es posible diagnosticar previamente la menopausia sino hasta que ya se está en ella. Previo al cese de la menstruación, se tiene un periodo denominado perimenopausia que se da cuando comienzan los cambios clínicos, biológicos y endocrinológicos y abarca aproximadamente 12 meses previos a la amenorrea. La perimenopausia puede dividirse en tres etapas: premenopausia, climaterio y posmenopausia (figura 2).⁵

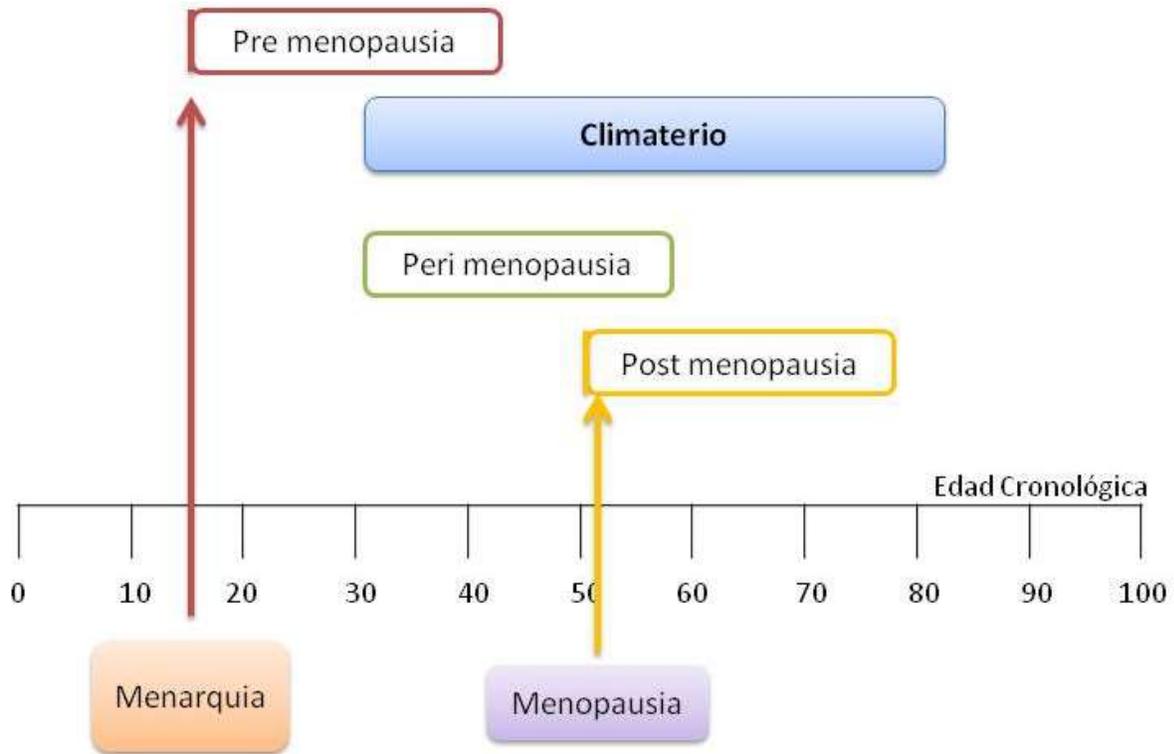


Figura 1. Relación entre la edad cronológica y los periodos de pre menopausia, peri menopausia y post menopausia. Tomado de: Sánchez Rafael, 2001.

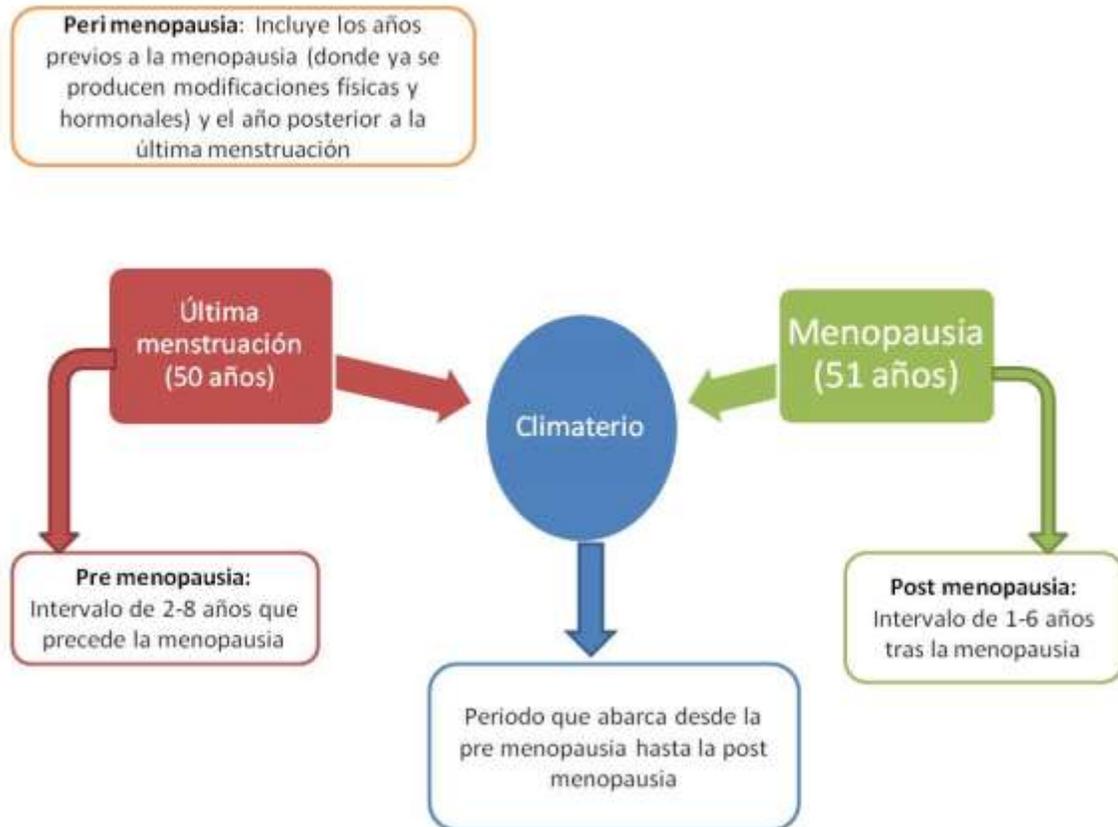


Figura 2. Definición de los periodos premenopausia, climaterio y post menopausia.

Tomado de: Gómez Adela, 2010.

Durante la menopausia se presentan cambios hormonales muy importantes, que afectan la calidad de vida de mujer, siendo a corto, mediano y largo plazo, los cuales son:

- A corto plazo: sintomatología vasomotora dentro de la cual se encuentran bochornos, insomnio y sudoraciones profundas, esta sintomatología se presenta en el 75% de las pacientes y 1/3 de ellas manifiestan que dichos síntomas afectan su calidad de vida.

A nivel psicológico se encuentra una tendencia a depresión o disminución del estado de ánimo y pérdida de la memoria.

- A mediano plazo: se presentan alteraciones en el aparato genitourinario ya que el estado hipo estrogénico provoca una disminución en la turgencia tisular y de la resistencia a la tracción, así como incontinencia urinaria y constantes infecciones de vías urinarias.
- A largo plazo: se presentan enfermedades que van a influir mucho en el estado de salud de las pacientes como son: osteoporosis, enfermedad cardiovascular, y afectación del sistema nervioso central (dentro de lo cual se encuentra el Alzheimer).^{6,7}

Por otro lado, se observa durante esta etapa una disminución del metabolismo que, junto con los cambios hormonales, facilitan el aumento de peso y la redistribución de la grasa, favoreciendo la resistencia periférica a la insulina, el aumento de la presión arterial y los trastorno del metabolismo lipídico, todos componentes del llamado síndrome metabólico (SM), los cuales en conjunto aumentan el riesgo de padecer alguna enfermedad cardiovascular como ateromas o incluso un infarto.^{8,9,10}

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) se define como el conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la presión arterial (PA) y la hiperglucemia; incluye a un grupo de trastornos que en México son cada vez más comunes como obesidad, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial y dislipidemia lo que predispone a un estado pro trombótico y pro inflamatorio, incrementando el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular (ECV) y que se encuentra altamente asociado a la aparición de la menopausia (30-35%).⁸⁻¹²

En 2001, el Panel III de Tratamiento de Adultos (ATP III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los EEUU propuso un conjunto de criterios similar al señalado previamente por la OMS para establecer el diagnóstico de SM, con la diferencia de que, en lugar de que la insensibilidad a la insulina sea un componente necesario, es uno de entre cinco aspectos, de los cuales debe de haber al menos tres presentes a un mismo tiempo para señalar a un sujeto con SM; uno de estos componentes clave es la obesidad visceral (circunferencia abdominal).⁸⁻¹³

El ATP III no recomienda mediciones rutinarias de la sensibilidad a la insulina ni un análisis de glucemia a las 2 horas de una sobrecarga de glucosa, sino que incluye simplemente una evaluación de la glucosa en ayunas si no se tiene previamente el diagnóstico de diabetes o tolerancia a la glucosa (cuadro 1).

Cuadro 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico según el ATP III.⁹

Parámetro	Criterio
Circunferencia abdominal	Mayor a 88 cm
Triglicéridos	Mayor o igual a 150 mg/dL
Presión arterial	Mayor o igual a 130/85
HDL-c	Menor a 50 mg/dL
Glucosa	Mayor o igual a 110 mg/dL

Aunque no está considerada dentro de los criterios para el diagnóstico de SM, la resistencia a la insulina (RI) es de gran importancia en el desarrollo del SM, hasta tal punto que se afirma que el SM es la expresión clínica de la RI. ⁹

El nexo entre ambas entidades patológicas es el depósito de grasa intrabdominal, independientemente de la cantidad de grasa total. En estudios realizados se ha observado que la grasa visceral se asocia con la RI ya que a en este tejido se da una mayor liberación de ácidos grasos, IL-6, FNT- α , angiotensinógeno CEPT, etc.¹⁴

Resistencia a la insulina

La RI, o disminución de la sensibilidad a la insulina en la captación y el metabolismo de la glucosa en los tejidos periféricos (fundamentalmente, tejido adiposo, hígado, sistema osteomuscular), produce en consecuencia: ^{9,15}

-
- Proliferación de las células espumosas y depósito de lípidos en la pared vascular.
 - Aumento de la presión arterial.
 - Aumento de la producción del factor plasminógeno activador inhibitor tipo 1 (PAI-1), fibrinógeno, factor VII y de proteína C reactiva (PCR).
 - Aumento de la lipólisis en el tejido adiposo. En efecto, la RI aumenta la actividad de la lipasa, enzima responsable de la lipólisis en el adipocito, produciendo aumento de los ácidos grasos libres.
 - Alteraciones en el metabolismo lipoprotéico, ya que la lipasa hepática (que aumenta con la RI) produce un aumento de los triglicéridos, del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y del colesterol, y una disminución del colesterol unido a lipoproteínas alta densidad (cHDL).
 - Aumento de peso por deterioro en la termogénesis.

En consecuencia, y por todos estos efectos adversos descritos, la RI produce un aumento del riesgo cardiovascular y del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM) (figura 3).⁹

La causa del desarrollo de la RI es multifactorial; están implicados factores genéticos, envejecimiento, sedentarismo, obesidad, dieta hipercalórica rica en grasa y carbohidratos, y tabaquismo.

Otros factores relacionados con la RI y el SM son:

- Hiperuricemia, gota.
- Hipercoagulabilidad y defectos de la fibrinólisis.
- Hiperleptinemia o resistencia a la leptina.

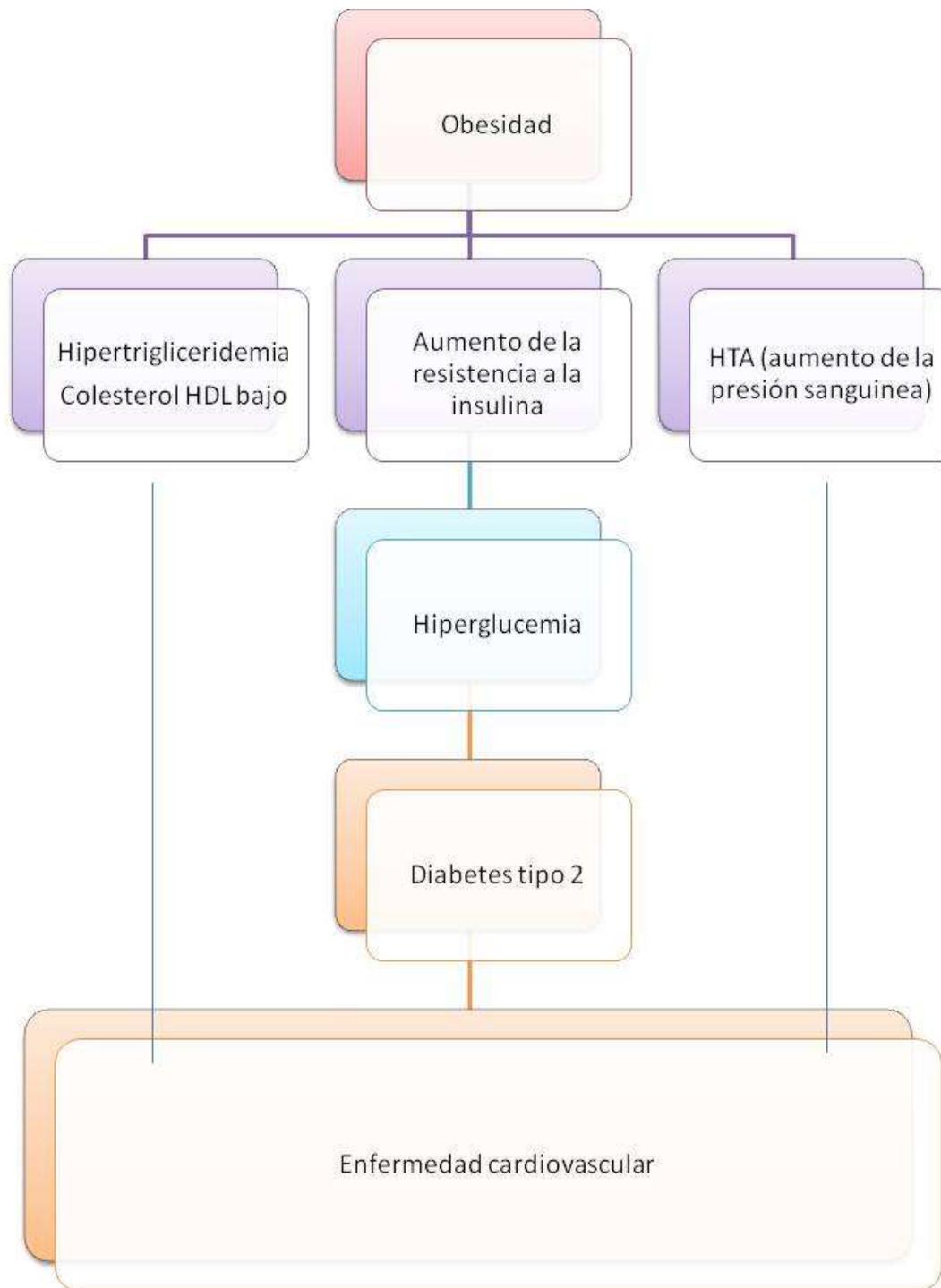


Figura 3. Papel de la obesidad en el SM, ácidos grasos libres, c HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, hipertensión arterial (HTA). Tomado de Braguinsky, 2003.⁸

El cálculo de la RI se lleva a cabo mediante el *homeostasis model assessment* (HOMA), que permite realizar estimaciones de resistencia insulínica y función de las células beta mediante las concentraciones de la glucosa y la insulina plasmáticas en ayunas. Este método explora las características homeostáticas de un sistema metabólico para inferir el grado de sensibilidad insulínica compatible con esas características.¹⁶

Terapia estrogénica

Debido a que la menopausia se produce por una deficiencia estrogénica, existe la posibilidad de un tratamiento hormonal con estrógenos y progesterona o estrógenos solos, según si la mujer tiene o no tiene matriz, para contrarrestar los efectos negativos de la deficiencia hormonal en la posmenopausia.¹⁷

En este sentido, en la actualidad se ha estudiado el efecto que tiene la terapia hormonal (TH) sobre el síndrome metabólico, siendo en su mayoría benéfica. Al respecto, Adami estudió el efecto de la TH conjugada (estradiol-medroxiprogesterona) administrada por vía oral durante 12 días observando que el colesterol total y el LDL disminuía considerablemente mientras que el HDL se elevaba; Kennedy y col. observaron que la TH tanto oral como transdérmica disminuyen los niveles de selectina proponiendo que la reducción de dicho marcador de la función endotelial sería uno de los mecanismos por los cuales los estrógenos disminuyen el riesgo aterogénico.^{17,18}

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio bioquímico entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y radicales libres, y la capacidad del sistema biológico de desintoxicar rápidamente las ERO o reparar el daño resultante¹⁹, ya que como se ha mencionado, durante la etapa del climaterio el metabolismo de las mujeres cambia de forma significativa incluyendo los mecanismos que regulan el estrés oxidativo²⁰. Este desequilibrio bioquímico provoca un daño oxidativo a las biomoléculas que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes fisiológicos normales.²¹

Dentro del concepto de ERO se incluyen a los radicales libres (RL) de O_2 y a otros compuestos de O_2 que, si bien no pueden clasificarse químicamente como RL, sí son altamente prooxidantes y capaces de generar RL durante su metabolismo. Un RL se puede definir como aquella especie química que posee un electrón (e^-) desapareado o impar en el orbital externo, son altamente reactivos, de vida media muy corta por lo cual actúan cerca del sitio en donde se forman.²².

Los RL se pueden formar a partir de átomos o moléculas por 3 vías: 1) por la ruptura homolítica del enlace covalente de una molécula, con la retención de un e-del par de e-compartidos por cada fragmento; 2) por la pérdida de un e^- ; y 3) por la adición de un e^- .

23,24

Dentro del organismo se producen mediante diferentes mecanismos, como la cadena respiratoria mitocondrial, la cadena de transporte de electrones a nivel microsomal y otros procesos que involucran mecanismos oxidativos; debido a lo anterior, los RL tienen una función fisiológica ya que participan en la fagocitosis, favorecen la síntesis de colágeno y

prostaglandinas, activan enzimas de la membrana celular, disminuyen la síntesis de catecolaminas por las glándulas suprarrenales, modifican la bio-membrana y favorecen la quimiotaxis.²²

Dentro las ERO de importancia biológica se encuentran:

- ✚ Radicales libres inorgánicos o primarios. Se originan por transferencia de electrones sobre el átomo de oxígeno. Son las especies radicalarias de mayor interés desde el punto de vista biológico y son: anión radical superóxido ($O_2^{-\bullet}$), radical hidroxilo ($\bullet OH$), óxido nítrico ($\bullet NO$), radical dióxido de nitrógeno ($\bullet NO_2$), radical hidroperoxilo (HOO^\bullet), radical peroxilo (RO_2^\bullet) y radical alcóxido (RO^\bullet).^{23,25}
- ✚ Radicales libres orgánicos o secundarios. Se pueden originar por la transferencia de un electrón de un radical primario a un átomo de una molécula orgánica o por la reacción de 2 radicales primarios entre sí; su vida media es más larga que los primarios; sus principales átomos de las biomoléculas son: carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.
- ✚ Intermediarios estables relacionados con los radicales libres de oxígeno. Son moléculas generadoras de RL o son el resultado de la reducción o metabolismo de los mismos, entre estas moléculas están: ácido hipocloroso ($HOCl$), anión peroxinitrito $ONOO^-$, peróxido de hidrógeno H_2O_2 y oxígeno singlete (1O_2).^{22,23,25}

Todas estas moléculas provocan daño oxidativo a las biomoléculas, pero las células presentan mecanismos de protección de manera que los RL derivados de la activación del oxígeno son transformados a productos menos tóxicos o no tóxicos. La protección de las células contra los RL derivados del oxígeno comprende tanto la captura de estas ERO

y prevención de su formación, así como la inhibición de su propagación y la reparación de las lesiones dado por el sistema antioxidante.

Un antioxidante se define como aquella sustancia o molécula la cual, al estar presente en pequeñas cantidades comparada con los sustratos oxidables, retarda o previene de forma significativa la oxidación de dichos sustratos²⁶.

El sistema antioxidante en el cuerpo está diseñado para actuar en diferentes etapas en una secuencia de daño oxidativo, debido a lo cual tienen diferentes sitios de acción²⁶:

- ✦ Antioxidantes celulares: Está constituido básicamente de enzimas por lo que la protección corre a diferentes niveles ya sea desde la prevención de formación de radicales libres hasta induciendo y asistiendo los antioxidantes enzimáticos y agentes detoxificantes.
- ✦ Antioxidantes de la membrana celular: debido a la doble polaridad de la membrana celular, hidrofóbica en el interior e hidrofílica en el exterior, se requiere diferentes tipos de antioxidantes que vayan de acuerdo dichas características.
- ✦ Antioxidantes extracelulares; se han descrito en los líquidos celulares como, algunas variantes de enzimas que actúan en este nivel, diferentes proteínas atraparoras de iones metálicos y compuestos de bajo peso molecular, y proteínas con actividad redox.

Para un mejor entendimiento de la acción antioxidante se ha clasificado de acuerdo a función:



Figura 4. Clasificación de los sistemas antioxidantes. Tomado de Sánchez M. Mendoza V.2003

La primera línea de defensa celular es la prevención, que implica un procedimiento que impiden la formación de los RL mediante proteínas que se unen a metales (como hierro y cobre) algunas proteínas son la transferrina, ceruloplasmina, ferritina, albúmina y metalotioneínas.²⁷

En un segundo plano de protección se encuentran los antioxidantes, los cuales eliminan a los RL para suprimir su actividad nociva en la célula; estos agentes pueden ser:

- ✦ No enzimáticos: estos antioxidantes se unen a los RL y los transfieren de los sitios donde pueden provocar daños graves a compartimientos celulares donde sus efectos sean menos drásticos, o bien, los transforman en radicales menos agresivos; algunos ejemplos son: vitamina E (α -tocoferol), β -caroteno, vitamina C (ascorbato), glutatión, urato, bilirrubina, flavonoides, etc.^{27,28}
- ✦ Enzimáticos: en las células se presentan 3 sistemas principales de enzimas antioxidantes: las superóxido dismutasas (SOD), catalasa y glutatión peroxidasa (GPx), cuyos mecanismos de acción son diferentes:^{27,28}
 - SOD: cataliza el cambio del radical superóxido a peróxido de hidrógeno. Son una familia de enzimas que contienen cobre y zinc, se conocen al menos 3 formas ubicadas en el citoplasma, mitocondria y fluidos extracelulares.²⁸
 - Catalasa: es una enzima de amplia distribución que consiste en 4 subunidades protéicas, cada una con un grupo hemo unido a su sitio activo; su actividad se localiza en las peroxisomas, donde se cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular.²⁸

-
- GPx: es una enzima que utiliza como cofactor al selenio, se encuentra en el citoplasma y mitocondrias; cataliza la reacción a través de la cual el glutatión reducido (GSH) reaccionan con peróxidos transformándolos en agua y alcohol, proceso mediante el cual pasa a estado oxidado (GSSG) y posteriormente regresa a ser glutatión reductasa.^{29,30}

En los últimos años se le ha dado gran importancia al papel del estrés oxidativo en el envejecimiento y la génesis de algunas enfermedades, como la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, varios tipos de cánceres, la enfermedad de Alzheimer, las cataratas y ciertas inmunodeficiencias. Sin lugar a duda, la relación entre alteraciones en el equilibrio oxidativo y la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, parece ser la más importante desde el punto de vista epidemiológico.²⁰

Para el caso de las mujeres, los procesos de envejecimiento se complican debido a los cambios hormonales, metabólicos y psicológicos que la acompañan.

Estrógenos como antioxidantes

Los estrógenos, además de ser hormonas sexuales, funcionan como antioxidantes, ya que contienen un anillo fenólico el cual puede actuar como un barredor de radicales libres donando un átomo H⁺, interviniendo en diferentes etapas de la oxidación lipídica, contrarrestando el estrés oxidativo; de ahí que en el momento en que la mujer comienza su declive gonadal y, por ende, la menor secreción de esteroides sexuales, esta protección se pierde y el estrés oxidativo aumenta, lo que indica que el estado posmenopáusico es un factor para aumentar el nivel del estrés oxidativo en la etapa de climaterio y menopausia en la mujer.^{20,31}

En un estudio comparativo *in vitro* se logró clasificar la capacidad antioxidante de mayor a menor de algunos tipos de estrógenos (figura 5).



Figura 5. Capacidad antioxidante de mayor a menor de algunos estrógenos usados como terapia hormonal.

Así mismo se determinó que los metabolitos estrogénicos, catecolestrógenos y metoxiestrógenos, además de funcionar como barredores de radicales libres, también disminuyen y mantienen reducidas las moléculas de hierro y cobre, previniendo que actúen como oxidantes, y el estradiol es igual de efectivo que la vitamina E para prevenir la oxidación de LDL e igual o más efectivo que las enzimas SOD y CAT. ²⁰

Un estudio realizado en el año 2012 con 105 mujeres afirma que la terapia con estrógenos, con o sin progesterona, es un tratamiento efectivo contra los síntomas posmenopáusicos, en dicho estudio se tomó a los lipoperóxidos como marcador indicador de estrés oxidativo, se observó que sus cifras disminuyen estadísticamente en el grupo

de mujeres en tratamiento concluyendo que la terapia hormonal con estrógenos mejora la calidad de vida y disminuye el estrés oxidativo en la posmenopausia.³¹

Menopausia, síndrome metabólico y estrés oxidativo

Cuando la mujer se encuentra en la etapa de menopausia, se habla de que existe un envejecimiento ovárico, lo cual trae como consecuencia la falla en el señalización para la retroalimentación de estrógenos; dichas alteraciones afectan diversos tejidos y producen varios signos y síntomas en diferentes grados de severidad, así mismo existen cambios metabólicos los cuales aunados al incremento de la obesidad abdominal, justifican la alta prevalencia de síndrome metabólico en este periodo.³²

En estudios realizados, se ha visto asociado el SM con altas concentraciones de LDL oxidada, la cual es una de las biomoléculas marcadoras del desequilibrio bioquímico propiciado por el exceso de radicales libres y especies reactivas, las cuales provocan daño oxidativo, al cual ya hemos definido como estrés oxidativo³³

Planteamiento del Problema:

El inicio del envejecimiento en la mujer se encuentra asociado a la deficiencia estrogénica llevando a un estado de post menopausia con cambios físicos, psicológicos, metabólicos y químicos, dentro de los cuales se encuentran los cambios hormonales.

A su vez la menopausia está fuertemente asociada a desarrollar síndrome metabólico (30-35%) el cual provoca un envejecimiento acelerado aumentando el estrés oxidativo y predisponiendo a la persona a padecer resistencia a la insulina.

De acuerdo a estudios anteriores se ha observado que al suministrar terapia hormonal en pacientes post menopáusicas se tiene una mejora significativa, en la sintomatología aunque el efecto sobre el EO es controversial ya que hay autores que demuestran una mejora mientras que otros aseguran que no la hay; así mismo se tiene muy poca información sobre el efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de SM e hiperinsulinemia; por lo tanto se realiza la siguiente pregunta de investigación:

¿Existirá una diferencia significativa al administrar terapia hormonal sobre los marcadores de síndrome metabólico, hiperinsulinemia y el estrés oxidativo en mujeres post menopáusicas?

Hipótesis:

Durante la etapa de post menopausia existe un déficit de estrógenos, lo que conlleva a una serie de alteraciones metabólicas dentro de las cuales se encuentran las biomoléculas que afectan los marcadores de SM y la resistencia a la insulina; a su vez al ser antioxidantes per sé, provoca un desequilibrio entre los RL y/o ERO, y el sistema antioxidante fisiológico, por lo cual al administrar terapia hormonal a pacientes post menopáusicas, disminuirá la resistencia a la insulina, los marcadores de síndrome metabólico y el estrés oxidativo.

Objetivos

General:

Evaluar el efecto que tiene la terapia hormonal sobre los marcadores de síndrome metabólico, hiperinsulinemia y estrés oxidativo en mujeres post menopáusicas después de 6 meses de tratamiento.

Específicos:

- Evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre los diferentes marcadores de síndrome metabólico: triglicéridos, hipertensión arterial, circunferencia abdominal, glucosa y c-HDL en mujeres post menopáusicas después de 6 meses.
- Evaluar el efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de estrés oxidativo: lipoperoxidos séricos, SOD, GPx y actividad antioxidante total, después de 6 meses de tratamiento.
- Determinar el efecto de la terapia hormonal sobre el HOMA, como marcador de resistencia a la insulina, después de 6 meses de tratamiento.

Material y Métodos:

Tipo de estudio:

- ✿ Ensayo clínico controlado, doble ciego.

Universo de estudio

Población:

1. Criterios de inclusión:

- Ⓢ Mujeres post menopáusicas entre 40-60 años de edad.

2. Criterios de exclusión:

- Ⓢ Mujeres que presenten antecedentes de cáncer
- Ⓢ Mujeres con problemas de tiroides.
- Ⓢ Mujeres con trombosis profunda.
- Ⓢ Mujeres que hayan consumido terapia hormonal hace menos de 3 meses de iniciado el Tx.

3. Criterios de eliminación:

- Ⓢ Abandono por decisión propia el proyecto.
- Ⓢ Que no tomen 1 o más veces el tratamiento.
- Ⓢ Que presenten reacciones adversas durante el tratamiento.

Variables:

Dependiente:

- Síndrome metabólico, medido a través de: glucosa, triglicéridos, hipertensión arterial, circunferencia abdominal, c-HDL.
- Estrés oxidativo, medido a través de lipoperóxidos plasmáticos, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, capacidad plasmática antioxidante total, razón SOD/GPx y brecha antioxidante (GAP).
- Hiperinsulinemia, medido a través de insulina y resistencia a la insulina (HOMA).

Independiente:

Tratamiento hormonal: Estrógenos + progesterona y placebo

Intervinientes:

Consumo de tabaco, café, alcohol, ejercicio y sueño; edad.

Operacionalización de variables

Variable	Descripción	Medida	Nivel de medición
Síndrome metabólico	Grupo de trastornos que predisponen a un estado pro trombótico y pro inflamatorio incrementando el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Medido a través de:	Cualitativa Nominal	Positivo/negativo
	Triglicéridos	Cuantitativa continua	mg/dL
	Glucosa	Cuantitativa continua	mg/dL
	Tensión arterial sistólica	Cuantitativa continua	mmHg
	Tensión arterial diastólica	Cuantitativa continua	mmHg
	Circunferencia abdominal	Cuantitativa	Cm

		Continua	
	c-HDL	Cuantitativa continua	mg/dL
Estrés Oxidativo	Desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes. Medido a través de:	Cualitativa Nominal	Positivo/Negativo
	Lipoperóxidos plasmáticos	Cuantitativa continua	μmol/L
	GPx eritrocitaria	Cuantitativa continua	U/g Hb
	Capacidad plasmática antioxidante total	Cuantitativa continua	mmol/L
	SOD eritrocitaria	Cuantitativa continua	U/g Hb
	Razón SOD/GPx	Cuantitativa continua	Sin unidades

	Brecha antioxidante	Cuantitativa continua	mmol/L
Resistencia a la insulina	Disminución de la sensibilidad a la insulina en la captación y el metabolismo de la glucosa en los tejidos periféricos. Medida a través de:	Cualitativa Nominal	Positivo/negativo
	Insulina	Cuantitativa continua	μUI/mL
	Resistencia a insulina (HOMA)	Cuantitativa continua	Sin unidades
Factores pro oxidantes	Son aquellas circunstancias que aceleran o facilitan el proceso de oxidación:	Nominal	Positivo/negativo
	Tabaco	Cualitativa Nominal	Positivo/negativo
	Alcohol	Cualitativa Nominal	Positivo/negativo

Café	Cualitativa Nominal	Positivo/negativo
Ejercicio	Cualitativa Nominal	Positivo/negativo
Sueño	Cualitativa Nominal	Positivo/negativo

Procedimiento:

Descripción general del estudio

Selección de participantes

Se reclutaron mujeres entre 40 a 59 años de edad de la comunidad aledaña a FES Zaragoza, que asistieron a pláticas informativas sobre el proyecto, el tema relacionada a la menopausia y al síndrome metabólico, durante la cual llenaron un cuestionario sobre el estado de climaterio (Anexo 1). Con los datos obtenidos se realizó la primera selección de participantes. Las pacientes en este primer momento firmaron una carta de consentimiento informado (Anexo 2) y llenaron el cuestionario de factores pro oxidantes (Anexo 3), se les tomó muestra sanguínea en ayuno mínimo de 8 h, se les tomaron las mediciones antropométricas y la tensión arterial. Posteriormente se hizo una nueva selección de candidatas que presentaran síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATPIII y otras que no lo tuvieran. De las muestras de suero, se cuantificó estradiol y FSH, para establecer el estado de posmenopausia e insulina con un autoanalizados cobas 8000 (Roche) mediante el método de electroquimioluminiscencia.

Se reclutaron un total de 112 pacientes, las cuales se dividieron en 4 grupos aleatoriamente:

- En el grupo 2 estuvieron las mujeres sin síndrome metabólico y en el grupo 4 estuvieron las mujeres con síndrome metabólico ambas con terapia hormonal, las cuales tomaron por vía oral 0.625 mg diarios de estrógenos conjugados sintéticos

durante 30 días, más 5 mg diarios de medroxiprogesterona los últimos 10 días del calendario

- En el grupo 1 se encontraron las mujeres sin síndrome metabólico y en el grupo 3 se encontraron las mujeres con síndrome metabólico ambos con placebo, las cuales tomaron dos tabletas con las mismas características de las de tratamiento y las tomaron de la misma forma que el grupo de terapia hormonal.

Fase de seguimiento

El seguimiento se realizó durante 6 meses, con una medición basal, pretratamiento, y posteriormente cada 3 meses. Se mantuvo contacto telefónico con las participantes cada mes para que asistieran a recoger el tratamiento. Todas las participantes regresaron los frascos a cambio de los nuevos, para realizar un conteo de tabletas sobrantes y así verificar el apego a los esquemas.

A las participantes se les practicó una mastografía y una citología vaginal (Papanicolaou) al inicio y al final del estudio. Los eventos adversos se registraron durante cada visita mientras las participantes estuvieron en el proyecto.

Medición del estado de salud

El estado de salud se evaluó por un ginecólogo certificado mediante la aplicación del expediente clínico orientado por problemas, en el que se consideraron diagnósticos previos y de detección, la tensión arterial y el índice de masa corporal.

El peso se calculó con las participantes en ropa interior, en ayuno, en una báscula Torino (Tecnológica Mexicana, TLM; México) calibrada antes de cada medición. La talla se

obtuvo con un estadímetro de aluminio graduado en milímetros. Cada participante se colocó de pie y con la espalda y la cabeza en contacto con el estadímetro en un plano Frankfurt horizontal. El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (en kilogramos) entre la talla (en metros y milímetros) al cuadrado. Se consideró sobrepeso un IMC mayor de 25 kg/m. A todas las mujeres se les aplicó un cuestionario semiestructurado para registrar las variables de tabaquismo, ingestión de alcohol, consumo de bebidas con cafeína, ejercicio físico y calidad de sueño. Se consideraron factores de riesgo pro-oxidante el tabaquismo de más de dos cigarrillos al día, el consumo de más de dos copas de alcohol al día, el consumo de más de dos tazas de bebidas con cafeína al día y practicar menos de 30 minutos al día de actividad física programada. Las mediciones antropométricas y de tensión arterial se tomaron en las citas de seguimiento.

Mediciones sanguíneas

Se tomaron muestras sanguíneas en tubos al vacío con EDTA y heparina como anticoagulantes y sin anticoagulante entre 7:00 y 9:00 am, con un ayuno mínimo de ocho y no máximo de doce horas. Se realizó la biometría hemática en las muestras con EDTA en un equipo automatizado Celly 70 (Chronolab, México).

De las muestras sin anticoagulantes se separó el suero y se realizaron las mediciones de glucosa, colesterol y triglicéridos con un autoanalizado Cobas c 111(Roche) mediante el método de espectrofotometría, ácido úrico, c-HDL y albúmina con un auto analizador Selectra 911.

Estas mediciones se realizaron para establecer el diagnóstico de las participantes y se interpretaron con los valores de referencia obtenidos en la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.

Con las muestras con heparina se midieron los marcadores de estrés oxidativo: actividad enzimática de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx) eritrocitarias, la capacidad plasmática antioxidante total se cuantificó por un método colorimétrico comercial y los lipoperóxidos plasmáticos se obtuvieron a través de la medición de sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Se consideró posmenopausia debida a hipoestrogenismo por pérdida de la función ovárica folicular cuando las cifras de estradiol fueron menores de 25 pg/mL y las de FSH mayores de 50 U/mL.

Técnicas:

■ **Lipoperóxidos:**

Esta técnica utiliza el malonaldehído (MDA) como marcador de lipoperoxidación, mediante una reacción con ácido tiobarbitúrico (TBA), el cual forma un pigmento de color rosa que se mide a 535nm. La formación del complejo TBA-MDA por eliminación de oxígeno se ve favorecida por la adición de butiril-hidroxitolueno (BHT).

Muestra: la muestra utilizada es plasma heparinizado, al cual se adicionan 10 μL de BHT 2mmol por cada 1mL de plasma en caso de que éste no se vaya a ensayar inmediatamente, para prevenirla auto-oxidación de la muestra.

El método utilizado se basa en el análisis realizado por Jentzsch en 1996 en relación al malondialdehído en fluidos corporales humano.

■ **Superóxido Dismutasa (SOD)**

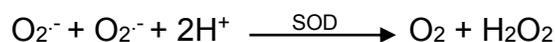
En la cuantificación de la actividad de SOD se empleó el equipo comercial (Randox Laboratorios Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantinaoxidasa (XOD) para formar radicales superóxido.



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



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



■ Glutación Peroxidasa (GPx)

Para la cuantificación de la actividad de glutación peroxidasa se empleó el estuche comercial (Randox Laboratorios Ltd, UK). Este método está basado en el trabajo de Plagia y Valentine. La glutación peroxidasa (GPx) cataliza la oxidación del Glutación (GSH) por el hidroperóxido de cumeno.



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



■ Capacidad plasmática antioxidante total

Para la determinación de la capacidad antioxidante total se empleó un estuche comercial (Randox Laboratories Ltd, UK). El análisis del estado de los antioxidantes totales, se trata de una prueba en donde se combinan la peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'-azido-di etilbenzotiazolin sulfonato) para dar

como resultado la formación del radical catión ABTS⁺. Este radical presenta una coloración verde azulada, la presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de esta coloración, siendo ésta proporcional a la concentración de antioxidantes. La muestra que se usó fue plasma heparinizado, el cual se puede almacenar un máximo de 36 de 2 a 8 °C o congelarse por un máximo de 14 días.

■ **Química sanguínea:**

- Se procesó glucosa, colesterol y triglicéridos en el equipo marca Cobas de laboratorios ROCHE.
- Se procesó c-HDL, albúmina y ácido úrico en el equipo marca selectra.
- Se procesó insulina, E₂, FSH en el equipo automatizado Cobas 8000 de laboratorios ROCHE.

■ **Resistencia a la insulina se realizó el cálculo mediante HOMA³²**

$$\text{HOMA}_{\text{RI}} = \frac{(\text{insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{glucosa } (\text{mg/dL}))}{405}$$

Resultados:

Descripción de la población de estudio

De los dos grupos de estudio, se encontró que las mujeres con síndrome metabólico asignadas a la TH tenían los triglicéridos más altos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa al compararlas con las asignadas a placebo, de los demás parámetros basales no se observó ninguna diferencia. En cuanto a los factores pro oxidantes tampoco se encontró diferencia. (Cuadro 2).

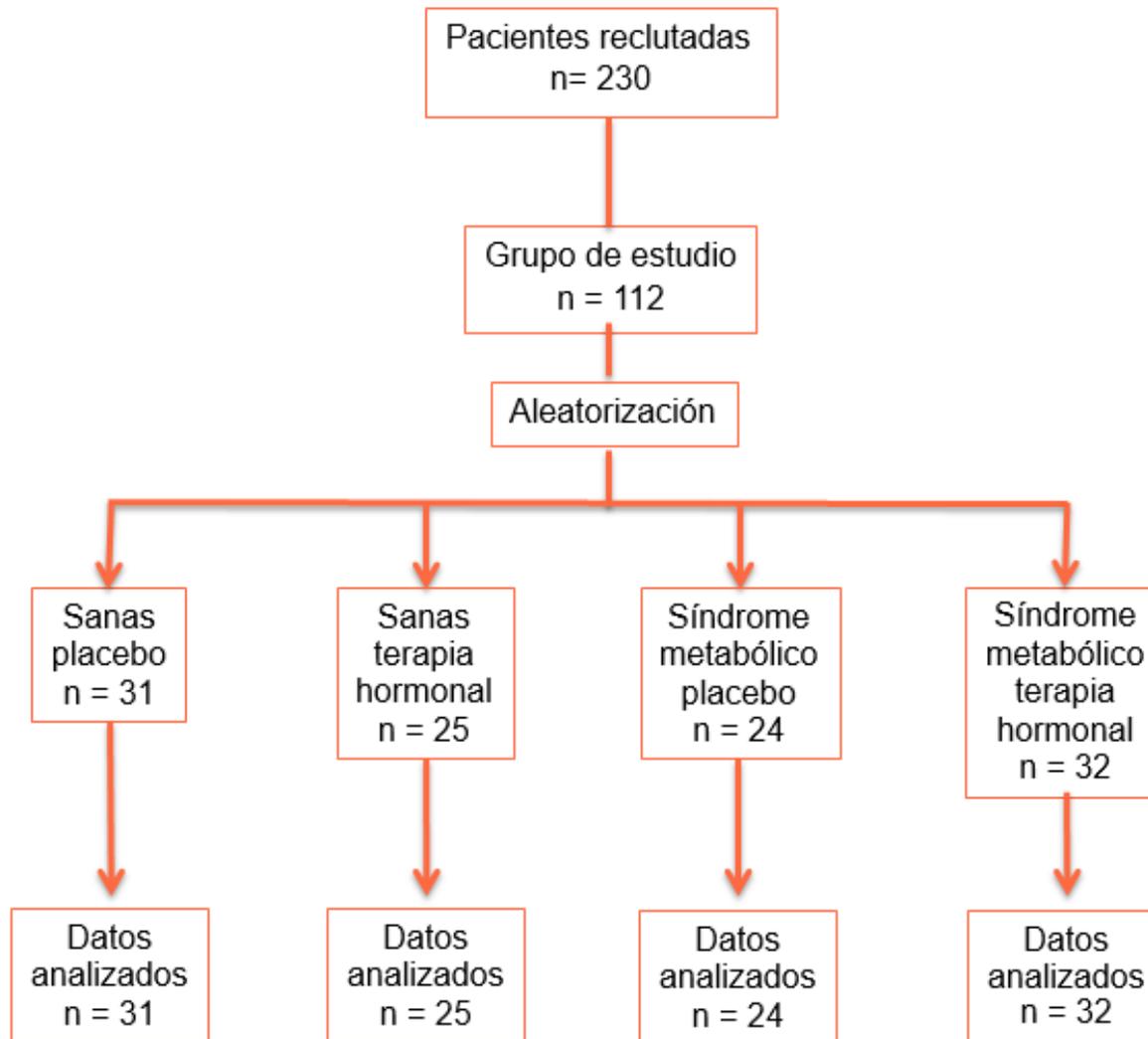


Figura 6. Diagrama de seguimiento de las mujeres en estudio

Cuadro 2. Resultados de las mediciones basales y factores pro-oxidantes en los grupos de estudio ya asignados a tratamiento.

Variable	Sanas		Síndrome metabólico	
	Placebo (n = 31)	Tratamiento (n = 25)	Placebo (n = 24)	Tratamiento (n = 32)
Biometría Hemática				
Hemoglobina (g/dL)	14.3 ± 1.6	14.3 ± 1.4	14.0 ± 1.4	13.8 ± 1.8
Hematocrito (%)	44.1 ± 4.6	43.6 ± 4.1	43.1 ± 3.4	42.9 ± 4.1
Leucocitos (cel/ μ L)	5761 ± 1319	5580 ± 1628	6233 ± 1813	6106 ± 1352
Eritrocitos ($\times 10^6$ cel/ μ L)	4.82 ± 0.67	4.77 ± 0.50	4.71 ± 0.45	4.73 ± 0.49
CMHC (%)	32.51 ± 1.04	32.84 ± 1.39	32.52 ± 1.69	32.14 ± 1.69
Química Sanguínea				
Glucosa (mg/dL)	100 ± 40	92 ± 12	128 ± 56	126 ± 69
Triglicéridos (mg/dL)	163 ± 82	158 ± 71	179 ± 60	220 ± 71*
Colesterol (mg/dL)	210 ± 54	200 ± 45	226 ± 53	225 ± 57
HDL (mg/dL)	60 ± 16	57 ± 18	56 ± 11	57 ± 16
LDL (mg/dL)	117 ± 49	112 ± 31	134 ± 46	124 ± 50
Albúmina (mg/dL)	4.6 ± 0.5	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.4	4.5 ± 0.4
Ácido úrico (mg/dL)	4.6 ± 1.5	4.3 ± 1.2	4.8 ± 1.7	4.6 ± 1.5
Antropometría				
Circunferencia de la cintura (cm)	93 ± 15	96 ± 12	99 ± 13	97 ± 10
Tensión arterial sistólica (mm Hg)	121 ± 16	115 ± 11	136 ± 21	131 ± 16
Tensión arterial diastólica (mm Hg)	80 ± 9	79 ± 10	88 ± 10	86 ± 8
HOMA	3.5 ± 2.7	3.7 ± 1.6	6.5 ± 6.1	5.2 ± 4.5
Factores pro oxidantes				
Tabaquismo (≥ 2 cigarros/d)	3 (10%)	4 (15%)	3 (13%)	2 (7%)
Alcoholismo (≥ 2 copas/d)	1 (3%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (3%)
Ingestión de cafeína (≥ 2 tazas/d)	8 (26%)	6 (25%)	5 (22%)	14 (45%)
Sedentarismo (≤ 30 min/d)	20 (65%)	16 (65%)	16 (65%)	20 (62%)
Insomnio (≤ 6 horas/d)	9 (29%)	8 (30%)	8 (35%)	12 (38%)

Prueba t-Student * p < 0.05

Para los dos grupos de estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros evaluados para estrés oxidativo (cuadro 3).

Cuadro 3. Resultados basales de estrés oxidativo estratificados por estado metabólico y tratamiento.

Variable	Sanas		Síndrome metabólico	
	Placebo (n=31)	Tratamiento (n=25)	Placebo (n= 24)	Tratamiento (n=32)
Lipoperóxidos ($\mu\text{mol/L}$)	0.309 \pm 0.07	0.341 \pm 0.06	0.354 \pm 0.06	0.352 \pm 0.04
Glutación peroxidasa (U/g Hb)	54.7 \pm 15.2	54.2 \pm 14.6	52.6 \pm 17.1	58.3 \pm 19.7
Superóxido dismutasa (U/g Hb)	1.21 \pm 0.20	1.22 \pm 0.12	1.21 \pm 0.14	1.29 \pm 0.21
Antioxidantes totales ($\mu\text{mol/L}$)	1062 \pm 265	972 \pm 229	1071 \pm 176	1083 \pm 193
Brecha antioxidante ($\mu\text{mol/L}$)	309 \pm 261	273 \pm 255	297 \pm 169	340 \pm 197
Índice SOD/GPx	0.024 \pm 0.007	0.024 \pm 0.007	0.025 0.008	0.025 \pm 0.011

Relación entre resistencia a la insulina y estrés oxidativo

Separando los grupos por la presencia o no de insulina, de los marcadores de estrés oxidativo sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de lipoperóxidos, siendo más relevante en las pacientes con SM que sin SM (Figura 7).

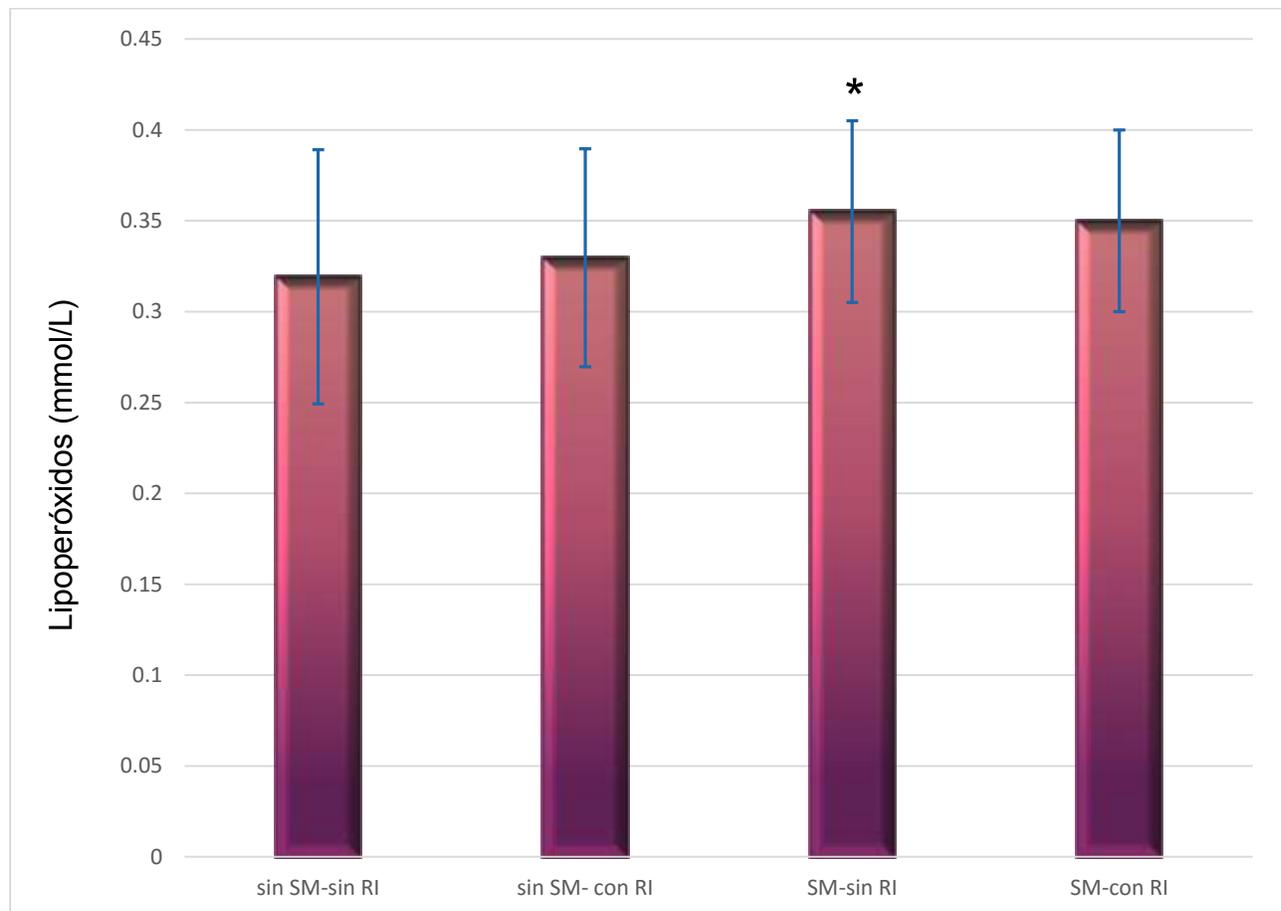


Figura 7. Niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio estratificados por presencia o no de síndrome metabólico y resistencia a la insulina. Las barras representan la media y las barras de error la desviación estándar. SM: síndrome metabólico, RI: resistencia a la insulina. ANOVA con prueba de Dunnet como post hoc * $p=0.05$, considerando como grupo de control a las mujeres sin síndrome metabólico y sin resistencia a la insulina. La Regresión lineal de lipoperóxidos vs HOMA en mujeres con SM $r= 0.071$ y mujeres sin SM $r= 0.003$.

Efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de síndrome metabólico

Después de 6 meses de tratamiento se encontró que los triglicéridos y las tensiones arteriales sistólica y diastólica disminuyeron en las mujeres con SM y TH a partir de los 3 meses. La tensión arterial sistólica también disminuyó significativamente en el grupo con SM y placebo. En los demás marcadores no se encontró diferencia (Figuras 8-10).

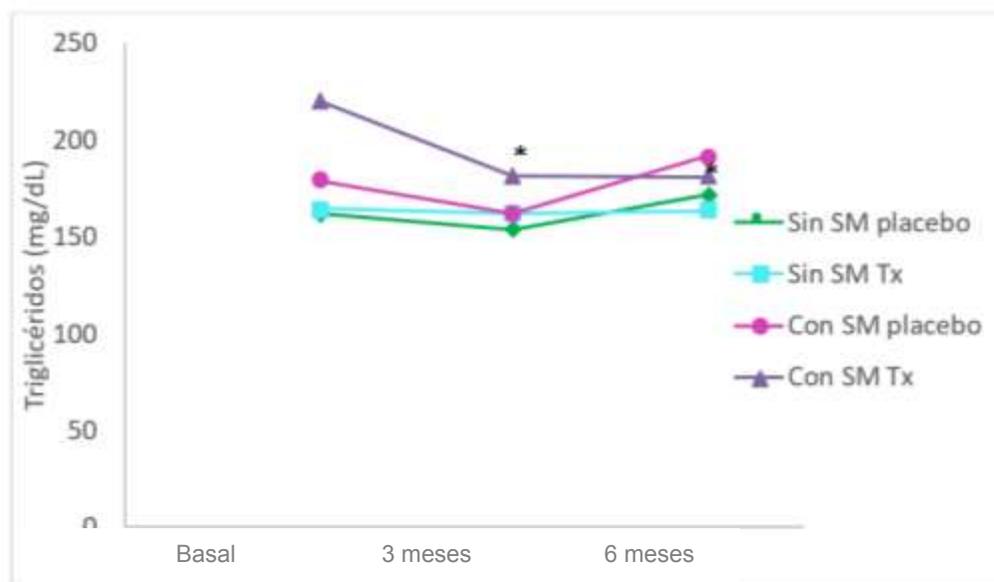


Figura 8. Media de niveles de triglicéridos en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnett como posthoc.

* $p < 0.05$.



Figura 9. Media de tensión arterial sistólica en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnett como posthoc, * $p < 0.05$.



Figura 10. Media de tensión arterial diastólica en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnett como posthoc, * $p < 0.05$.

Efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de estrés oxidativo

De los marcadores de estrés oxidativo analizados se encontró que los niveles de lipoperóxidos y la relación SOD/GPx disminuyeron y la actividad de glutatión peroxidasa se incrementó estadísticamente después de 6 meses de tratamiento (Figuras 11-13), los demás marcadores no mostraron diferencia. Cabe resaltar que en el grupo con SM y placebo también se observó el mismo efecto, pero es más evidente en las mujeres con tratamiento.

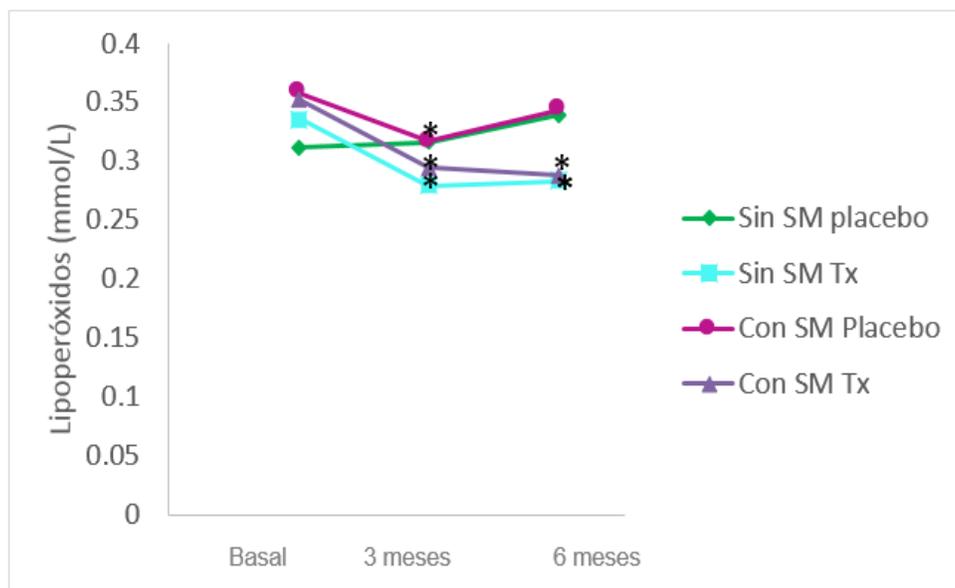


Figura 11. Media de niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnett como posthoc, * $p < 0.05$.

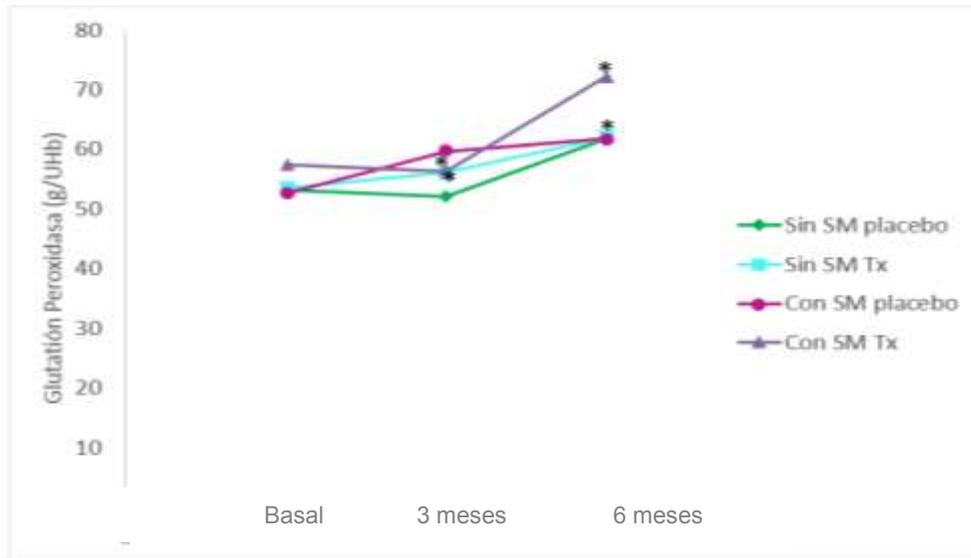


Figura 12. Media de la actividad de glutación peroxidasa en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnett como posthoc, * $p < 0.05$.



Figura 13. Media de la relación SOD/GPx en los grupos de estudio por tratamiento, al inicio, 3 y 6 meses. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Dunnett como posthoc, * $p < 0.05$.

Discusión de Resultados:

La menopausia marca el fin de la etapa reproductiva en la mujer lo que lleva una serie de cambios endocrinológicos que modifican no sólo su condición fisiológica, sino también su condición psicológica y social. En la actualidad, con el incremento de la esperanza de vida en ambos sexos, se estima que una mujer pasará aproximadamente un tercio de su vida en la condición postmenopáusica, con un incremento importante en la cantidad de mujeres que estarán en esta situación, por lo que es importante realizar estudios que nos ayuden a comprender el proceso y así buscar opciones para mejorar las condiciones psicosociales y por lo tanto, la calidad de vida; es por ello que se realizó este trabajo que pretendía determinar el efecto de la TH sobre los marcadores bioquímicos del SM y el estrés oxidativo en la postmenopausia.

Al respecto, en la mujer postmenopáusica generalmente se encuentra presente la resistencia a la insulina, lo cual se ha adjudicado a dos factores, el primero que señala que es el resultado del proceso de envejecimiento y el segundo que indica que es debido a la depleción estrogénica; así mismo, la RI predispone a la presencia de SM.³⁴

La RI fue medida mediante el modelo homeostático con datos basales, mejor conocido como HOMA, dicho modelo se basa en la existencia de un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe RI la glicemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensatoria por lo tanto para detectar RI toma en cuenta ambos parámetros la glicemia basal y la insulina periférica en sangre³⁵, al realizar la comparación entre los dos grupos no se encontraron diferencias basales, ni a

lo largo de los 6 meses de tratamiento, a pesar de lo anterior, se puede observar que los niveles de RI son mayores en las pacientes con síndrome que sin síndrome.

Con relación a los marcadores de estrés oxidativo, en este trabajo se pudo observar que los lipoperóxidos son más bajos en las mujeres sin SM, aunque sin ser estadísticamente significativo. Al relacionar la medición de la resistencia a la insulina (HOMA) con este marcador de EO, se encontró una mejor asociación en las mujeres con SM a diferencia de las que pacientes que no tienen SM, mostrando un coeficiente de correlación mayor, aunque no sea estadísticamente significativo; al respecto, estudios realizados anteriormente muestran un aumento significativo en los niveles de lipoperóxidos en mujeres postmenopáusicas con SM³⁴, lo anterior probablemente asociado a la redistribución de grasa que se presenta después del cese estrogénico.²⁰

En este sentido se puede decir que los criterios que conforman el llamado síndrome metabólico han sido fuertemente asociados al desarrollo y aparición del EO ya que la mayoría de las pacientes presentan elevación de la glucosa lo cual favorece la auto oxidación de la misma, así como favorece la glicación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos³⁶, también existe una elevación del estado proinflamatorio con un incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) teniendo como consecuencia la elevación de las ERO, con el consecuente incremento del EO en las pacientes con dicho síndrome.

Las ERO contribuyen a la resistencia a la insulina, debido a que interfiere con las vías de señalización inducida por esta hormona y evitan la traslocación del transportador de glucosa GLUT 4 a la membrana plasmática. El mecanismo por el que contribuyen a las complicaciones de la diabetes es parcialmente conocido y se piensa que actúan por la

modificación oxidativa de macromoléculas y por la activación del factor de transcripción NFκ B, lo que conduce a la expresión alterada de genes³⁶.

Debido a que el síndrome metabólico tiene en cuenta enfermedades crónicas no transmisibles como diabetes y obesidad, el metabolismo lipídico, en especial el de los triglicéridos se ve mayormente afectado, ya que al existir un estado de hiperglucemia se promueve la glucólisis aportando precursores para la síntesis de triglicéridos provocando su liberación hacia el torrente sanguíneo, y al existir obesidad existe mayor cantidad de tejido adiposo, el cual se ha catalogado como uno de los tejidos donde existen receptores estrogénicos, los cuales ayudan a modular el almacenaje de triglicéridos en los adipocitos; al conjuntar las 3 patologías se puede ver una sinergia en el efecto de la terapia hormonal como se observa en los resultados obtenidos.

La administración de terapia hormonal durante 6 meses a mujeres postmenopáusicas presenta un efecto benéfico, ya que las que fueron sometidas a terapia hormonal no presentaron ningún aumento en el valor de triglicéridos, sin embargo es importante resaltar que las participantes con mayor beneficio fueron las del grupo con síndrome metabólico y terapia hormonal que mostraron una disminución de triglicéridos estadísticamente significativa con respecto a la medición basal desde los 3 meses de terapia manteniendo su disminución hasta los 6 meses, lo anterior va en concordancia con los hallazgos de diversos autores³⁷⁻³⁹ ya que se ha relacionado el efecto de los estrógenos con la modificación del perfil lipídico en mujeres postmenopáusicas.

Este efecto puede ser explicado debido a que actualmente se ha demostrado que el gen de la lipoproteinlipasa (LPL)⁴⁰ tiene diferentes estímulos de acuerdo a la zona en donde

se encuentre, por ejemplo se ha observado que en la zona fémoro-glútea la estimulación es positiva a estrógenos mientras que en la zona abdominal es negativa, provocando una distribución y acumulación de la grasa en zonas diferentes. Esto es posible debido a que esta enzima se encarga principalmente del transporte de los triglicéridos de la sangre a los tejidos, permitiendo que sean transformados en ácidos grasos libres y así puedan auto oxidarse para ser utilizados como fuente energética o sean re esterificados y puedan almacenarse como reserva de energía en los adipocitos.^{17,41}

Otro efecto que se logró observar es el que se presenta en la tensión arterial, ya que en las mujeres con SM se observa una tendencia a la disminución de la tensión arterial sistólica, ya sea con placebo o tratamiento, pero el efecto sobre la presión arterial diastólica, se presenta únicamente en pacientes con SM y TH, por lo tanto se puede observar un efecto global de la TH sobre la tensión arterial.

Los hallazgos sobre la tensión arterial corroboran los resultados reportados en el año 2007 que demuestran el efecto hipotensor al suministrar TH en mujeres postmenopáusicas. La relevancia de nuestro estudio es que en el trabajo de 2007 el tratamiento fue únicamente por 8 semanas⁴², y en el presente observamos el efecto hipotensor desde los 3 primeros meses y sigue hasta los 6.

Al respecto, en la literatura se reporta que el efecto hipotensor de los estrógenos se debe a diversos factores, el primero es que se ha observado que son moléculas que impiden la oxidación de LDL^{43,44}, ya que esta molécula al oxidarse es fagocitada por macrófagos y se transforman en células espumosas para posteriormente formar la placa ateromatosa con lo cual las arterias pierden la capacidad de regulación del tono vascular; por lo tanto

los estrógenos previenen y evitan la acumulación de colesterol en la capa íntima de las arterias favoreciendo la vasodilatación arterial⁴², lo anterior se ve reflejado en la disminución de la tensión arterial diastólica ya que ésta está dada por la fuerza que tiene que aplicar el corazón en cada latido (resistencia periférica), por lo tanto al existir aterosclerosis el corazón tiene que ejercer una mayor fuerza para poder bombear la sangre⁴⁵.

Un segundo factor se liga directamente a la molécula de 17- β estradiol que disminuye la expresión de ARNm del receptor AT1 en la aorta, reduciendo la actividad plasmática de la enzima convertidora de angiotensina y a su vez disminuyendo los niveles de angiotensina II⁴⁶, el cual es denominado como el vasopresor más potente, ya que en el músculo cardiaco incrementa el flujo de calcio y por lo tanto la fuerza de la contracción⁴⁷ lo anterior se refleja al disminuir la tensión arterial sistólica, que está dada por la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo el cual impulsa la sangre hacia la aorta⁴².

En cuanto a los otros parámetros de SM, glucosa, HDL y circunferencia abdominal, y resistencia a la insulina (RI) no se encontró diferencia entre los valores basales, 3 y 6 meses, los resultados que se han obtenido en otros estudios son contradictorios y controversiales. Por ejemplo en RI, niveles séricos de glucosa y circunferencia abdominal, algunos autores afirman que al suministrar TH durante 1 año, dichos parámetros disminuyen en mujeres postmenopáusicas⁴⁸, otros han encontrado que la terapia hormonal tiene un mejor efecto al administrarlo vía transdérmica y es preferible a la vía oral en pacientes que tienen SM¹⁸, sin embargo un estudio realizado en el 2012 no sugiere cambios en los tres parámetros anteriores después de administrar TH a mujeres postmenopáusicas con SM concordando con los resultados encontrados¹⁸. La RI

actualmente se sabe que está altamente vinculada a la obesidad visceral, debido a que en este tipo de tejido adiposo existen mayor cantidad de receptores androgénicos, por lo tanto no se ve estimulado al administrar terapia estrogénica.

Por otro lado, se ha demostrado que las mujeres con incremento de la grasa visceral tienen bajos rangos de captación de ácidos grasos por el tejido músculo esquelético, con una concomitante reducción de la síntesis de citrato, un marcador del ciclo de Krebs, y de carnitina palmitoil transferasa, con lo anterior se puede favorecer el incremento de los depósitos grasos en el tejido músculo esquelético y provocar insulinoresistencia a este nivel⁴⁹. Como consecuencia, los niveles de glucosa no se ven alterados ni modificados, al existir obesidad visceral, se forma el denominado hígado graso promoviendo la oxidación de los ácidos grasos por el hígado y disminuyendo la oxidación de la glucosa, aumentando la gluconeogénesis y favoreciendo nuevamente la RI; a nivel muscular junto con la interleucina 6 y el FNT- α , se altera la señalización intracelular de la insulina al fosforilar los residuos de aminoácidos en el sustrato del receptor de insulina, complejo proteico postreceptor, interrumpiendo los mecanismos que traslocan la superficie celular al transportador de glucosa GLU-4 impidiendo que la insulina promueva la captación de glucosa por el músculo.¹⁴

Por último, en el parámetro HDL no se observamos algún efecto al suministrar TH, al igual que otros estudios realizados¹⁶ ; sin embargo este resultado sigue siendo controversial ya que unos autores sugieren que el cambio en esta fracción lipídica es dependiente del tiempo en el que se ha pasado en el estado de postmenopausia⁴⁷, y existen otros que sugieren que la elevación de HDL se presenta después de 5 años de TH³⁸; sin embargo el efecto que tienen los estrógenos sobre HDL no está muy claro aún,

ya que hay teorías que suponen que modulan la respuesta de la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CEPT) la cual interviene en el transporte reverso del colesterol intracelular y en la transferencia de ésteres de colesterol de las HDL a las lipoproteínas LDL y VDL, pero solo se ha logrado ver una correlación con estrógenos endógenos³⁷, a pesar de esto, el estudio de Ricky y cols. sugieren no demeritar el efecto de los estrógenos administrados mediante vía exógena ya que argumentan que los estrógenos endógenos tienen una mayor actividad sobre HDL.

En los parámetros de EO, se observaron cambios importantes en algunos marcadores. Dentro de los hallazgos encontrados se observó que el nivel de lipoperóxidos presentó cambios significativos en los 4 grupos de trabajo. En el grupo de sin SM-placebo se logró observar un aumento entre la medición basal y los 6 meses; en el grupo de SM-placebo se presenta una disminución a los 3 meses, probablemente también debido a un efecto placebo, ya que se incrementan nuevamente a los 6 meses. En los grupos de tratamiento se ve claramente una disminución de este marcador, sin importar si tienen o no SM, desde los 3 meses y se mantiene hasta los 6 en ambos casos; lo anterior es consistente con otros estudios que se han realizado anteriormente en donde se observa que la administración de estrógenos disminuye la concentración de lipoperóxidos en mujeres postmenopáusicas.²⁰

Al respecto, los estrógenos han sido catalogados como antioxidantes ya que poseen un anillo fenólico y pueden actuar como barredores de radicales libres y a la vez pueden donar un átomo de H⁺, por lo cual pueden intervenir en diferentes pasos de la oxidación lipídica que puede ser desencadenada por el oxígeno, oxígeno singlete, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo; una vez iniciado el proceso se produce un efecto de

cascada, generando más RL,^{20,22} por lo tanto, al presentarse el estado de postmenopausia y dejar de producir estrógenos, las mujeres se ven más propensas a aumentar los niveles de lipoperóxidos y con ello los daños crónicos, entre los cuales se encuentran los que ocurren en la membrana celular, desarrollando efectos tóxicos para la salud, habiéndose asociado a diferentes patologías como cáncer y aterosclerosis.

Así mismo, se encontró cambio estadísticamente significativo en las participantes sin SM y con TH en la brecha antioxidante (GAP) entre la medición basal y los 6 meses de tratamiento, así como en el grupo de SM-placebo entre el basal y los 3 meses de terapia, a diferencia del primer grupo, en este último se ve claramente un efecto placebo, se ha observado que los cambios en el estado de ánimo influyen directamente en los marcadores de estrés oxidativo, por lo tanto al ser un estudio a doble ciego las pacientes no tienen noción del tipo de tratamiento recibido y existe una predisposición psicológica a tener una mejoría en su estado de salud; lo anterior debido a que el sistema nervioso modula la relación entre los estados psicológicos y los cambios fisiológicos. Los recientes avances de la psiconeuroinmunología nos llevan a pensar que esta relación, puede darse en el caso de los procesos oxidativos.⁵⁰

Con relación a la actividad enzimática, la glutatión peroxidasa, aumentó en los 4 grupos de trabajo después de los 6 meses de TH. En las mujeres sin SM-placebo, entre las mediciones basales y 3 meses hubo una disminución en la actividad de la enzima, mientras que entre las mediciones basales y 6 meses hubo un aumento. En las mujeres con SM-placebo se encontró un aumento entre las mediciones basales y 3 meses y entre las mediciones basales y de 6 meses. En los grupos de TH hubo un aumento, siendo mayor el efecto en las participantes con SM. En el grupo de sin SM-TH se puede observar

un aumento entre las mediciones basales y los 6 meses, al igual que en las mediciones de 3 meses y 6 meses; en las mujeres de SM-TH hubo un efecto similar pero en mayor magnitud, con lo cual se puede observar que hay una posible inducción con un aumento de actividad GPx provocado por los estrógenos, lo cual se ve potenciado en las pacientes con SM.

En este sentido, la GPx es una enzima que se encuentra distribuida en todo el cuerpo en diferentes isoformas, dentro de las cuales las más importantes para este estudio son GPx1 y GPx4, ya que ambas han sido definidas como protectoras debido a que hacen frente al estrés oxidativo. Principalmente se ha definido su papel contra la lipoperoxidación, dicha protección depende de la transformación de glutatión oxidado a su forma reducida; dentro de este proceso se requiere la presencia de la flavoenzima glutatión reductasa (GR) y de NADPH, la GR aparte de permitir la regeneración del glutatión parece desempeñar un papel importante para mantener los niveles de NADH.⁴⁹

De acuerdo a lo anterior, en un estudio realizado en el 2014 se comprobó que en las mujeres con SM y sintomatología vasomotora incrementan los niveles de LPO³², partiendo de aquí se puede asociar que la respuesta de GPx va a ser mayor en las pacientes con SM. Actualmente se tiene la hipótesis de que los estrógenos son reguladores ante la respuesta de GPx, ya que puede inducirla cuando el equilibrio oxidante/antioxidante se rompe, pero también son capaces de detenerla para que no se produzca un daño al proporcionar mayor cantidad de efecto antioxidante, lo anterior fue probado por Díaz-Flores y cols. en útero de ratas, concluyendo que la actividad de GPx e incluso la de GR es regulado por la acción combinada de los estrógenos.⁴⁹

Por último la razón SOD/GPx se vio disminuida en ambos grupos con Terapia hormonal, entre las mediciones basales y 6 meses de tratamiento en los grupos sin y con SM. Con relación a esto se ha señalado que los niveles bajos de la razón SOD/GPx se asocian a un mejor efecto antioxidante, indicándose que la enzima SOD actúa en periodos cortos de estrés, mientras que GPx es un mecanismo de defensa de más largo plazo, por lo que se señala que hay una cooperación aditiva entre SOD y GPx, en esta cooperación de defensas antioxidantes la vía metabólica para la eliminación de las principales EROs del ambiente celular SOD se encarga de dismutar al $O_2 \cdot^-$ abstrayendo un electrón para producir H_2O_2 . El segundo paso es la reducción del H_2O_2 a agua por medio de GPx.^{50,51}

Con relación a los demás marcadores de EO, no hubo cambio significativo a lo largo de los 6 meses de terapia;

Finalmente, se puede señalar que el efecto de la terapia hormonal sobre los marcadores de síndrome metabólico se ve más asociado a los triglicéridos y las tensiones arteriales ya que están directamente relacionados a las modificaciones que se tienen cuando hay un desequilibrio oxidante/antioxidante (EO). Se puede observar que están interconectados la disminución de lipoperóxidos tal vez inducida por GPx, posiblemente regulada por los estrógenos, y a su vez la existencia de menor cantidad de LDL oxidada lo cual favorece la disminución de la tensión arterial diastólica; así mismo, al modificar la TH el perfil lipídico, se mejora la tensión arterial sistólica logrando un efecto integral en la salud de la mujer postmenopáusica ya que una mujer que presenta SM tiene mayor riesgo de padecer enfermedad cerebrovascular, aunado al incremento de EO, por lo que es importante tomar en cuenta el papel que presentan los estrógenos en el metabolismo

femenino, no solo como hormonas sexuales sino como reguladores e inductores de cascadas metabólicas.^{25,26}

Conclusiones:

Hipótesis:

“Durante la etapa de post menopausia existe un déficit de estrógenos, lo que conlleva a una serie de alteraciones metabólicas dentro de las cuales se encuentran las biomoléculas que afectan los marcadores de SM y la resistencia a la insulina; a su vez al ser antioxidantes per sé, provoca un desequilibrio entre los RL y/o ERO, y el sistema antioxidante fisiológico, por lo cual al administrar terapia hormonal a pacientes post menopáusicas, disminuirá la resistencia a la insulina, los marcadores de síndrome metabólico y el estrés oxidativo.”

Al administrar TH durante 6 meses a mujeres postmenopáusicas se observaron modificaciones positivas tanto en triglicéridos, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica como marcadores de síndrome metabólico; y en los niveles de lipoperóxidos, actividad de glutatión peroxidasa y en la relación SOD/GPx como marcadores de estrés oxidativo.

A pesar de la que se encontró una relación entre los niveles de lipoperóxidos y la resistencia a la insulina, no se presentó ningún cambio al administrar TH que demostrara que los estrógenos modifican la sensibilidad a la insulina.

Perspectivas:

Se plantea realizar el seguimiento y la administración de terapia hormonal hasta los 12 meses a la población de estudio, con la finalidad de observar si los resultados obtenidos en este trabajo se mantienen; a su vez esperando que experimentalmente parámetros como HDL se modifique de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Por otro lado se pretende realizar un aumento del tamaño de muestra para poder cuantificar la insulina y así determinar resistencia a la insulina (RI) durante 12 meses, para poder observar el efecto de la terapia hormonal sobre la RI en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico.

Referencias:

1. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. *Guía de práctica clínica. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano*. www.cochrane.es/files/GPC-menopausia-definitiva.pdf (último acceso 13 marzo 2014)
2. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17. Disponible en: <http://www.menopause.org/>. (último acceso 13 marzo 2014)
3. X-plain education. La menopausia. X-plain. [revista en internet]: 2012 May; disponible en: www.X-plain.com (último acceso 14 marzo 2014)
4. Bassol S. La edad de la menopausia en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006; 14(3):133-136
5. IMSS. *Guía de práctica clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Perimenopausia y Postmenopausia* México. Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/019_GPC_ClimatyMenop/SS_019_08_EyR.pdf (último acceso 14 octubre 2015)
6. Martín M. Iglesias E. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 23(2): 33-44
7. Aedo S. Porcile A. Iribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006; 71(6): 402-409

-
8. Crepaldi G. Maggi S. El síndrome metabólico: contexto histórico. *Diabetes Voice* 2006; 5 (especial): 8-10.
 9. Gallo J. Mendoza N. Díaz M. Síndrome metabólico en ginecología. *Prog Obstet Ginecol* 2009; 52 (3):166-79.
 10. Alvarez W. Climaterio: fatiga o tercer etapa del síndrome de adaptación general. *IATREIA* 2004; 17(4):383-395
 11. Lopez M. Sosa M. Labrousse N. síndrome metabólico. *Revista de Posgrado de la VIª Cátedra de Medicina* 2007; 174: 12-15
 12. Concepción V. Ramos H. Menopausia y su relación con el síndrome metabólico. *Acta Médica del Centro* 2013; 7(1): 1-14
 13. Albuquerque J. Durans E. Bonifácio J. Flores F. Cardoso C. De la Silva V. Síndrome Metabólico y Menopausia: Estudio Transversal en Ambulatorio de Ginecología. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(3): 339-345.
 14. Lahsen R. Síndrome metabólico y diabetes. *Rev Med Clin CONDES* 2014; 25(1); 47-52.
 15. Pisabarro R. Metabolismo y climaterio: la visión de un endocrinólogo. *Rev Med Uruguay* 2000; 16: 144-151
 16. Acosta B Ana M, Escalona O Manuel, Maiz G Alberto, Pollak C Felipe, Leighton P Federico. Determinación del índice de resistencia insulínica mediante HOMA en una población de la Región Metropolitana de Chile. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2002 Nov [citado 2014 Mayo 21]; 130(11): 1227-1231. Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002001100004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872002001100004>.

-
17. Gonzalez F. Pichardo M. Inaeres M. Contreras N. Prevalencia de síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas con y sin tratamiento hormonal sustitutivo. *Rev Invest Med Sur Mex* 2012; 19(2): 60-63.
 18. Tebares M. et.al. Síndrome metabólico en menopausia: implicaciones de la terapia hormonal. *Perinatol Reprod Hum* 2012; 26 (1): 25-29.
 19. Pacheco J. Estrés oxidativo en la mujer climatérica *Rev Per Ginecol Obstet* 2010;56: 85-86.
 20. Escalante C. Quesada S. Zeledón F. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: Papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. *Acta méd costarric* 2009; Vol 51 (4): 206-212.
 21. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC. Diabetes y menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; Vol. 12(1) Supl.1: S50-S56.
 22. Venereo J. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev. cubana Med Milit* 2002; 31 (2): 126-33
 23. Martínez G. Especies reactivas del oxígeno y balance redox, parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Rev Cubana Farm* 2005; 39(3).
 24. Ceballos G. Ramírez I. Calzada C. Olivares I. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006; 14(4): 233-236
 25. Sánchez M. Santiago E. Vargas L. Mendoza V. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *BIOQUIMIA* 2004; 29 (3): 81-90
 26. Sánchez M. Mendoza V. Envejecimiento, enfermedades crónicas y Antioxidantes. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza; 2003

-
27. González M. Betancourt M. Ortiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *BIOQUIMIA* 2000; Vol.25 (1).
 28. Mendoza V. Retana R. *Estrés oxidativo e inflamación. Medición e interpretación diagnóstica*. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009
 29. Toppo S. et.al. Catalytic mechanisms and specificities of glutathione peroxidases: Variations of a basic scheme. *Biochimica et Biophysica Acta* 2009; 1790: 1486-1500
 30. Brigellius R. Maiorino M. Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta* [online] 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020> (último acceso 17 Octubre 2015)
 31. Sánchez M. Zacarías M. Arronte A. Mendoza V. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81:11-22.
 32. Zacarías M, Sánchez M. et.al. La severidad de los síntomas posmenopáusicos incrementa el estrés oxidativo en mujeres con síndrome metabólico. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82: 796-806
 33. Morán E. et. al. ¿El síndrome metabólico o el aumento de IGF-1 influyen en la aparición de cáncer de próstata? *Rev. Int Grupos Invest Oncol* 2012; 1(1):2-6
 34. Barrios Y. Carías D. Kablán L. Martínez E. Síndrome metabólico, resistencia a la insulina y niveles séricos de magnesio en mujeres posmenopáusicas. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Univesidad de Carabobo* 2012; 16: 64-70
 35. Pérez M. Montanya E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica una valoración crítica. *Av Diabetol* 2001; 17: 179-186

-
36. Díaz M. et.al. Aspectos moleculares del endr inducido por la hiperglucemia crónica. *Gaceta Médica de México* 2004; 140 (4): 437-448
37. Barrios Y. Martínez E. González J. Bastidas G. Perfil lipídico y proteína transportadora e ésteres de colesterol (CETP) en mujeres postmenopáusicas con y sin terapia de reemplazo de estrógenos (TRH). *Revista de la facultad de ciencias de la salud. Universidad de Carabobo* 2007; 11 (1): 23-27
38. Sarduy M. Martínez I. Vasallo R. Lípidos, menopausia quirúrgica y terapia estrogénica. *Rev cubana Invest Biomed* 2006; 25 (1): 1-9
39. Sven O. et.al. Effects of conjugatted estrogens/bazedoxifene on lipid and coagulation variables; a randomized placebo- and active- controlled trial. *Menopause* 2014; 22 (6): 640-649
40. Morato L. Malacara J. Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006; 14(3): 149-155
41. González A. Simental L. Elizondo S. Relación triglicéridos/colesterol-HDL elevada y resistencia a la insulina. *Cir Cir* 2011; 79: 126-131
42. Basavilvazo M. et.al. Efecto del tratamiento con esrtrógenos en la tensión arterial de mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2007; 75 (7): 394-398
43. Rodríguez A. Rodríguez G. La prevención y regresión de la aterosclerosis: tratamientos emergentes. *Revista Finlay [online]* 2014. Disponible en <http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/239> (último acceso: 1 agosto 2014)
44. Kunstmann S. De Grazia R. Gainza D. Aterosclerosis en la mujer: factores de riesgo y prevención. *Rev Chil Cardiol* 2012; 31: 142-147
45. Banerjee N. Tensión arterial etiología y tratamiento. *B. Jean Publishers*; 2006

-
46. Navarro D. Menopausia, hipertensión arterial y terapia de reemplazo hormonal. *Rev Cubana Endocrinol* [online] 2003; 14 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532003000100004&script=sci_arttext&tlng=en (último acceso 14 octubre 2015).
47. Palmira M. et.al. La menopausia como factor de riesgo cardiovascular: valoración del tratamiento de sustitución hormonal. *Revista Argentina de Cardiología* 1998; 66(1): 75-85
48. Garay M. Arellano S. Espinosa J. Diabetes mellitus (DM), menopausia y reemplazo hormonal. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006; 14 (3): 191-195
49. Godínez S. et.al. La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2002; 10(3): 121-127
50. Babiano P. Macías F. Peinado M. Satiago J. López J. Relación entre el estrés oxidativo y los procesos psicológicos y sociales en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2005; 40 (5): 285-290
51. Vázquez B, Ojeda F. Estrés oxidativo y patología endometrial. *Revista Electronica de ginecología y obstetricia* 2004; 2. <http://e-archivos.org/e-AGO200402/estres%20oxidativo%20y%20pat%20endometrial.pdf> (último acceso 14 octubre 2015)

ANEXOS

Anexo 1: Cuestionario de climaterio

2012



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

Clave:

Cuestionario de climaterio

Nombre: _____ Edad: _____

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

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

Pastillas _____ Pomadas _____ Parches _____ Inyecciones _____

¿Otras? _____ ¿cuál? _____

10. Si su respuesta fue negativa. ¿Tomó alguna vez medicamento para la menopausia?
SI _____ NO _____
11. Si su respuesta es afirmativa, conteste las preguntas 5 y 6.
12. ¿Por cuánto tiempo los ha tomado o los tomó? _____
13. Si no tomó medicamento para la menopausia o dejó de tomarlos, ¿cuál fue la razón? Marque con una cruz:

65

No tuve síntomas de menopausia _____ Por indicación médica _____

Porque ya no tengo síntomas _____ Porque son muy caros _____

Porque no sabía que debía tomarlos _____

Por temor, ya que dicen que produce cáncer _____

Otra razón, ¿cuál? (explique)

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

Encuestador: _____

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

Anexo 2: Carta de consentimiento informado.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Unidad de Investigación en Gerontología

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

Efecto de la terapia hormonal sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

La estamos invitando a participar, en este estudio de investigación, que se lleva a cabo en la Unidad de investigación en gerontología de la FES Zaragoza UNAM, ya que pensamos que pudiera estar presentando los síntomas del climaterio o posmenopausia.

Justificación y objetivo del estudio

La menopausia comúnmente corresponde al último sangrado vaginal normal que ocurre durante el climaterio (cese gradual de la función ovárica) asociándose con algunas molestias tales como bochornos, sudoraciones, cambios del estado de ánimo, problemas de sueño y susceptibilidad a infecciones vaginales, así como alteraciones metabólicas, entre otras. Dichos cambios son consecuencia de la disminución significativa de los estrógenos. Los estrógenos son antioxidantes para el organismo, y proporcionan protección contra enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo; esta protección se pierde durante la menopausia, incrementando el riesgo para distintas enfermedades, dentro de las cuales las cardiovasculares son de importancia y más aún si se tiene síndrome metabólico.

Se conoce que la terapia hormonal mejora muchos de los síntomas de la posmenopausia, así como también puede disminuir el estrés oxidativo.

Por tal motivo, en este estudio se medirá la efectividad antioxidante de los estrógenos y su efecto sobre la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

Por favor, lea la información o permita se la lean y haga cualquier pregunta que desee antes de decidir si desea participar o no.

Procedimiento

Si usted tiene de 40 a 60 años y desea participar, ocurrirá lo siguiente:

A todas las mujeres, se les realizará una evaluación clínica, la cual incluye pruebas de química sanguínea, hematológicas, pruebas hormonales (estrógenos y FSH) y pruebas para evaluar el estrés oxidativo. También se realizarán pruebas antropométricas (peso, talla, medición de su cintura y cadera), le tomaremos la presión arterial y se le aplicarán unos cuestionarios sobre su estado de ánimo, su sueño y aspectos cotidianos de su vida diaria para ver su estado de salud.

- *Las mujeres en la posmenopausia que decidan participar: a la mitad de las participantes se les brindará un tratamiento de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA), por vía oral durante 1 año, el tratamiento es comercial ya utilizado por las mujeres en esta etapa; a la otra mitad de las participantes se les proporcionará un placebo. Todo el tratamiento estará bajo la supervisión estricta de un ginecólogo certificado. Es importante mencionar que la decisión de a quién darle estrógenos o placebo es al azar, ni las participantes ni los investigadores sabrán a qué grupo quedó asignada cada mujer. Se les practicará una mastografía y un papanicolaou antes de iniciar y al finalizar el tratamiento.*
- *Las mujeres que no se encuentren en la posmenopausia que decidan participar: se les realizará la misma evaluación clínica, y no se les proporcionará tratamiento.*

A todas las participantes les pediremos que asistan a 5 citas. En cada visita se realizará la toma de muestra sanguínea, medidas antropométricas, presión arterial y se aplicarán unos cuestionarios, las citas serán al inicio del estudio, a los 3, 6, 9 y 12 meses en la clínica de la FES Zaragoza. Le pediremos presentarse en ayuno para tomar la muestra de sangre de uno de sus brazos, alrededor de 20 mililitros, es decir, unas 4 cucharadas de sangre. También le pediremos contestar unos cuestionarios, en contestarlos se tardará unos 50 minutos.

Le entregaremos los resultados de sus estudios de química sanguínea y biometría hemática a la semana de la toma sanguínea. A las mujeres en la posmenopausia se les pedirá que cada mes pasen a la clínica a recoger su tratamiento.

Posibles molestias o riesgos

Los procedimientos de la evaluación clínica como la medición de peso, talla, etc. no ocasionan dolor o riesgo alguno. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas, en algunas ocasiones puede causar poco dolor o se puede formar un moretón.

No existe ningún riesgo agregado para su salud para las participantes con tratamiento, si por alguna circunstancia se observa sangrado vaginal anormal o dolor y/o aparición de “bolitas” en mamas, notificar para cita con el ginecólogo y posible suspensión del tratamiento.

Posibles beneficios

No recibirá ningún pago por su participación en el estudio. Los resultados hematológicos y de química sanguínea pueden ser de utilidad para el conocimiento de su estado de salud. No hay ningún beneficio directo por su participación en el estudio.

Participación o retiro

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

Confidencialidad

Toda la información obtenida durante el estudio se mantendrá confidencial. Únicamente el grupo de investigación autorizado tendrá acceso a dicha información para la captura y procesamiento de ésta. Los datos obtenidos se utilizarán sin nombre (se asignará una clave), en caso de que se publicaran los hallazgos de este estudio no se dará información que pueda revelar su identidad.

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

En el caso de que se presentaran efectos graves, que el investigador principal Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez reconozca como secundarios a la toma del medicamento

en estudio y que puedan requerir ó prolongar una hospitalización, pongan en riesgo la vida del paciente ó se requiera del uso de otros medicamentos, el patrocinador del estudio, se encargará de los gastos que estos generen hasta la resolución de los mismos.

Contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio

Si usted tiene preguntas o dudas sobre el estudio de investigación podrá consultar con los participantes de la Unidad de Investigación en Gerontología ó puede comunicarse de lunes a viernes con la Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez a teléfono 5623-0766 o con la QFB Lizett Castrejón Delgado al número 04455 45 94 22 62.

Declaración de consentimiento informado

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

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

Nombre y firma de la participante.

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

Nombre y firma de un familiar (testigo)

Nombre y firma de un testigo

Nombre y firma del investigador principal

Encargado de obtener el consentimiento informado

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

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

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

Anexo 3: Cuestionario Estilo de vida

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

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

Tiempo aproximado de aplicación: 15 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

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

Protocolo de aplicación:

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

-
- siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta. Si tiene alguna duda corrobórelo con el supervisor.
12. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación: Descriptiva.



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

CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA

Clave:

Nombre:

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de aplicación:

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

Si su respuesta es **Sí** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

2. ¿Fumó en el pasado de los 45 años en adelante? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

3. ¿Convive con alguna persona fumadora **durante el último año**? SI NO

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

Número de cigarrillos por día	
-------------------------------	--

Tiempo de exposición (años)	
-----------------------------	--

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tiempo de consumo	
-------------------	--

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

SI NO

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

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

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

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

Otros: Especifique		
-----------------------	--	--

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

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): _____