



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**POSGRADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y**  
**DE LA SALUD**  
**EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**Tiempo transcurrido para la disminución del estrés oxidativo  
asociado a la intensidad de los bochornos con el uso de tibolona  
en la posmenopausia**

**TESIS**

*Que para optar por el grado de:*

**Maestra en epidemiología clínica**

***Presenta: Q.F.B. Ana Karen Ruiz Rodríguez***

DIRECTORA DE TESIS: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez;  
FES Zaragoza, U.N.A.M.

COMITÉ TUTORAL: Dra. María Luisa Peralta Pedrero  
Centro dermatológico Pascua  
Dr. Juan Garduño Espinoza  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**Cd. Mx. Noviembre 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Dedicatoria:**

*“En el pensamiento científico siempre están presentes elementos de poesía. La ciencia y la música actual exigen de un proceso de pensamiento homogéneo.”* Albert Einstein.

*“Un científico en su laboratorio no es sólo un técnico: es también un niño colocado ante fenómenos naturales que le impresionan como un cuento de hadas.”* Marie Curie.

La tesis presente está dedicada a los dos pilares principales, sin los cuales no podría existir, gracias papás, Marisela Maribel Rodríguez y Guillermo Ruiz Paniagua, sin ustedes no podría haber llegado hasta aquí, gracias por demostrarme que si uno persevera siempre logra sus sueños y que el mayor obstáculo en este mundo soy yo misma.

Mi hermano, porque después de 5 años de su partida sigue enseñándome que siempre puedo ser una mejor versión de mí, gracias por enseñarme que la vida es tan fácil o difícil como uno se lo proponga, y que solo hay que hacer que las cosas sucedan.

Doctora Martha A. Sánchez Rodríguez, por brindarme la oportunidad de cumplir mi sueño y moldearme día a día, por hacerme crecer en todos los aspectos y por ser mi mentora.

Jesús Aguilar Castro, por estar conmigo en los momentos fáciles y alentarme en los difíciles a seguir adelante.

Gracias a todos y cada uno de mis profesores, cada uno ha sembrado un amor muy particular por algún aspecto de la ciencia, por enseñarme a ser consciente de que una decisión puede afectar la vida de un ser humano y por guiarme hasta aquí.

## **Agradecimientos**

Al posgrado de ciencias médicas odontológicas y de la salud, Epidemiología Clínica.

Al programa DGAPA proyecto PAPIIT IN306517 y al programa de becas CONACyT, los cuales apoyaron de forma financiera la elaboración de este proyecto.

A la Universidad nacional autónoma de México, tanto la unidad de posgrado como la facultad de estudios superiores Zaragoza, en donde se me ha permitido realizar el proyecto y ha sido parte de mi formación académica.

Al laboratorio 6 P1 de la unidad multidisciplinaria de investigación de la FES Zaragoza, en donde se nos ha permitido realizar la fase experimental de este proyecto, principalmente a la doctora Mirna Ramos Ruiz, quien nos ha orientado y ayudado en los procesos.

A la Doctora Martha Sánchez, quien bajo su guía y su modelo me ha permitido ser mejor científico, me ha ayudado a mejorar mi pensamiento crítico y ha confiado para llevar a cabo este proyecto.

A la Doctora María Luisa Peralta Pedrero, quien durante estos dos años siempre me aconsejó de forma crítica en la mejora continua de este trabajo y me ha ayudado a crecer increíblemente mejorando mi visión científica sin perder el lado humano.

Al Doctor Juan Garduño Espinosa quien con sus críticas siempre me llevó a ser una persona crítica y explicar mas allá de lo común todos los hechos que me rodeaban, por ayudarme a complementar mi visión científica.

A mis compañeros de maestría, sobre todo a Silvia Alarcón y Omar Guadarrama con quienes emprendí esta gran aventura

## Índice

<b>Resumen:</b> .....	<b>1</b>
<b>Introducción:</b> .....	<b>2</b>
<b>Marco Teórico:</b> .....	<b>3</b>
<b>Menopausia</b> .....	<b>3</b>
<b>Bochornos:</b> .....	<b>5</b>
<b>Estrés oxidativo:</b> .....	<b>8</b>
<b>Tratamiento:</b> .....	<b>13</b>
<b>Terapia estrogénica:</b> .....	<b>13</b>
<b>Tibolona:</b> .....	<b>17</b>
<b>Menopausia, Bochornos, estrés oxidativo y TH</b> .....	<b>20</b>
<b>Tablas de evidencia:</b> .....	<b>22</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>25</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>25</b>
<b>Pregunta de Investigación</b> .....	<b>27</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>27</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>28</b>
<b>Objetivo general:</b> .....	<b>28</b>
<b>Objetivos específicos:</b> .....	<b>28</b>
<b>Objetivos secundarios</b> .....	<b>28</b>
<b>Material y Métodos:</b> .....	<b>29</b>
<b>Tipo de estudio:</b> .....	<b>29</b>
<b>Universo de estudio</b> .....	<b>29</b>
<b>1. Criterios de inclusión:</b> .....	<b>29</b>
<b>2. Criterios de exclusión:</b> .....	<b>29</b>
<b>3. Criterios de detención de tratamiento:</b> .....	<b>30</b>
<b>Variables:</b> .....	<b>31</b>
<b>Dependiente:</b> .....	<b>31</b>
<b>Independiente:</b> .....	<b>31</b>
<b>Intervinientes:</b> .....	<b>31</b>
<b>Operacionalización de variables</b> .....	<b>32</b>
<b>Procedimiento:</b> .....	<b>35</b>
<b>Selección de participantes</b> .....	<b>35</b>
<b>Intervención</b> .....	<b>35</b>

<b>Aleatorización</b> .....	<b>37</b>
<b>Medición del estado de salud</b> .....	<b>37</b>
<b>Mediciones sanguíneas</b> .....	<b>38</b>
<b>Técnicas:</b> .....	<b>39</b>
• <b>Lipoperóxidos:</b> .....	<b>39</b>
• <b>Superóxido Dismutasa (SOD)</b> .....	<b>40</b>
• <b>Glutación Peroxidasa (GPx)</b> .....	<b>40</b>
• <b>Capacidad sérica antioxidante total</b> .....	<b>41</b>
• <b>Química sanguínea:</b> .....	<b>41</b>
<b>Validación de la hoja de registro diario de bochornos:</b> .....	<b>41</b>
<b>Instrumentos de medición:</b> .....	<b>42</b>
<b>Cálculo de tamaño de muestra:</b> .....	<b>43</b>
<b>Análisis estadístico:</b> .....	<b>44</b>
<b>Aspectos éticos y legales:</b> .....	<b>47</b>
<b>Modelo arquitectónico:</b> .....	<b>48</b>
<b>Resultados:</b> .....	<b>49</b>
<b>Diagrama de seguimiento:</b> .....	<b>49</b>
<b>Descripción de la población de estudio:</b> .....	<b>51</b>
<b>Validación de la hoja de registro diario de bochornos</b> .....	<b>54</b>
<b>Correlación entre Estrés Oxidativo y Bochornos</b> .....	<b>56</b>
<b>Efecto de tibolona y estrógenos a lo largo del seguimiento</b> .....	<b>59</b>
<b>Efecto de tibolona y estrógenos sobre la relación estrés oxidativo/ intensidad y frecuencia de bochornos.</b> .....	<b>63</b>
<b>Efecto con respecto al tiempo de la terapia hormonal.</b> .....	<b>66</b>
<b>Discusión:</b> .....	<b>70</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>78</b>
<b>Perspectivas:</b> .....	<b>79</b>
<b>Referencias:</b> .....	<b>80</b>
<b>Anexo 1. Cuestionario Climaterio</b> .....	<b>84</b>
<b>Anexo 2. Consentimiento Informado.</b> .....	<b>85</b>
<b>Anexo 3. Factores prooxidantes</b> .....	<b>89</b>
<b>Anexo 4. Hoja de registro diario para intensidad y frecuencia de bochornos.</b> .....	<b>96</b>
<b>Hoja explicativa sobre la intensidad de bochornos.</b> .....	<b>97</b>

## Índice de cuadros y figuras.

Figura 1. Relación entre la edad cronológica y los periodos de premenopausia, perimenopausia y post menopausia. Tomado de: Sánchez Rafael, 2001. ....	4
Figura 2. Clasificación de los sistemas antioxidantes. Modificado de Sánchez M. y Mendoza V.2003.....	11
Figura 3 Algoritmo 2 Esquemas de terapia hormonal. Tomado de GPC diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia.2013 .....	14
Figura 4. Riesgos absolutos de los resultados de salud por grupos de edad de 10 años en los ensayos de terapia hormonal de Women's Health Initiative durante la fase de intervención. Tomado de NAMS 2017. CEE, estrógenos equinos conjugados; MPA, acetato de medroxiprogesterona. ....	16
Figura 5 Metabolitos de Tibolona. Tomado de: "Actualización en Gestágenos y Tibolona". Dr. Santiago Palacios.....	17
Figura 6 Forest Plot: comparación de Tibolona vs Placebo. Desenlace buscado: síntomas vasomotores. Tomado de Cochrane Collaboration published by John Wiley & Sons, Ltd. 2016.....	19
Figura 7 Forest Plot: comparación de Tibolona vs estrógenos. Desenlace buscado: síntomas vasomotores. Tomado de Cochrane Collaboration published by John Wiley & Sons, Ltd. 2016.....	19
Figura 8 Diseño arquitectónico del estudio.....	48
Figura 9. Diagrama de seguimiento del estudio. ....	50
Figura 10. Niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio estratificados por la intensidad de bochornos. ....	57
Figura 11. Niveles de superóxido dismutasa en los grupos de estudio estratificados por la intensidad de bochornos. ....	57
Figura 12. Porcentaje de pacientes con niveles de antioxidantes séricos totales patológicos ( $\leq 1030$ mmol/L), estratificada por pacientes con bochornos leves y bochornos moderados/severos. ....	58
Figura 13. Media de la frecuencia de bochornos en los grupos de estudio, al inicio 3 y 6 meses de tratamiento.....	60
Figura 14. Media de los niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio, al inicio 3 y 6 meses de tratamiento.....	62

Figura 15. Gráfica de desaparición de bochornos a lo largo del seguimiento, estratificado por tratamiento.....	67
Figura 16. Gráfica de desaparición de estrés oxidativo a lo largo del seguimiento, estratificado por tratamiento.....	68
Figura 17. Gráfica de desaparición lipoperóxidos a lo largo del seguimiento estratificado por tratamiento.....	69
Cuadro 1. Ensayos clínicos donde se evalúa sintomatología vasomotora y tratamiento con tibolona (n=10 EC).....	22
Cuadro 2. Estudios con tratamiento de Tibolona y evaluación de su efecto en estrés oxidativo en la postmenopausia. ....	23
Cuadro 3. Resultados descriptivos de la población de estudio estratificados por tipo de tratamiento .....	52
Cuadro 4. Resultados basales de estrés oxidativo estratificados por tipo de tratamiento.....	53
Cuadro 5. Correlación con depresión, ansiedad, insomnio y escala somática de MRS con el puntaje total de bochornos mediante la prueba de correlación de Pearson. ....	54
Cuadro 6. Concordancia medida mediante la prueba coeficiente de correlación intraclase .....	55
Cuadro 7. Resultados basales de Intensidad y frecuencia de bochornos estratificados por tipo de tratamiento en la población de estudio. ....	55
Cuadro 8. Efecto del tratamiento en los marcadores de estrés oxidativo estratificado por bochornos.....	64
Cuadro 9. Cambio en las frecuencias y porcentajes de la relación estrés oxidativo con la presencia de bochornos a lo largo del seguimiento, estratificado por tratamiento.....	65

## Glosario de abreviaturas.

Acetato de Medroxiprogesterona	AMP
Ácido etilendiaminotetraacético	EDTA
Ácido tiobarbitúrico	TBA
Análisis de varianzas	ANOVA
Antioxidantes	AOx
Breast Imaging Reporting and Data System	bi rads
Brecha antioxidante	GAP
Catalasa	CAT
Células por microlitro	cel / $\mu$ L
Conjugated Estrogen Equine	CEE
Electrón	e <sup>-</sup>
Ensayo clínico aleatorizado	ECA
Ensayo inmunoradiométrico	IRMA
Especies reactivas de oxígeno	ERO
Estradiol	E <sub>2</sub>
Estrés oxidativo	EO
Glutación oxidado	GSSG
Glutación peroxidasa	GPx
Glutación reducido	GSH
Glutación reductasa	GR
High density Lipoprotein cholesterol	cHDL
Hipertensión arterial	HTA
Índice de masa corporal	IMC
Interleucina 6	IL- 6

Ley general de salud	LGS
Lipoperóxidos	LPO
Lipoproteínlipasa	LPL
Low density lipoprotein	LDL
Low density lipoprotein cholesterol	cLDL
Malonaldehído	MDA
Micromol por litro	μmol/L
Miligramos	mg
Miligramos por Decilitro	mg/dL
Nicotinamida- Adenida-dinucleótido Fosfato	NADPH
Nicotinamida- Adenida-dinucleótido Fosfato reducido	NADP <sup>+</sup>
Presión Arterial	PA
Radicales libres	RL
Radioinmunoanálisis	RIA
Síntomas Vasomotores	SVM
Superóxido dismutasa	SOD
Tensión arterial diastólica	TAD
Tensión arterial sistólica	TAS
Terapia hormonal	TH
The North American Menopause Society	NAMS
Thiobarbituric acid reactive substance	TBARS
Tibolona	TB
Unidades por gramo de hemoglobina	U/g Hb
Women Health Unitiative	WHI

## Resumen:

**Introducción:** Durante la etapa postmenopáusica se presentan los denominados bochornos con una prevalencia entre el 70-80%; a su vez, al haber un déficit estrogénico se pierde el efecto antioxidante que proporcionan los estrógenos provocando estrés oxidativo. El tratamiento estándar para contrarrestar los molestos síntomas es la administración de estrógenos conjugados, sin embargo, el costo-beneficio es elevado, proponiéndose tibolona como una posible alternativa.

**Objetivo:** Determinar el efecto de la tibolona sobre el estrés oxidativo y la intensidad de los bochornos, estableciendo el momento en que se tiene un efecto benéfico, y si éste continúa durante 6 meses de tratamiento, comparándolo contra el tratamiento estándar (estrógenos 0.625 mg/d + medroxiprogesterona 5mg/d) y placebo.

**Metodología:** Se realizó un ensayo clínico doble ciego en una población de 80 mujeres posmenopáusicas, asignadas de forma aleatoria a un tratamiento a) placebo, 26 participantes; b) tibolona, 27 participantes (2.5 mg/d); c) estrógenos, 27 participantes (0.625 mg/d más 5 mg de medroxiprogesterona los últimos 10 días del calendario). Se les tomó una muestra sanguínea en ayuno de 8 horas para evaluar los marcadores de estrés oxidativo: lipoperóxidos, enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa), capacidad sérica antioxidante total y ácido úrico. Además, se midió la intensidad y frecuencia de bochornos durante una semana con la hoja de registro diario, contestada mediante auto aplicación. Se repitieron todas las mediciones a los 3 y 6 meses de tratamiento.

**Resultados:** Se realizó la validación de la hoja de registro diario de bochornos obteniendo una concordancia de 0.85 (0.69-0.93) y una correlación aceptable con escalas de depresión, ansiedad y la somática del *Menopause Rating Scale* (MRS). El grupo de estudio presentó mayor prevalencia de bochornos leves con una frecuencia de 42 bochornos por semana. Así mismo se encontró una posible correlación entre la frecuencia e intensidad de bochornos con los marcadores de estrés oxidativo lipoperóxidos, superóxido dismutasa y antioxidantes séricos totales. Después de 6 meses de tratamiento los estrógenos disminuyeron la frecuencia e intensidad de bochornos, los niveles de lipoperóxidos y el estrés oxidativo, sin importar la presencia de bochornos. Por otro lado, la tibolona después de 6 meses de tratamiento disminuyó los niveles de lipoperóxidos y aumentó la concentración sérica de ácido úrico, observándose que su efecto se ve afectado por la presencia de bochornos. El análisis de supervivencia muestra que el tratamiento más efectivo y eficiente es el estrogénico ya que actúa de mejor manera y más rápido para disminuir bochornos, estrés oxidativo y niveles de lipoperóxidos.

**Conclusión:** No se logró observar un efecto similar entre la terapia con tibolona y la estrogénica sobre los bochornos y el estrés oxidativo, a excepción de que ambos disminuyeron el nivel de lipoperóxidos después de 6 meses de tratamiento. Lo anterior probablemente se deba a las grandes pérdidas a lo largo del seguimiento y el tamaño de muestra pequeño.

## **Introducción:**

La menopausia representa un evento significativo en la vida de cada mujer que conlleva implicaciones médicas, psicosociales y culturales. El aumento en la expectativa de vida, principalmente en países industrializados donde la edad promedio alcanza los 80 años, ha llevado a que las mujeres pasen más de un tercio de sus vidas en estado posmenopáusico, con un incremento del estrés oxidativo por envejecimiento celular, probablemente asociado a la deficiencia estrogénica. Se reconoce la relación entre esta deficiencia y el alto riesgo de presentar sintomatología vasomotora, atrofia urogenital, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, síndrome metabólico y deterioro cognitivo, por lo que los síntomas que acompañan a la menopausia y las morbilidades asociadas a la edad son de crucial importancia en la salud de la mujer.

Se calcula que la prevalencia de bochornos en las mujeres postmenopáusicas es aproximadamente del 77%, enfatizándose que el 90% padecerá bochornos de severos a muy severos, los cuales provocan a su vez insomnio, cambios en estado de ánimo y depresión, siendo los últimos 3 promotores de la generación especies reactivas de oxígeno y a su vez estrés oxidativo; por lo que se habla de una posible relación entre la presencia de bochornos y el aumento del estrés oxidativo.

Por estudios realizados se ha encontrado que la tibolona, como terapia equivalente a la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos solos o combinados con progesterona, influye en la disminución de síntomas vasomotores, pero no se sabe por cuánto tiempo se mantiene el efecto y si también disminuye el estrés oxidativo, por lo que es relevante realizar un estudio acerca del efecto que se tiene sobre bochornos y estrés oxidativo a través del tiempo al administrar tibolona.

## 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 (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<sup>1,2</sup>. Según la OMS se define como el cese permanente de la menstruación que resulta de la disminución o depleción de la actividad ovárica folicular<sup>2</sup>.

Cuando una mujer tiene aproximadamente 35 años, los ovarios comienzan a variar la producción de estrógenos y progesterona marcando 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.<sup>1,3,4</sup>

Sin embargo, clínicamente no es posible diagnosticar anticipadamente 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.<sup>5</sup>

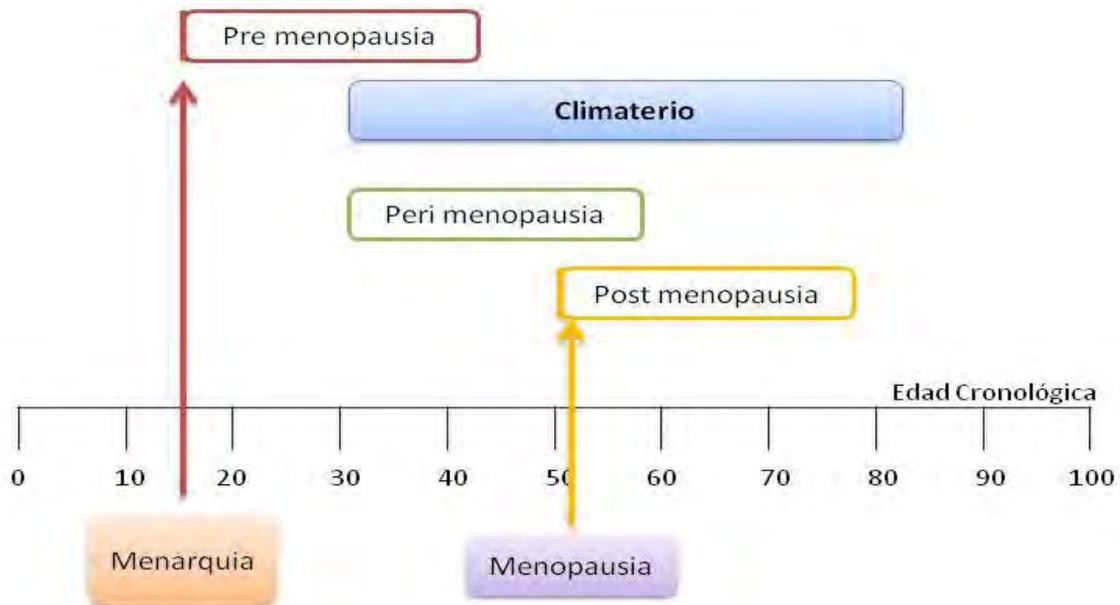


Figura 1. Relación entre la edad cronológica y los periodos de premenopausia, perimenopausia y post menopausia. Tomado de: Sánchez Rafael, 2001.

Durante la menopausia se presentan cambios hormonales muy importantes, que afectan la calidad de vida de la mujer 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 mujeres 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 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 mujeres como son: osteoporosis, enfermedad cardiovascular, y afectación del sistema nervioso central (dentro de lo cual se encuentra el Alzheimer).<sup>6,7</sup>

### **Bochornos:**

El término bochorno es utilizado para definir la sensación causada por un aumento de temperatura de manera repentina, la cual se observa como un aumento de calor y sudoración que comienza en la parte superior del cuerpo (tórax) acompañado de vasodilatación periférica y enrojecimiento de la zona, provocando un aumento de la temperatura e incluso taquicardia y sensación de pánico y/o ansiedad; dicho síntoma se encuentra relacionado con la disminución de estrógenos; de hecho, a las mujeres con menopausia (inducida y natural) e incluso las que tienen cáncer de mama, se les trata con medicamentos que modifican los receptores específicos de estrógenos.<sup>8,9</sup>

Los bochornos se presentan con una prevalencia del 70-80%<sup>10</sup> en mujeres postmenopáusicas; existiendo diferentes mecanismos por los cuales podría explicarse dicha relación:

1. El déficit estrogénico que se da en dicha etapa puede provocar una sobreexpresión del subtipo del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, lo cual no solo sería evidente en las plaquetas circulantes sino también a nivel del sistema nervioso central.

Dicha sobreexpresión de 5-HT<sub>2A</sub> se ha vinculado fuertemente en la disfunción del centro termorregulador en el hipotálamo, lo cual permitiría explicar el origen de los bochornos en la menopausia<sup>11</sup>.

2. Otra de las teorías apunta hacia una relación con distintos neurotransmisores como la noradrenalina, dopamina, serotonina y opiáceos endógenos, lo que explicaría estos síntomas. Al llegar la menopausia las vías noradrenérgicas son mayormente expresadas causando un descenso del punto de ajuste de la termorregulación, lo cual desencadena los bochornos.
3. Otra explicación apunta a que se han observado similitudes entre el síndrome de privación de opiáceos (sofocos, enrojecimiento de la cara y tronco, transpiración, temblores y trastornos del sueño) y la carencia estrogénica. Los estrógenos estabilizan el centro hipotalámico regulador de la temperatura al mantener la actividad opioide a dicho nivel y su déficit causa asimismo una deficiencia de opioides en el hipotálamo, llevando a la inestabilidad del centro termorregulador.
4. El aumento de noradrenalina y de ácidos grasos libres, sugieren una activación del sistema simpático, provocando un aumento de la lipólisis, la cual podría estar relacionada con una hiper trigliceridemia que tendrían especialmente aquellas mujeres que presentasen mayores y más severos síntomas climatéricos.<sup>9</sup>
5. Por último, en un estudio realizado para evaluar la asociación de genoma completo en 17,695 participantes de entre 50-79 años de ascendencia europea, hispana y africana, en la iniciativa de salud para mujeres (WHI por sus siglas en inglés), se vincularon 14 posibles polimorfismos, en el locus del

receptor 3 de taquicinina del cromosoma 4, a una posible predisposición a los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas; aunque aún no se ha descrito aún.<sup>12</sup>

Los síntomas vasomotores persisten aproximadamente 7.4 años, según un estudio realizado en estados unidos para evaluar la salud en las mujeres, parece estar vinculado con riesgo cardiovascular, cognitivo y pérdida de hueso.<sup>13</sup> A su vez, ha sido asociados con la disminución de la calidad del sueño, irritabilidad y dificultad para concentrarse, reduciendo la calidad de vida y propiciando un estado de salud pobre.

Para la evaluación de bochornos generalmente se utilizan diferentes tipos de instrumentos; sin embargo, en el año 2001 Sloan y colaboradores, desarrollaron una herramienta en base a las recomendaciones de la FDA y EMEA para la evaluación de los bochornos, en la cual durante una semana se registra el número y la frecuencia de bochornos por día; con la finalidad de captar tanto la intensidad como la frecuencia de estos dividiéndola en 3 grados de frecuencia (leve, moderado y severos).<sup>14</sup> En el año 2012 Guttuso T. DiGrazzio W y Reddy S readaptan dicha hoja a cuatro categorías de intensidad de bochornos, para poder tener un tamizaje más fino; quedando como opciones bochornos leves, moderados, severos y muy severos; así mismo aportaron una hoja de definiciones de cada categoría de intensidad, con lo cual limita el sesgo sensorial del instrumento, concluyendo que puede ser usado en ensayos posteriores para la evaluación de bochornos.<sup>15</sup>

## Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se define como un desequilibrio bioquímico entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y radicales libres (RL), y la capacidad del sistema biológico de desintoxicar rápidamente las ERO o reparar el daño resultante<sup>16</sup>, 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 oxidativo<sup>17</sup>. Este desequilibrio bioquímico provoca un daño oxidativo a las biomoléculas que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes fisiológicos normales.<sup>18</sup>

Dentro del concepto de ERO se incluyen a los RL de  $O_2$  y a otros compuestos de  $O_2$  que, si bien no pueden clasificarse químicamente como RL, sí son altamente oxidantes 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.<sup>19</sup>

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  $e^-$ .<sup>20,21</sup>

Dentro de 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 radicales 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 ( $RO^{\bullet}$ ).<sup>20,22</sup>
- ✚ 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 ( $ONOO^{\bullet}$ ), peróxido de hidrógeno  $H_2O_2$  y oxígeno singlete ( $^1O_2$ ).<sup>19,20,22</sup>

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 la 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 sustratos <sup>23</sup>.

Para un mejor entendimiento de la acción antioxidante se ha clasificado con base en su función en primarios, secundarios y terciarios (figura 2):



Figura 2. Clasificación de los sistemas antioxidantes. Modificado de Sánchez M. y 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, y las enzimas antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT).<sup>24</sup>

En un segundo plano de protección se encuentran los antioxidantes, los cuales eliminan a los RL para suprimir su actividad nociva en la célula; y el tercer nivel son las enzimas reparadoras de las moléculas oxidadas.

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.<sup>17</sup>

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

## Tratamiento

### Terapia estrogénica

El término terapia hormonal se utiliza para abarcar la terapia con estrógenos, estrógenos- progesterona y estimulantes de los receptores de estrógenos.

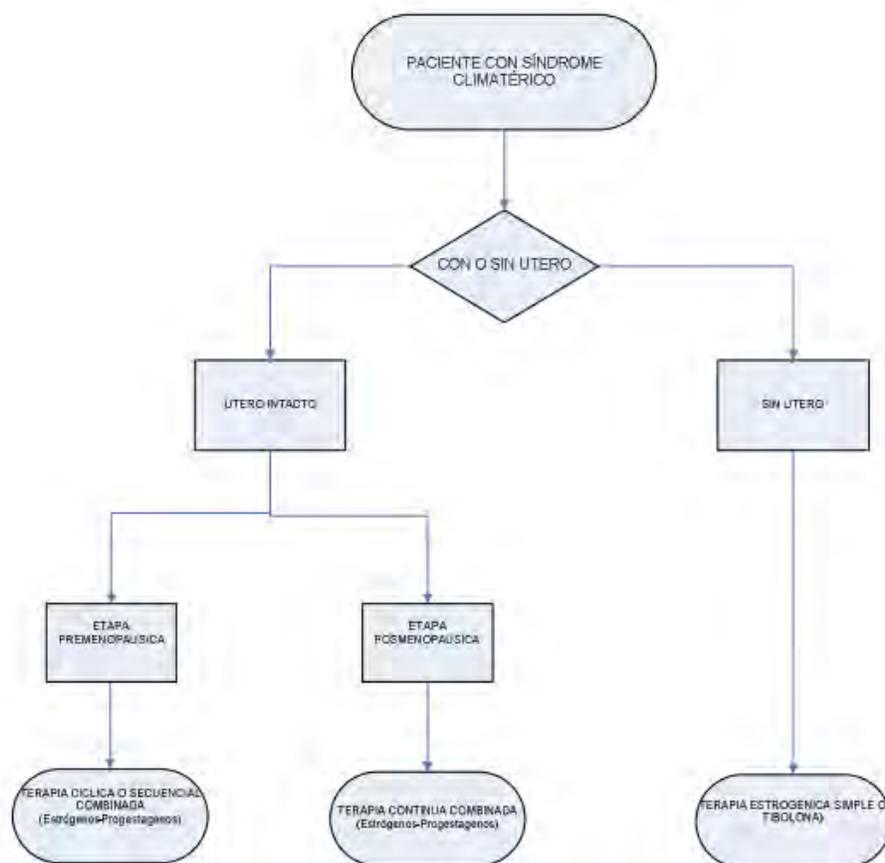
Para iniciar o continuar un tratamiento con TH, se debe comprender los riesgos y beneficios de la edad de inicio de menopausia, formulaciones, tipos de TH y duración; así como la necesidad del monitoreo durante el consumo de esta, para la toma de decisiones.

En ciertos grupos específicos, como pacientes con menopausia quirúrgica, temprana o insuficiencia ovárica, el uso de TH se considera como riesgo, así como en pacientes con más de 10 años de haber iniciado la menopausia o con más de 65 años.<sup>12, 13</sup>

Actualmente la terapia estrogénica, según NAMS y la GPC mexicana, es recomendada como tratamiento de primera línea para aliviar los síntomas vasomotores en la etapa postmenopáusica, sin embargo y a pesar de la evidencia sobre su efectividad, no existe un tratamiento estandarizado.

En un ECA la terapia estrogénica, sea sola o combinada, se ha encontrado al compararse contra placebo que reduce por semana un 75% (IC 95% 64.3-83.3) y reduce significativamente la severidad de los síntomas (OR, 0.13; IC 95% 0.07-0.23), sin embargo, los síntomas regresan en un 50% de las pacientes que dejan el tratamiento.<sup>13</sup>

En el año 2012 se publica en México la NOM-035-SSA2-2012 para la prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar atención médica, en la cual toma a los bochornos solo como parte de los criterios para evaluar si el médico tratante cree necesario administrar TH, por otro lado, la GPC mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia postmenopausia sugiere el siguiente algoritmo para el tratamiento de sintomatología en la etapa postmenopáusica <sup>5, 25</sup>



**Figura 3 Algoritmo 2 Esquemas de terapia hormonal. Tomado de GPC diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia.2013**

A pesar de que la terapia estrogénica es recomendada como tratamiento de primera línea, aún existen riesgos que superan los beneficios, en la figura 4 se muestran los riesgos de tomar TH comparado contra placebo, dividido por edad, en donde se puede observar que los riesgos potenciales para el consumo de TH en mujeres menores de 60 años o con menos de 10 años de etapa postmenopáusica son raramente cáncer de mama, con tratamiento estrógenos-progesterona, combinado con hiperplasia endometrial y cáncer con tromboembolia venosa debido a un consumo inadecuado de estrógenos. Los riesgos adicionales a través de la edad son accidente cerebrovascular, demencia e infarto al miocardio. <sup>12, 13, 25</sup>

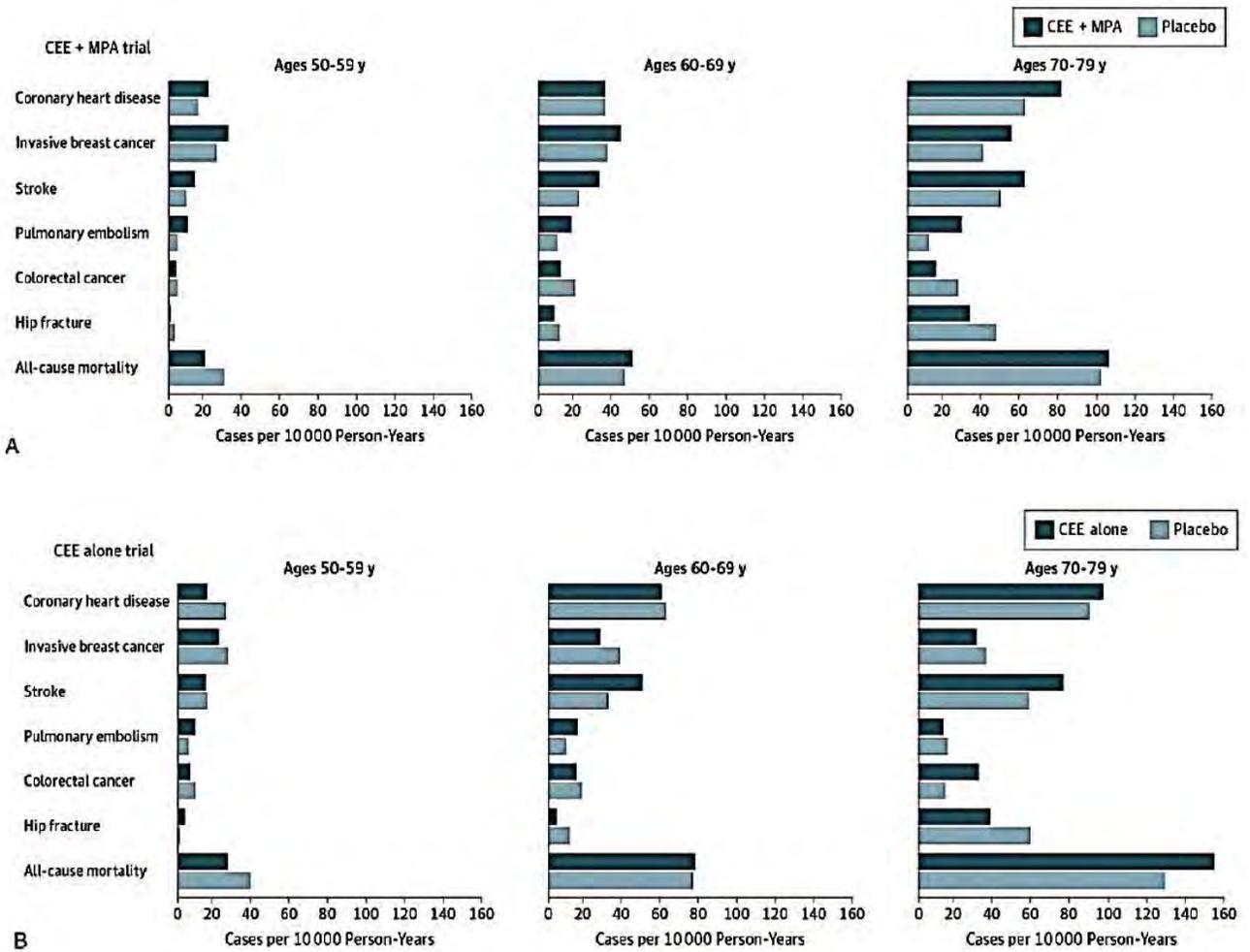


Figura 4. Riesgos absolutos de los resultados de salud por grupos de edad de 10 años en los ensayos de terapia hormonal de Women's Health Initiative durante la fase de intervención. Tomado de NAMS 2017. CEE, estrógenos equinos conjugados; MPA, acetato de medroxiprogesterona.

## Tibolona

La tibolona (TB) es un esteroide sintético que por sí solo carece de efecto; sin embargo, por medio de su metabolismo en el tejido efector es catabolizado a metabolitos afines a receptores estrogénicos, progestagénicos y androgénicos.

Los 3 metabolitos formados son el 3 $\alpha$  y 3 $\beta$  hidroxitibolona en forma sulfatada, los cuales tienen afinidad por los receptores estrogénicos, aunque en esta forma son inactivos, y 4-isomero, (Figura 5) el cual tiene afinidad por receptores androgénicos y progestágenos.<sup>26,27</sup>

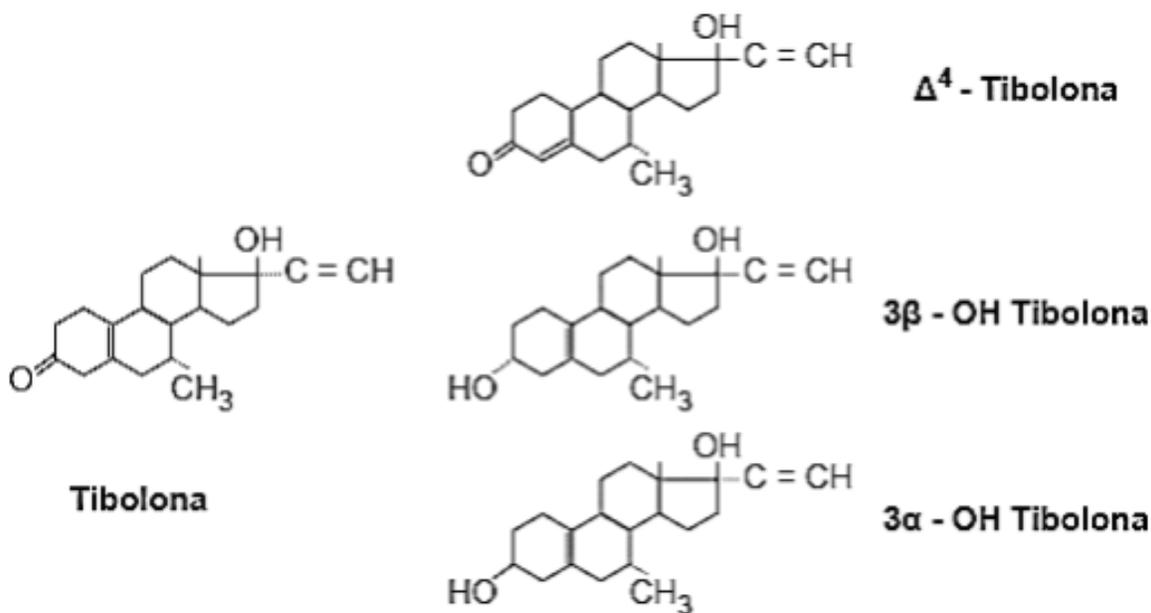


Figura 5 Metabolitos de Tibolona. Tomado de: "Actualización en Gestágenos y Tibolona". Dr. Santiago Palacios.

Existen estudios donde se comprueba que la tibolona, al administrarse a mujeres postmenopáusicas, tiene efecto sobre el sistema nervioso central, tejido mamario, aparato cardiovascular, hueso, endometrio y vagina, incluso la asociación española para el estudio de la menopausia establece que la eficacia de tibolona se ha equiparado al TH de baja dosis, su peculiar perfil farmacológico la ha aventajado

respecto a cualquiera de los TH disponibles en mujeres con otra sintomatología más allá de los bochornos. Se dispone de datos que indican que el efecto de tibolona sobre los trastornos de la sexualidad podría equipararse al uso combinado de TH y andrógenos. En esta misma línea, tibolona es mejor tratamiento que la TH convencional en mujeres con menopausia quirúrgica, ya que consigue aliviar los efectos del déficit de otras hormonas distintas de los estrógenos. En un ensayo clínico aleatorio (ECA) realizado en España con tibolona y 17  $\beta$ -estradiol transdérmico en mujeres con menopausia quirúrgica, se obtuvieron diferencias a favor de tibolona en el alivio de otros síntomas diferentes a los vasomotores, como fueron el nerviosismo, las alteraciones del sueño, la capacidad de concentración, la sensación de cansancio o pérdida de energía, el desinterés, el llanto y las cefaleas. En los datos extraídos de un estudio de casos y controles británico se ha demostrado que el riesgo de tromboembolismo venoso asociado al uso de tibolona es inferior al del TH oral. En cualquier caso, estos datos son tan limitados que no permiten excluir la existencia de un pequeño riesgo de TVE entre las pacientes que toman tibolona en comparación con los pacientes que no toman este medicamento.<sup>12, 26, 28</sup>

Los efectos benéficos de mayor importancia son: disminución de los síntomas vasomotores, repercusión en la satisfacción sexual, mejora en el estado de ánimo y en la calidad del sueño. Así como el beneficio de activar mediante el metabolito 4-isómero, los receptores progestágenos, bloqueando así la proliferación de tejido endometrial, evitando el riesgo de cáncer, y a su vez los sangrados frecuentes e intensos.<sup>26,27,29</sup>

En el año 2016 se publica la primera revisión sistemática y metaanálisis para evaluar los efectos a corto y largo de tibolona en mujeres postmenopáusicas.

Se evaluaron 6 ECA con la dosis de tibolona (2.5 mg/d) vs placebo (figura 6) se encontró un efecto a favor de tibolona (-0.65; IC95% -0.80 a -0.53).<sup>28</sup>

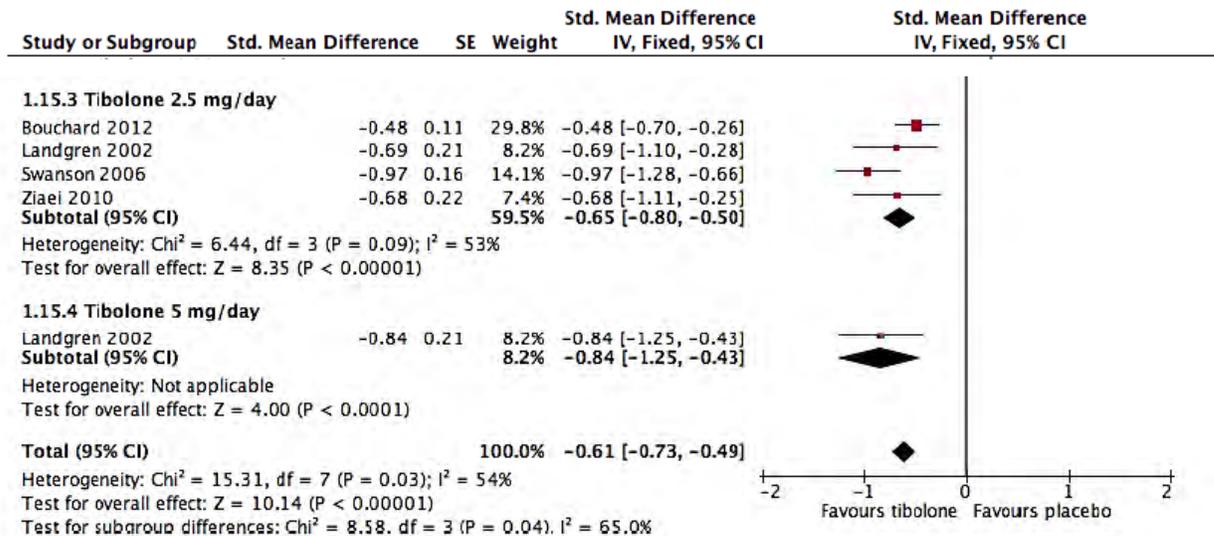


Figura 6 Forest Plot: comparación de Tibolona vs Placebo. Desenlace buscado: síntomas vasomotores. Tomado de Cochrane Collaboration published by John Wiley & Sons, Ltd. 2016.

Dentro del mismo análisis se analizaron 2 estudios para evaluar el efecto de tibolona vs estrógenos conjugados, sin embargo, como se puede observar en la figura 7, los resultados no son concluyentes.

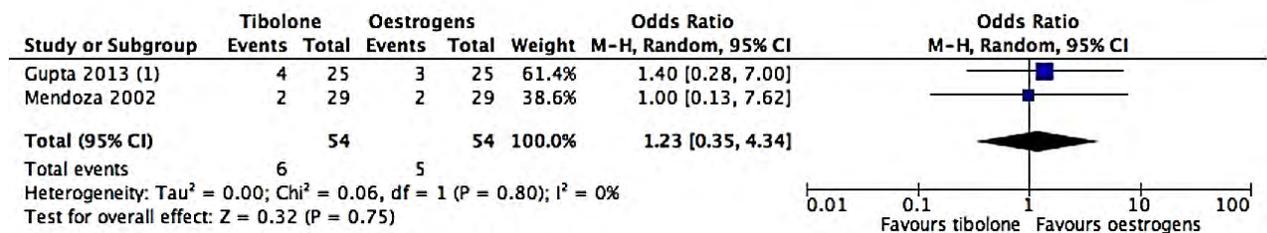


Figura 7 Forest Plot: comparación de Tibolona vs estrógenos. Desenlace buscado: síntomas vasomotores. Tomado de Cochrane Collaboration published by John Wiley & Sons, Ltd. 2016.

Se ha propuesto que la tibolona bloquea la producción de estriol y estrona en la glándula mamaria lo que a su vez puede resultar como un protector para el desarrollo de cáncer de mama.

Dentro de los efectos secundarios que se encuentran en la literatura, son aumento de peso, acné, piel grasosa, y ligero aumento del vello facial, sin embargo, son menores que los reportados para estrógenos conjugados.<sup>29</sup>

No se ha encontrado evidencia de que pueda provocar eventos cardiovasculares, cáncer de endometrio, tromboembolia venosa, eventos cerebrovasculares o incluso muerte.<sup>28</sup>

### **Menopausia, Bochornos, estrés oxidativo y TH**

Como se ha descrito anteriormente, la menopausia produce cambios importantes bio-psicosociales en la mujer, siendo la sintomatología vasomotora una de las más relevantes que afectan no solo la calidad de vida, sino que se han visto asociados a diferentes patologías inherentes a la etapa posmenopáusica, como el síndrome metabólico e incluso a algunos marcadores del desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno y el sistema antioxidante fisiológico, mejor conocido como estrés oxidativo.<sup>30,31,32</sup> De ahí que se plantea que es posible que los bochornos sean los desencadenantes del incremento del estrés oxidativo en la postmenopausia, aunque aún no se ha comprobado.

La mujer peri menopáusica busca atención médica para tratar de contrarrestar la sintomatología que le provoca malestar, de ahí que se ha utilizado como terapia

estándar, la administración de estrógenos y en un menor porcentaje tibolona y fitoestrógenos, con la finalidad de disminuir la sintomatología y así mejorar la calidad de vida.

A su vez en la etapa postmenopáusica, la sintomatología vasomotora, ha sido catalogada como la principal responsable de la necesidad de atención médica, para lo cual generalmente en un 90% de los casos se administra terapia hormonal y en un 20% alternativas como Tibolona. En este sentido, se ha observado que la frecuencia de bochornos disminuye al administrar tibolona en un 80%, aunque no se sabe mucho acerca de cómo actúa sobre la intensidad de estos.<sup>26,32, 33, 34</sup>

Por otro lado, se ha señalado que la menopausia es un factor de riesgo para estrés oxidativo y que éste se encuentra asociado a la sintomatología severa<sup>35</sup>, tanto bochornos como el aumento de EO en esta etapa son considerados como factores de riesgo para tener un evento cardiovascular, ya que los bochornos aumentan el flujo sanguíneo, ligándolo a aumento de la presión arterial y el gasto cardiaco; mientras que EO se ve altamente ligado a la generación de ateromas debido al aumento de LDL oxidada.<sup>33</sup>

Sin embargo, no existen pruebas contundentes que muestren la relación entre EO-bochornos y cuál es el efecto que tiene la administración de tibolona, ya que en el trabajo más cercano al propuesto es el que realizaron Modelska & Cummings en el año 2002, que, a pesar de demostrar una reducción significativa en sudoraciones y bochornos, no detecta la asociación con EO ni tampoco reporta el tiempo en el que se da la reducción de bochornos.<sup>26,27,29, 34</sup>

## Tablas de evidencia

**Cuadro 1. Ensayos clínicos donde se evalúa sintomatología vasomotora y tratamiento con tibolona (n=10 EC).**

Autor	Año	Título	Resultados
<p><b>Hammar M, et.al.</b> EEUU N= 437</p>	1998	<p>A double-blind, randomised trial comparing the effects of <b>tibolone</b> and continuous combined <b>hormone replacement therapy</b> in postmenopausal women with menopausal symptoms.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El tratamiento con cualquiera de los tratamientos redujo significativamente los puntajes medios de Bochornos, sudoración y sequedad vaginal.</li> <li>• La tasa general de abandono fue de 28% (tibolona 25%, E2 / NETA 31%, P = 0,14), principalmente durante los primeros seis meses.</li> <li>• Hubo una incidencia acumulativa de episodios de hemorragia o manchado marcadamente inferior con tibolona en comparación con E2 / NETA (P &lt;0,0001), principalmente durante los primeros seis ciclos de tratamiento.</li> </ul>
<p><b>Baracat EC, et.al</b> Brasil N=85</p>	2002	<p>A randomized, open label study of <b>conjugated equine estrogens</b> plus <b>medroxyprogesterone acetate</b> versus <b>tibolone</b>: effects on symptom control, bleeding pattern, lipid profile and tolerability.</p>	<p>Se observaron diferencias significativas en el control de los síntomas (aparte de los bochornos) entre los grupos de tratamiento en algunos ciclos diferentes para diferentes síntomas, pero no se observaron tendencias consistentes o clínicamente significativas.</p>
<p><b>Potdar J</b> Alemania n=50</p>	2010	<p>Non-conventional hormone therapy - tissue-specific tibolone-caution</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El 94% de las pacientes tuvieron una excelente respuesta a sus síntomas con la terapia con Tibolona.</li> <li>• Nadie informó efectos secundarios.</li> <li>• El uso de tibolona es seguro durante 5 años.</li> </ul>

**Cuadro 2. Estudios con tratamiento de Tibolona y evaluación de su efecto en estrés oxidativo en la postmenopausia.**

Autor	Año	Título	Resultados
Leal M. España N=49	2000	Hormone replacement therapy for <b>oxidative stress</b> in postmenopausal women with <b>hot flushes</b>	<p>Las mujeres posmenopáusicas que tienen bochornos tuvieron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un menor nivel de antioxidante basal total en el plasma (<math>0.9 \pm 0.01</math> en comparación con <math>1.14 \pm 0.01</math> mmol/L).</li> <li>• Menor concentración de grupos sulfhidrilos reducidos (<math>145 \pm 4</math> en comparación con <math>200 \pm 3</math> mol/L).</li> <li>• Mayor concentración de lipoperoxidos (<math>2.88 \pm 0.04</math> en comparación con <math>2.61 \pm 0.04</math> mol/L) que las mujeres sin sofocos.</li> </ul> <p>Después de la TH:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El estado antioxidante total y los grupos reducidos de sulfhidrilo aumentaron.</li> <li>• Los lipoperoxidos disminuyeron de forma similar en ambos grupos.</li> </ul> <p>La terapia de reemplazo hormonal disminuyó la frecuencia de sofocos por día de <math>11.2 \pm 0.8</math> a <math>1.4 \pm 0.3</math>.</p>
Vural P Estambul N= 48	2005	<b>Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe asociación entre menopausia y aumento de lipoperoxidación.</li> <li>• Se encontró una disminución significativa de alfa tocoferol, tioles y GSH en mujeres posmenopáusicas y una diferencia estadísticamente significativa al compararlas con mujeres peri menopáusicas.</li> </ul> <p>Al administrar tibolona se encontró</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un aumento significativo en <math>\alpha</math>-tocoferol.</li> <li>• Una disminución significativa en las concentraciones de lipoperoxidos en postmenopáusicas después del tratamiento con tibolona.</li> </ul>

---

En la corteza cerebral:

**Aguilar  
R.B, et.al**

Brasil

N= 105

2007

Estradiol valerate and  
tibolone: effects upon  
brain oxidative stress  
and blood  
biochemistry during  
aging in female rats

- Las hembras jóvenes y adultas tratadas con TB2 y las hembras que no usaban hormonas de reemplazo hormonal (NR) presentaron niveles más bajos de hidroperóxido lipídico (LPO) en comparación con las hembras jóvenes y adultos TB1 ( $P < 0.05$ ).
- Ambas dosis de tibolona produjeron mayores niveles de capacidad antioxidante total ( $P < 0.05$ ) en comparación con las hembras adultas tratadas con valerato de estradiol (VE).
- El tratamiento con TB2 aumentó los niveles de LDL femeninos ( $P < 0.05$ ) en comparación con los animales tratados con Sham y VE.
  - En las hembras adultas, TB2 aumentó significativamente los niveles de HDL en comparación con los controles Sham, y los niveles de triglicéridos disminuidos se mostraron en EV, TB1 y TB2 en comparación con las mujeres de edad Sham.
- El Índice Aterogénico de Plasma fue mayor ( $P < 0.05$ ) en las hembras adultas tratadas con tibolona en comparación jóvenes y ancianas tratadas con TB2.
- Estos resultados sugieren que los efectos del esteroide gonadal sobre la fisiología del cerebro y la sangre cambian significativamente con el envejecimiento y que la evaluación de los tipos y dosis de tratamiento hormonal podría ser el factor clave en el uso potencial de una terapia hormonal específica.

## **Planteamiento del problema:**

La información existente sobre una posible relación entre los bochornos y el estrés oxidativo en la postmenopausia es escasa, controversial y el efecto que tiene la administración de Tibolona sobre ambos procesos no es del todo consistente, tal vez porque el tiempo en que se han hecho las mediciones, los instrumentos de medición para los bochornos y la duración del tratamiento no son homogéneos, provocando las inconsistencias.

Por lo tanto, es importante realizar un estudio que logre demostrar la relación existente entre los cambios vasomotores y el estrés oxidativo a consecuencia de la depleción estrogénica, tomando en cuenta la intensidad de los bochornos utilizando un instrumento validado y *ad hoc* para ello, así como definir en qué momento el tratamiento con TB tiene efecto sobre éstos y los marcadores de estrés oxidativo, aportando conocimiento nuevo en este campo.

## **Justificación:**

De acuerdo con los antecedentes mencionados, la menopausia ha adquirido una importancia relevante en los últimos años, ya que, con el aumento de la esperanza de vida, las mujeres pasarán cerca de un tercio de su vida en el estado posmenopáusico. Debido a que no es posible detectar la menopausia antes de que suceda, y que en esta etapa se dan una serie de cambios que afectan su calidad de vida, es de suma importancia poder saber si existen tratamientos viables y de menor riesgo que los estrógenos para mejorar su calidad de vida.

Dentro de los padecimientos más comunes se encuentran los coloquialmente llamados bochornos los cuales no solo afectan el ritmo de vida de las mujeres, siendo la causa principal de que las mujeres en esta etapa busque ayuda médica, si no también comienzan toda una cascada de alteraciones como insomnio, cambios en el estado de ánimo, depresión y ansiedad; que a su vez se ven relacionados con la generación excesiva de especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres (RL), produciendo estrés oxidativo (EO) al romper la homeostasis entre las ERO-RL y los sistemas antioxidantes, este EO aparentemente está asociado a la severidad de los bochornos.

Por último, se ha observado en estudios anteriores que los estrógenos como terapia hormonal tienen un efecto benéfico sobre el control de bochornos y RL en corto plazo, por otro lado debido a que existe un riesgo significativo para poder desencadenar eventos secundarios con esta terapia, es importante evaluar otra hormona como la tibolona como una opción de tratamiento y saber si actúa igual que los estrógenos. La tibolona es una hormona sintética que se ha evaluado en otros países como Italia, observándose un control de casi el 80% de los episodios de bochornos, con una potencial mejora en la calidad de vida, pero el efecto sobre el estrés oxidativo no es claro, además de que el tiempo en que pueden desarrollar el efecto tampoco está bien delimitado, siendo esto el motivo de esta investigación.

## **Pregunta de Investigación**

¿Después de cuánto tiempo de iniciar el tratamiento con tibolona (2.5 mg/d), se observará la disminución de estrés oxidativo asociado a la intensidad los bochornos en mujeres posmenopáusicas, comparándolo contra el tratamiento estándar (estrógenos 0.625 mg/d + medroxiprogesterona 5mg/d) y placebo?

## **Hipótesis**

A partir del tercer mes de administrar tibolona habrá una disminución del estrés oxidativo y la intensidad de los bochornos en mujeres posmenopáusicas, que se mantendrá hasta los 6 meses, comparándolo contra el tratamiento estándar (estrógenos 0.625 mg/d + medroxiprogesterona 5mg/d) y placebo.

## Objetivos

**Objetivo general:** Determinar el efecto de la tibolona sobre el estrés oxidativo y la intensidad de los bochornos, estableciendo el momento en que se tiene un efecto benéfico, y si éste continúa durante 6 meses de tratamiento, comparándolo contra el tratamiento estándar (estrógenos 0.625 mg/d + medroxiprogesterona 5mg/d) y placebo.

### Objetivos específicos:

Validar la hoja de registro de bochornos para población mexicana.

Determinar si existe asociación entre la intensidad de los bochornos y los marcadores de estrés oxidativo.

Determinar el efecto de la tibolona sobre la intensidad de los bochornos, comparado con los estrógenos y contra placebo en un periodo de 6 meses de tratamiento.

Determinar el efecto de la tibolona y los estrógenos sobre los marcadores de EO en un tratamiento de 6 meses evaluado vs. placebo.

Determinar el momento del efecto de la tibolona sobre el EO asociado a los bochornos.

**Objetivos secundarios:** Determinar si el tratamiento con tibolona es de no inferioridad al compararlo contra el tratamiento estándar (estrógenos).

Validar la hoja de registro diario de bochornos en su versión en español, para la población de estudio.

# Material y Métodos

## Tipo de estudio

**Según la clasificación epidemiológica:** Ensayo clínico aleatorizado doble ciego.

## Universo de estudio

### 1. Criterios de inclusión:

- Mujeres post menopáusicas entre 40-59 años (FSH > 50 mU/mL; E2 < 25 pg/mL o un año de amenorrea).
- Con menopausia natural
- Con no más de cinco años de posmenopausia (definir tiempo de posmenopausia)
- Con enfermedades crónico-degenerativa controladas, excluyendo el cáncer de cualquier tipo.
- Con residencia en la Cd. de México
- Que firmen el consentimiento informado

### 2. Criterios de exclusión:

- Que presenten antecedentes de cáncer
- Presencia de problemas de Tiroides.
- Diagnóstico de trombosis profunda.
- Consumo de  $\beta$ -bloqueadores.
- Consumo de antioxidantes (suplementos).
- Pacientes que tengan histerectomía.
- Que presenten birads >4 en mastografía.

- Con presencia de células anormales en Papanicolau
- Hipersensibilidad conocida a los estrógenos o progestágenos
- Tratamiento actual con cualquier tipo de hormonales
- Antecedentes de hepatopatías
- Endometriosis
- Sangrado genital anormal de etiología no diagnosticada
- Participación simultánea en algún otro estudio
- Pacientes con enfermedades mentales
- Pacientes con antecedentes de cirugía gástrica y problemas de absorción de tubo digestivo
- Pacientes con adicción a drogas o uso crónico de AINES o corticoides
- Presencia de cualquier neoplasia hormono-dependiente
- Depresión patológica

### **3. Criterios de detención de tratamiento:**

- Participantes que abandonen por decisión propia el proyecto.
- No tomar 1 o más veces el tratamiento.
- Presencia de reacciones adversas durante el tratamiento.

**Variables:**

**Dependiente:**

- ∞ Intensidad de los bochornos (leve, moderado, severo y muy severo).
- ∞ Estrés Oxidativo: (lipoperóxidos, glutatión peroxidasa, capacidad sérica antioxidante total, superóxido dismutasa, ácido úrico).

**Independiente:** Tratamiento: administración de tibolona, estrógenos conjugados y placebo

**Intervinientes:** consumo de tabaco, café, alcohol, sedentarismo, insomnio y edad.

## Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Nivel de medición	Unidad de medición	Nivel Metodológico
Intensidad de los bochornos	Grado en la sensación causada por un aumento de temperatura de manera repentina, la cual se observa como un aumento de calor y sudoración que comienza en la parte superior del cuerpo (tórax)	Cualitativa nominal  Cuantitativo Discreto	Leve, moderado, severo y muy severo  Número de bochornos por día	Variable dependiente
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>Lipoperóxidos plasmáticos</li> <li>Glutación Peroxidasa eritrocitaria</li> </ul>	Cualitativo Nominal  Cuantitativa continua  Cuantitativa continua	Positivo/Negativo  ≥ 4 puntos es positivo  ≥ 0.320mol/L  ≤ 56.3 U/g Hb	Variable dependiente

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capacidad plasmática antioxidante total</li> <li>• Superóxido Dismutasa eritrocitaria</li> <li>• Brecha antioxidante GAP</li> <li>• Razón SOD/ GPx</li> <li>• Ácido Úrico</li> </ul>		<p>Cuantitativa discreta <math>\leq 1030</math> mmol/L</p> <p>Cuantitativa continua <math>\leq 1.20</math> U/g Hb</p> <p>Cuantitativa discreta <math>\leq 696</math> <math>\mu</math>mol/L</p> <p>Cuantitativa continua <math>\geq 0.023</math> <math>\mu</math>mol/L</p> <p>Cuantitativa discreta <math>\leq 268</math> <math>\mu</math>mol/L</p>		
Tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de enfermedades o síntomas.</li> </ul>	de de clase	Cualitativa nominal	Tibolona Estrógenos Placebo	Variable Independiente
Factores prooxidantes	Son aquellas circunstancias que aceleran o facilitan el proceso de oxidación. Medido a través de:		Cualitativa Nominal	Positivo/negativo $\geq 3$ puntos	Confusora
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Consumo de Tabaco</li> <li>✓ Consumo de Alcohol</li> <li>✓ Consumo de Café</li> <li>✓ Sedentarismo</li> </ul>		<p>Cualitativa Nominal</p> <p>Cualitativa Nominal</p> <p>Cualitativa Nominal</p> <p>Cualitativa</p>	<p>Positivo/negativo <math>\geq 2</math> cigarrillos/ día</p> <p>Positivo/negativo <math>\geq 2</math> copas/ día</p> <p>Positivo/negativo <math>\geq 2</math> tazas/día</p> <p>Positivo/negativo</p>	

✓ Horas de Sueño	Nominal Cualitativa	$\leq 30$ min/ día Positivo/negativo
✓ Edad	Nominal Cuantitativa Discreta	$\leq 8$ h/ día Años cumplidos

---

## **Procedimiento**

### **Selección de participantes**

Ensayo clínico controlado, doble ciego, se realizó un reclutamiento de mujeres entre 40 a 59 años de edad de la comunidad aledaña a la FES Zaragoza, que asistieron a pláticas informativas sobre el proyecto y el tema de la menopausia durante la cual llenaron un cuestionario acerca de su estado climatérico (anexo 1); las participantes que ingresaron al proyecto firmaron durante la primera toma de muestra sanguínea la carta de consentimiento informado (anexo 2) y llenaron un cuestionario de factores prooxidantes (anexo 3).

Se dividieron en 3 grupos aleatoriamente; en el grupo 1 estuvieron las mujeres de terapia con tibolona, las cuales tomaron por vía oral 2.5 mg diarios de tibolona + 10 tabletas de placebo de medroxiprogesterona los últimos 10 días del mes , durante 30 días; el grupo 2 tomaron el tratamiento estándar que consiste en 0.625 mg de estrógenos /17-β estradiol) mas 10 tabletas de medroxiprogesterona (5 mg/d) los últimos diez días del mes; en el grupo 3 se encontraron mujeres con placebo, las cuales tomaron una tableta con las mismas características de las de tratamiento y las tomaron de la misma forma que los grupos anteriores.

### **Intervención**

Durante 6 meses se les entregó mes con mes dos frascos a todas las pacientes, rotulados como frasco 1 (con treinta tabletas de estrógenos conjugados, tibolona o placebo) y Frasco 2 (con diez tabletas de medroxiprogesterona o placebo), los cuales se tomaron vía oral, etiquetados con el número de tratamiento dado por la aleatorización.

La comunicación con las participantes se realizó por medio de llamadas telefónicas, y si aquellas que consintieron, por medio de mensajes de texto y/o WhatsApp al número celular que proporcionaron.

El esquema de dosificación es cíclico continuo (continuo-secuencial), el cual consistió en tomar una tableta diaria de estrógenos por mes y los últimos diez días del respectivo mes tomar una tableta de medroxiprogesterona, esquema que se utilizó para tibolona y placebo de igual forma. Se les explicó a las participantes cómo tomar sus tabletas en base a un calendario que se les entregó como control de tratamiento.

**Apego al tratamiento.** Las participantes llevaron cada mes sus frascos, las tabletas que no fueron consumidas puedan se contaron. El control de entrega de tratamientos se realizó con un carnet en donde se registró la entrega mensual. Se consideró como apego al tratamiento el consumir al menos el 80% de tabletas por mes.

Reacción adversa de los medicamentos (RAM): Según la norma oficial mexicana 220-SSA1-2012 se define como RAM a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica. La reacción adversa inesperada es la reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la información para describir al producto, ni en la documentación presentada para su registro sanitario.

Cada mes como parte del seguimiento las pacientes informaron si presentaron algún evento adverso. Pueden presentar sangrados, manchados o alteraciones de flujo menstrual, así como hipersensibilidad de mamas.

En caso de presentar sangrado anormal, fueron valoradas por un médico ginecólogo, el cual determinó si era necesario que el tratamiento sea suspendido.

### **Aleatorización**

Para la aleatorización de las pacientes se realizó un listado conforme ingresaron al estudio, sin orden alguno. Un colaborador del ensayo clínico realizó la aleatorización por bloques de tamaño variable para garantizar el balance de los tres tratamientos. De tal forma que, ni los investigadores que analizan los datos ni las participantes conocen el tipo de tratamiento asignado a cada paciente, garantizando así el doble ciego.

### **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. 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 prooxidante 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.

Se aplicó una hoja de registro diaria de bochornos (anexo 4) cada 3 meses junto con la toma de muestra, en donde la paciente registró durante 1 semana (7 días consecutivos) la frecuencia (cantidad) y la intensidad de los bochornos por día, basadas en una descripción narrativa y gráfica que se le entregó a la paciente con la finalidad que ésta identificara la intensidad del evento.

### **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 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, triglicéridos, ácido úrico, c-HDL y albúmina con un autoanalizado Cobas (Roche), así como de estradiol y FSH para establecer el estado de posmenopausia.

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, todos con estuches comerciales; los lipoperóxidos plasmáticos se obtuvieron con la medición de sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico (TBARS).

Se consideró posmenopausia debida a hipo estrogenismo 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 2µmol por cada 1mL de plasma en caso de que éste no se vaya a ensayar inmediatamente, para prevenirla autooxidación de la muestra.

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

### ■ Superóxido Dismutasa (SOD)

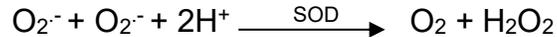
En la cuantificación de la actividad de SOD se emplea el equipo comercial Ransod superóxido dismutasa (Radox Laboratorios Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantinoxidasa (XOD) para formar radicales superóxido.



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

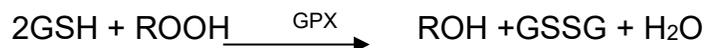


Se mide la actividad de la superóxido dismutasa por el grado de inhibición de la reacción:



### ■ Glutación Peroxidasa (GPx)

Para la cuantificación de la actividad de glutatión peroxidasa se emplea el estuche comercial de Radox, Ransel glutatión peroxidasa. Este método está basado en el trabajo de Plagia y Valentine. La glutatión peroxidasa (GPx) cataliza la oxidación del Glutatión (GSH) por el hidroperóxido de cumeno.



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



### ■ Capacidad sérica antioxidante total

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

### ■ Química sanguínea:

- Se procesó glucosa, colesterol, c-HDL, albúmina, **ácido úrico** y triglicéridos en el equipo marca cobas de laboratorios ROCHE.

■ E<sub>2</sub>: se analizó por medio de la técnica de RIA.

■ FSH: se analizó por medio de la técnica de IRMA.

### Validación de la hoja de registro diario de bochornos:

Se reclutaron 38 mujeres (45-59 años) que asistieron a la Clínica Zaragoza para participar en el proyecto "Menopausia y Estrés oxidativo".

Las participantes contestaron por autoaplicación el registro, indicando frecuencia e intensidad de bochornos durante 7 días en dos ocasiones con un intervalo de

aplicación dos semanas; lo anterior con la finalidad de disminuir la posibilidad de un cambio clínico y controlar el sesgo de memoria. También respondieron la escala de depresión y ansiedad de Zung, escala de Atenas de insomnio y el *Menopause Rating Scale (MRS)*<sup>4</sup>. Se evaluó la confiabilidad interna, externa y la validez de contenido.

### **Instrumentos de medición**

Se evaluó mediante hoja de recolección de datos:

- Estilo de vida-factores prooxidantes
- Climaterio

Se evaluó mediante instrumento validado:

- Hoja diaria de registro de bochornos: al no haber un estándar de oro se realizó validez de apariencia y confiabilidad externa, mostrando una correlación con depresión (0.466), ansiedad (0.386) y la escala somática del instrumento Menopause Rating Scale (0.465).

## Cálculo de tamaño de muestra:

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra en base a la fórmula de comparación simultánea, la cual tiene como propósito detectar algún cambio clínico al comparar múltiples tratamientos; se calculó con los valores del marcador de cambio que se tiene como referencia (MDA) después de 3 meses de tratamiento obteniendo los siguientes resultados:

$$\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^k (\mu_i - \bar{\mu})^2$$

Donde:

$$\mu_{E1} - \mu_{E2} = 0.039 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

$$\mu_{T1} - \mu_{T2} = 0.015 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

$$\mu_{P1} - \mu_{P2} = 0.005 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

Obteniendo una media ponderada de 0.020  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\sigma = 0.05 \text{ } \mu\text{mol/L}$  y  $\lambda = 9.64$

Por lo tanto

$$\Delta = \frac{0.000611}{0.0025} = 0.24 \quad n = \frac{9.64}{0.24} = 40 \text{ pacientes por grupo}$$

Sumando el 20% de pérdidas = 48 pacientes por grupo. Siendo un total= 144 pacientes para el proyecto.

## Análisis estadístico

### ■ Validación de la hoja de registro diario de bochornos:

Se realizó el cálculo del coeficiente de correlación Intraclass para la evaluación de la concordancia y la correlación de Pearson con las variables ansiedad, depresión y la escala somática del Menopause Rate Scale con el paquete estadístico SPSS V.21.0, se consideró como estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

### ■ Para descripción de las variables se utilizó:

**Variables cualitativas** (adherencia al tratamiento, intensidad de bochornos, estrés oxidativo), se describieron mediante frecuencias y porcentajes.

**Variables cuantitativas:** Para LPO, SOD, GPx, AOx GAP, SOD/GPx, AU y número de bochornos, se realizó el análisis de normalidad mediante la prueba estadística de Shapiro Wilks, tomando como valor crítico  $p > 0,05$  para determinar que las variables se distribuyen de forma normal.

Aquellas variables que se distribuyeron de forma normal se describieron mediante los valores de media y desviación estándar; y aquellas con libre distribución con la mediana y el rango intercuartílico.

### ■ Como pruebas para demostrar diferencia de los 3 grupos de tratamiento al inicio del seguimiento (placebo, estrógenos y Tibolona):

Para la intensidad de los bochornos (leve, moderado, severo) como cualitativa ordinal se utilizó la prueba estadística de Kruskal Wallis.

Para cada parámetro de estrés oxidativo (LPO, SOD, GPx, AOx GAP, SOD/GPx) se utilizó la prueba estadística de Kruskal Wallis, en caso de haber alguna diferencia estadísticamente significativa se comprobó mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Para estrés oxidativo como cualitativa nominal se recodificó cada parámetro (LPO, SOD, GPx, AOx, GAP, SOD/GPX) de acuerdo con sus puntos de corte asignando el valor de 0 cuando el resultado es no riesgo y 1 si es riesgo; una vez recodificadas se obtuvo la puntuación de estrés y se tomó  $\geq 4$  como valor de corte para la mujer con EO y  $< 4$  como sin EO, como prueba estadística se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson.

■ **Como pruebas para demostrar relación:**

Para intensidad de los bochornos y cada parámetro de EO, se utilizó regresión lineal simple. Para demostrar si la media de los grupos era diferente se utilizó ANOVA de una vía como prueba post hoc Tuckey.

Para los parámetros de estrés oxidativos dicotómicos se realizó la comparación de entre los grupos con bochornos y sin bochornos mediante la prueba  $\chi^2$  de Pearson.

## ➤ Seguimiento

Para demostrar la diferencia a lo largo del seguimiento (0, 3 y 6 meses) para cada tratamiento, el número de bochornos y cada parámetro de estrés oxidativo se utilizó, ANOVA de medidas repetidas como prueba post-hoc de Bonferroni.

### ■ Para demostrar el efecto del tratamiento en los marcadores de estrés oxidativo estratificado por bochornos a lo largo del seguimiento:

Se realizó la comparación mediante la prueba de Wilcoxon comparando los estados basal-3 meses, Basal-6 meses.

### ■ Para demostrar el cambio en las frecuencias y porcentajes en la relación estrés oxidativo-bochornos.

Con las variables dicotómicas de cada marcador de estrés oxidativo y presencia de bochornos se creó una nueva variable para dicotomizar variable-bochornos para basal, 3 meses y 6 meses.

Posteriormente para saber si había diferencia durante el seguimiento en las frecuencias y porcentajes, se realizó la prueba de Friedman

### ■ Como pruebas para eventos en el tiempo

Para evaluar el efecto del tratamiento en la desaparición de los bochornos a lo largo del seguimiento, se utilizaron Curvas de supervivencia analizado mediante la prueba Kaplan Meier, se utilizó como pruebas de significancia estadística Chi- cuadrada de Wilcoxon generalizada.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS V.25.0, se consideró como estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **Aspectos éticos y legales**

Todas las pacientes firmaron la carta de consentimiento informado, el proyecto está aceptado por el Comité de Ética de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza y registrado en BioMed Central con identificación ISRCTN14939779. Con respecto a la clasificación de LGS está catalogado como riesgo mínimo.

El proyecto cumple con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

## Modelo arquitectónico:



Figura 8 Diseño arquitectónico del estudio

## Resultados

### Diagrama de seguimiento

Se realizaron 4 pláticas informativas para el reclutamiento de pacientes a las cuales asistieron 144 mujeres interesadas, de ellas, 127 cumplían con los criterios de selección, por lo que fueron tomadas como participantes potenciales para el proyecto.

Fueron invitadas a la toma de muestra basal, asistiendo sólo 100 mujeres, de las cuales únicamente 80 aceptaron entrar al proyecto. Estas participantes fueron divididas aleatoriamente en los 3 grupos de estudio, comenzando la fase de seguimiento, quedando 27 para cada tratamiento farmacológico y 26 en el grupo placebo. Después de 6 meses de tratamiento, 9 mujeres del grupo de tibolona, 3 del de estrógenos y 4 del placebo no continuaron en el estudio por diferentes razones (Figura 9).

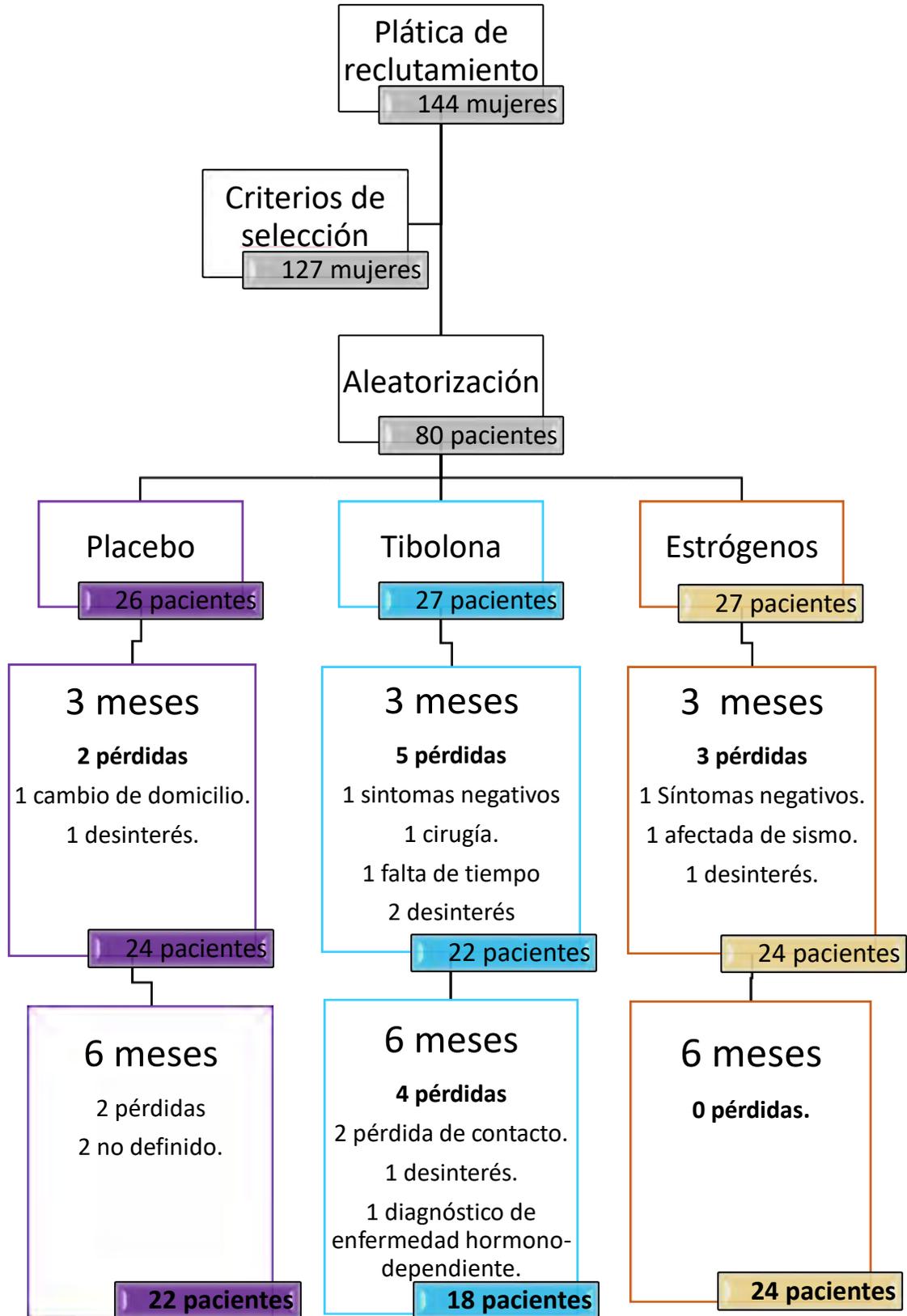


Figura 9. Diagrama de seguimiento del estudio.

## **Descripción de la población de estudio**

Los grupos aleatorizados fueron semejantes en la medición basal, aunque la media del tiempo de postmenopausia y de colesterol estuvo más alta en el grupo de estrógenos, y la media de leucocitos fue más baja en el grupo placebo, ninguna comparación fue estadísticamente significativa (Cuadro 3).

Para los grupos de estudio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los parámetros evaluados para estrés oxidativo al inicio del estudio (cuadro 4).

**Cuadro 3. Resultados descriptivos de la población de estudio estratificados por tipo de tratamiento**

Variable	Placebo (n = 26)	Tibolona (n = 27)	Estrógenos (n =27)
Edad (años)	51.69 ± 4.90	51.26 ± 3.35	50.41 ± 3.26
Tiempo de postmenopausia (meses)	26.77 ± 40.55	48.91 ± 68.61	61.37 ±79.63
Glucosa (mg/dL)	95.08 ± 15.3	97.56 ± 28.55	98.70 ± 50.24
Colesterol (mg/dL)	199 ± 41	197 ± 42	206 ± 44
Triglicéridos (mg/dL)	140 ±70	158 ± 83	193 ± 150
HDL (mg/dL)	50 ± 13	46 ± 12	46 ± 15
Albúmina (mg/dL)	4.38 ± 0.28	4.46 ±0.38	4.57 ± 0.65
Hemoglobina (g/dL)	13.52 ± 1.98	14.00 ± 1.52	14.10 ± 0.94
Hematocrito (%)	42.37 ± 6.04	42.67 ± 4.84	42.72 ± 2.56
Leucocitos (cel / $\square$ L)	5704 ± 1392	6304 ± 2131	6541 ± 1387
Eritrocitos ( $\times 10^6$ cel/ $\square$ L)	4.67 ± 0.5	4.64 ±0.48	4.69 ± 0.33
CMHG (%)	31.81 ± 1.81	32.64 ± 1.40	32.49 ± 1.58
<b>Factores prooxidantes</b>			
Consumo de café ( $\geq 2$ tazas/día)	5 (19%)	7 (26%)	10 (37%)
Alcoholismo ( $\geq 2$ copas/día)	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)
Tabaquismo ( $\geq 2$ cigarrillos/día)	2 (8%)	2 (7%)	6 (22%)
Sedentarismo (<30 min/día)	13 (50%)	12 (44%)	9 (33%)
Insomnio (h/día)	7 ± 1	7 ± 1	7 ± 1

**Cuadro 4. Resultados basales de estrés oxidativo estratificados por tipo de tratamiento.**

Variable	Placebo (n = 26)	Tibolona (n = 27)	Estrógenos (n = 27)
Lipoperóxidos (µmol/L)	0.318 ± 0.08	0.315 ± 0.06	0.358 ± 0.07
Glutación peroxidasa (U/g Hb)	67.3 ± 23.5	65.4 ± 21.4	65.7 ± 21.0
Superóxido dismutasa (U/g Hb)	1.29 ± 0.21	1.23 ± 0.24	1.23 ± 0.10
Antioxidantes totales (µmol/L)	1060 ± 338	987 ± 252	1060 ± 224
Ácido Úrico (µmol/L)	267 ± 61	285 ± 53	289 ± 65
Brecha antioxidante (µmol/L)	350 ± 331	247 ± 260	290 ± 251
Índice SOD/GPx	0.021 ± 0.008	0.021 ± 0.008	0.021 ± 0.007
<b>Puntos constructo estrés oxidativo</b>	<b>4 ± 1</b>	<b>3 ± 2</b>	<b>3 ± 2</b>
Estrés Oxidativo (>4)	4 (15%)	8 (30%)	7 (30%)

## Validación de la hoja de registro diario de bochornos

Se realizó la validación de la hoja de registro diario de bochornos, al ser un parámetro sensorial y no tener un estándar de oro para su medición se evaluó mediante correlación con otros instrumentos validados y la consistencia interna del mismo mediante un análisis test/re-test.

Como se muestra en el cuadro 5, se evaluó la consistencia externa y se puede observar que las correlaciones con el instrumento que mide depresión son moderadas para el puntaje total y bochornos moderados, para los severos la correlación es mayor a 0.5. En el caso de ansiedad, la correlación está entre baja y moderada, siendo mayor nuevamente en bochornos severos; y para la escala MRS la correlación es baja en bochornos moderados y moderada en puntaje total.

En el cuadro 6 se muestra la concordancia del instrumento, la cual en general es muy buena ya que se encuentran entre 0.76 – 0.84 a excepción de los bochornos muy severos, sin embargo, el cuestionario para su aplicación es aceptable para bochornos muy severos (0.66) (cuadro 6).

Por lo anterior se asegura que la hoja de registro diario es adecuada para la medición de bochornos en la población de estudio.

**Cuadro 5. Correlación con depresión, ansiedad, insomnio y escala somática de MRS con el puntaje total de bochornos mediante la prueba de correlación de Pearson.**

	Depresión	Ansiedad	Insomnio	Escala somática MRS
Leve	-0.105	-0.104	-0.040	0.119
Moderado	<b>0.432*</b>	<b>0.383*</b>	<b>0.357*</b>	<b>0.391*</b>
Severo	<b>0.518*</b>	<b>0.400*</b>	0.064	0.291
Muy Severo	-0.122	-0.061	0.166	0.254
Suma total	<b>0.466*</b>	<b>0.386*</b>	0.237	<b>0.465*</b>

\*p< 0.05

**Cuadro 6. Concordancia medida mediante la prueba coeficiente de correlación intraclase**

	RI	Intervalo de confianza	P
Leve	0.771	0.355 - 0.801	0.0001
Moderado	0.766	0.346 – 0.797	0.0001
Severo	0.822	0.461 – 0.842	0.0001
Muy severo	0.658	0.290 – 0.835	0.002
Suma total	0.849	0.686 – 0.927	0.0001

RI: coeficiente de regresión intraclase

De acuerdo con los resultados obtenidos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la intensidad y frecuencia de bochornos antes del inicio del tratamiento entre los grupos estudiados (cuadro 7).

**Cuadro 7. Resultados basales de Intensidad y frecuencia de bochornos estratificados por tipo de tratamiento en la población de estudio.**

Variable	Placebo (n = 26)	Tibolona (n = 27)	Estrógenos (n =27)
<b>Frecuencia de bochornos (#/semana)</b>	42 ± 51	42 ± 53	62 ± 112
<b>Leve</b>	8 (31%)	8 (30%)	8 (30%)
<b>Moderado</b>	7 (27%)	9 (33%)	8 (30%)
<b>Severo</b>	6 (23%)	5 (19%)	6 (22%)

## **Correlación entre estrés oxidativo y bochornos**

Al relacionar los marcadores de estrés oxidativo con la intensidad de los bochornos se puede observar que las participantes que presentan bochornos moderados tienen los niveles de lipoperóxidos más altos que las mujeres que tienen bochornos leves, sin presentar diferencias estadísticamente significativas, siendo éste un marcador de daño (figura 10).

Por otro lado, al analizar la relación entre la intensidad de los bochornos y el sistema antioxidante, se puede observar que las mujeres que tienen intensidad leve de bochornos presentan actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa más alta (1.32 U/g Hb) que las mujeres que tienen intensidad de bochornos severos (1.18 U/g Hb), presentando una posible tendencia de diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.05$ ) (figura 11).

Al realizar el análisis de la variable antioxidantes séricos totales se puede observar que las participantes que presentan bochornos de moderados a severos tienen niveles de antioxidantes por debajo de los normales, sin presentar diferencia estadísticamente significativa (Figura 12).

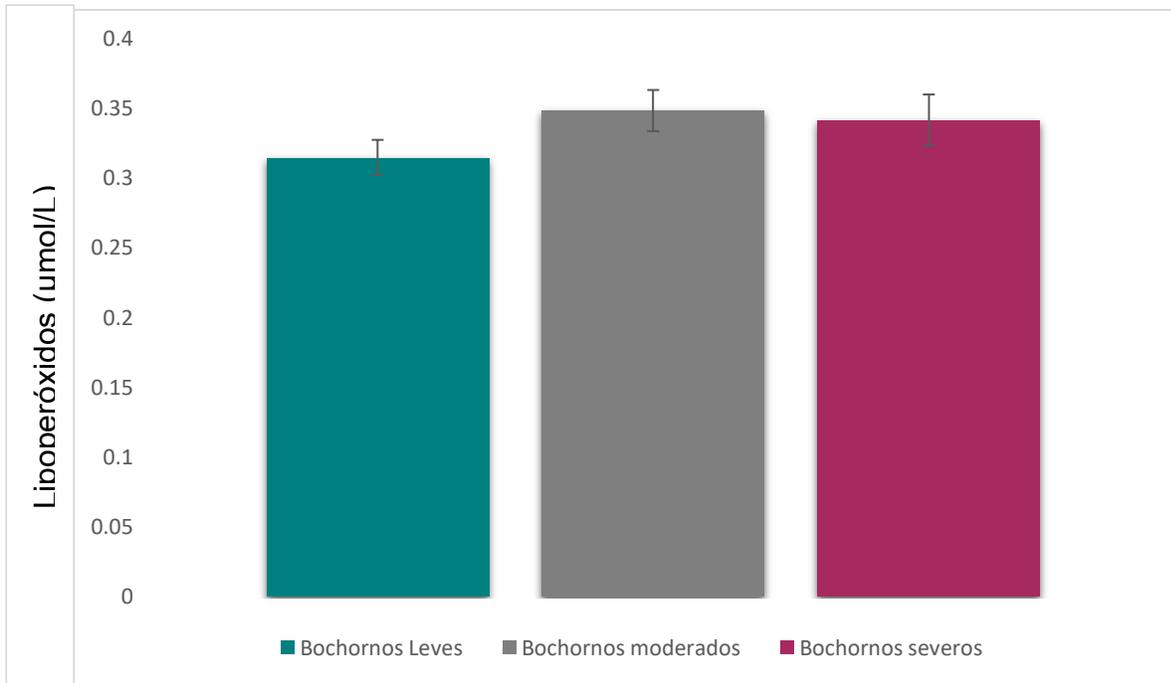


Figura 10. Niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio estratificados por la intensidad de bochornos. Las barras representan la media de cada grupo y las barra de error el error estandarizado.

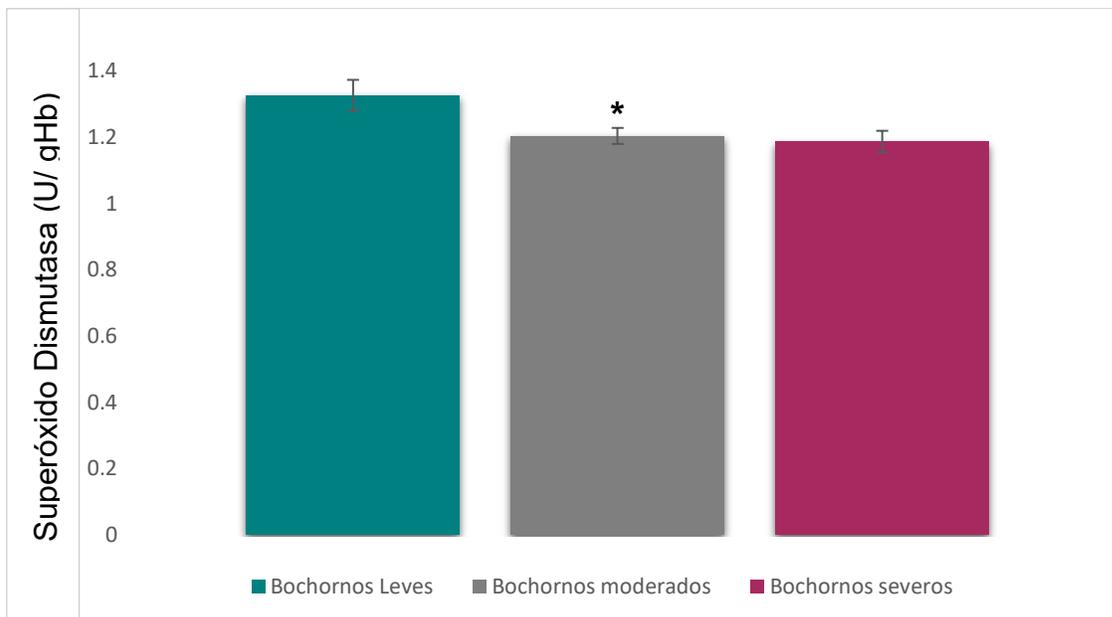


Figura 11. Niveles de superóxido dismutasa en los grupos de estudio estratificados por la intensidad de bochornos. Las barras representan la media de cada grupo y las barra de error el error estandarizado. Grupos de bochornos leves (n=31) y bochornos severos (n=18). Prueba ANOVA con prueba de Tukey como *post hoc* \* p=0.05.

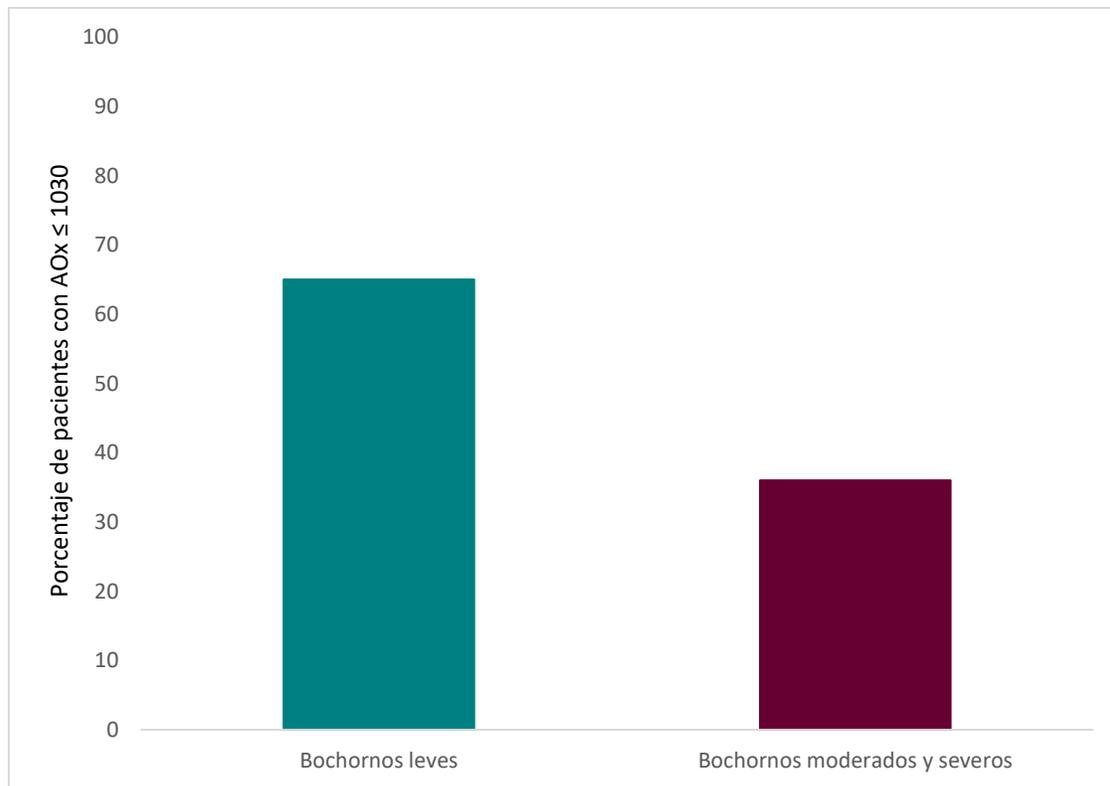


Figura 12. Porcentaje de pacientes con niveles de antioxidantes séricos totales patológicos ( $\leq 1030$  mmol/L), estratificada por pacientes con bochornos leves y bochornos moderados/severos. Prueba estadística  $\chi^2$  de Pearson presentando una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.031$ ). Grupo bochornos leves  $n= 26$ . Grupo bochornos moderado/severo  $n= 37$ .

## **Efecto de tibolona y estrógenos a lo largo del seguimiento**

Después de 6 meses de tratamiento se puede observar que la terapia estrogénica provoca una disminución en la media del total de bochornos entre el momento basal (77 bochornos por semana) y a los 3 meses (18 bochornos por semana). Al comparar con los 6 meses, se observó que la media de bochornos aumenta (40 bochornos por semana), pero comparando con el basal ambas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). No existe diferencia entre los tiempos 3 y 6 meses. Los bochornos en el grupo de tibolona, disminuyen también a los 3 meses y aumentan de nuevo a los 6 meses, pero la diferencia no es estadísticamente significativa, lo mismo que en el grupo placebo (figura 13).

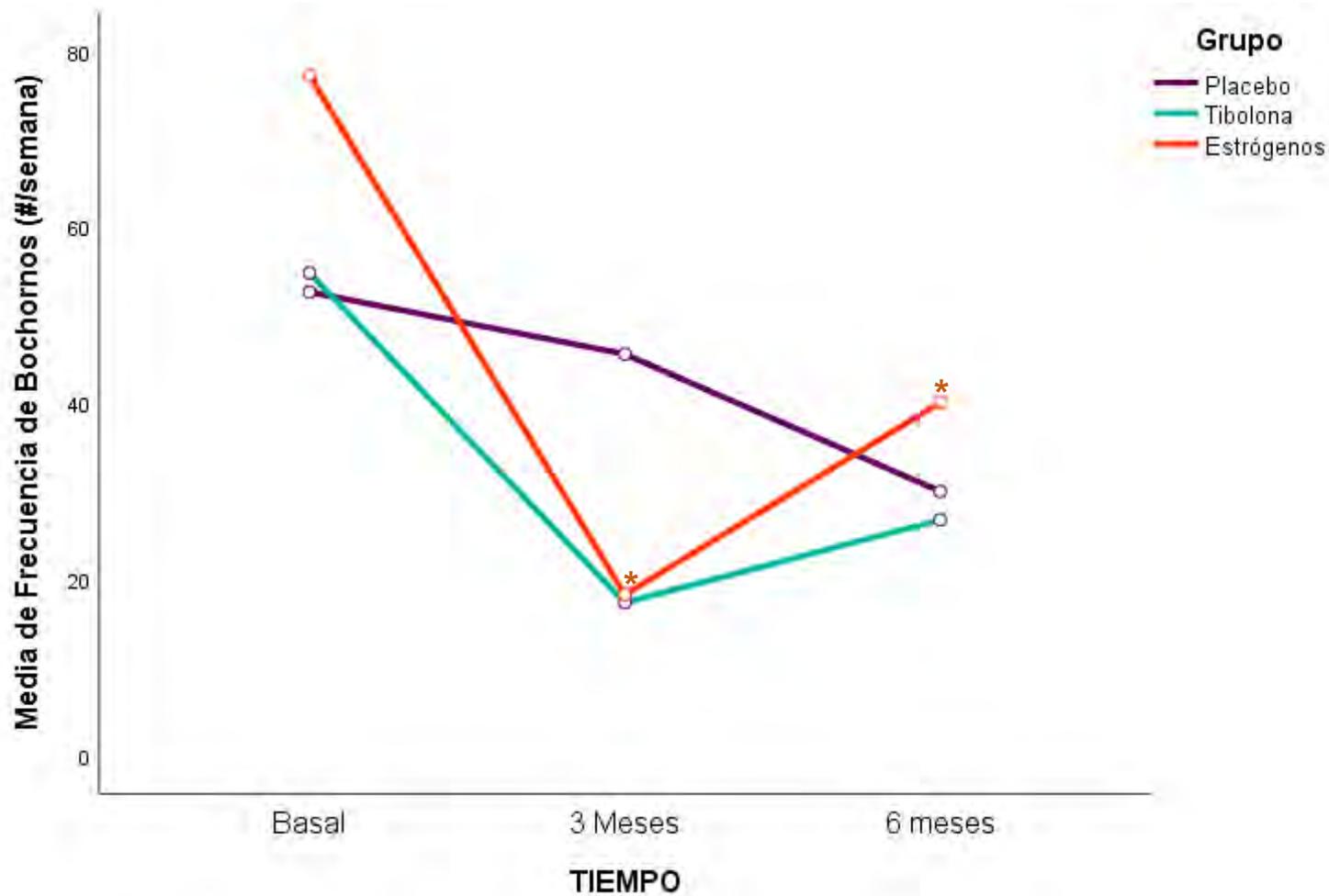


Figura 13. Media de la frecuencia de bochornos en los grupos de estudio, al inicio 3 y 6 meses de tratamiento. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Bonferroni como *post hoc*. Diferencia en el grupo de estrógenos entre las medias de los tiempos basal - 3 meses \*  $p = 0.005$  y basal - 6 meses \*  $p = 0.023$ .

De los marcadores de estrés oxidativo analizados se encontró una diferencia a los 3 meses de tratamiento entre las medias de los grupos placebo (0.325  $\mu\text{mol/L}$ ) y estrógenos (0.278  $\mu\text{mol/L}$ ) con una significancia estadística de  $p= 0.046$ , a los 6 meses de tratamiento entre los grupos placebo (0.343  $\mu\text{mol/L}$ ) y tibolona (0.284  $\mu\text{mol/L}$ ) con una significancia estadística de  $p= 0.033$  y los grupos placebo (0.343  $\mu\text{mol/L}$ ) y estrógenos (0.287  $\mu\text{mol/L}$ ) con una significancia estadística de  $p = 0.024$ . Así mismo se encontraron diferencias en el grupo de tibolona entre las medias de los tiempos basal (0.341  $\mu\text{mol/L}$ )- 6 meses (0.284  $\mu\text{mol/L}$ ) y en el grupo de estrógenos en los tiempos basal (0.344  $\mu\text{mol/L}$ )- 3 meses (0.278  $\mu\text{mol/L}$ ) y basal (0.344  $\mu\text{mol/L}$ )- 6 meses (0.287  $\mu\text{mol/L}$ ), con una diferencia estadísticamente significativa (Figura 14).

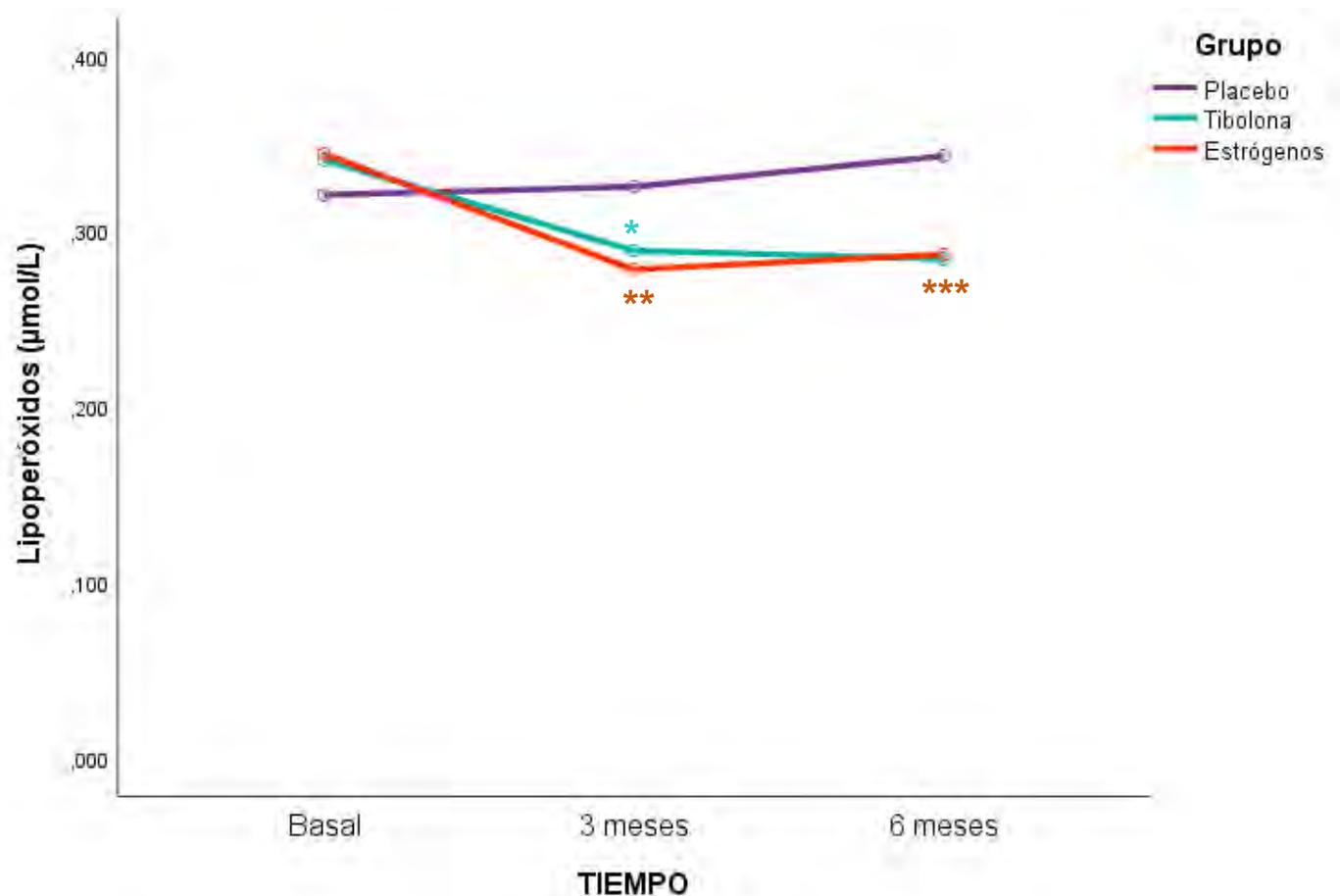


Figura 14. Media de los niveles de lipoperóxidos en los grupos de estudio, al inicio 3 y 6 meses de tratamiento. ANOVA de medidas repetidas con prueba de Bonferroni como post hoc. Diferencia en el grupo de tibolona entre las medias de los tiempos basal-6 meses \*  $p= 0.038$ . Diferencias en el grupo de estrógenos entre las medias de los grupos basal – 3 meses \*\*  $p= 0.006$  y basal- 6 meses \*\*\*  $p = 0.008$

## **Efecto de tibolona y estrógenos sobre la relación estrés oxidativo/ intensidad y frecuencia de bochornos.**

La media del nivel de lipoperóxidos en las mujeres sin bochornos disminuyó por efecto de la tibolona lo mismo que la actividad de superóxido dismutasa a los 6 meses de tratamiento. En las participantes con bochornos se observó el efecto de tibolona sobre el ácido úrico a los 3 meses de tratamiento aumentándolo; por otro lado, el tratamiento con estrógenos mostró una disminución en el nivel de lipoperóxidos desde los 3 meses de tratamiento el cual mantiene hasta los 6 meses, así mismo mostró una disminución en la actividad de superóxido dismutasa (cuadro 8).

En el cuadro 9 se pueden observar los cambios en las frecuencias de las variables relacionadas de estrés oxidativo con la presencia de bochornos estratificadas por tratamiento a lo largo del seguimiento. encontrándose que la tibolona disminuye la frecuencia de mujeres con lipoperóxidos elevados, y la superóxido dismutasa y el ácido úrico en niveles bajos, y en general la presencia de estrés oxidativo en las mujeres con bochornos a los 3 meses de tratamiento, sin embargo, a los 6 meses el efecto no se mantiene. A su vez, la terapia estrogénica disminuye la frecuencia mujeres con lipoperóxidos elevados, cuando tienen bochornos, desde los 3 meses manteniéndolo hasta los 6 meses, y la proporción de mujeres con el ácido úrico bajo y la presencia de estrés oxidativo a los 3 meses de tratamiento, siendo estadísticamente significativos (cuadro 9).

**Cuadro 8. Efecto del tratamiento en los marcadores de estrés oxidativo estratificado por bochornos.**

	Sin Bochornos						Con Bochornos					
	Placebo		Tibolona		Estrógenos		Placebo		Tibolona		Estrógenos	
	n= 10	p*	n=9	p*	n=15	p*	n= 12	p*	n=9	p*	n=9	p*
<b>Lipoperóxidos (µmol/L)</b>												
<b>Basal</b>	0.300±0.06		0.323±0.08		0.358±0.07		0.346±0.10		0.335±0.08		0.333±0.06	
<b>3 meses</b>	0.343±0.06	0.17	0.295±0.06	0.25	0.292±0.08	<b>0.03</b>	0.030±0.03	0.46	0.316±0.05	0.23	0.243±0.05	<b>0.04</b>
<b>6 meses</b>	0.317±0.07	0.51	0.287±0.05	<b>0.02</b>	0.297±0.07	0.16	0.317±0.07	0.08	0.311±0.08	0.12	0.268±0.04	<b>0.05</b>
<b>SOD (U/gHb)</b>												
<b>Basal</b>	1.39±0.28		1.22±0.14		1.20±0.12		1.19±0.13		1.28±0.43		1.21±0.11	
<b>3 meses</b>	1.34±0.26	0.26	1.15±0.09	0.06	1.22±0.13	0.73	1.13±0.08	0.73	1.07±0.07	0.35	1.16±0.15	0.50
<b>6 meses</b>	1.27±0.15	0.37	1.15±0.09	<b>0.04</b>	1.22±0.08	0.64	1.27±0.15	0.69	1.10±0.09	0.87	1.20±0.09	<b>0.04</b>
<b>Ácido úrico (mmol/L)</b>												
<b>Basal</b>	237±44		283±52		313±64		307±35		288±62		269±93	
<b>3 meses</b>	250±54	0.21	311±67	0.07	313±73	0.71	318±66	0.74	278±73	0.75	327±56	0.69
<b>6 meses</b>	280±75	<b>0.02</b>	327±64	0.07	353±151	0.72	280±75	0.40	337±54	<b>0.02</b>	306±87	0.21
<b>Constructo estrés Oxidativo</b>												
<b>Basal</b>	3 ±1		2±1		2±1		3±2		2±1		3±1	
<b>3 meses</b>	2±1	0.61	2±1	0.22	2±1	0.96	1±1	0.32	3±1	0.10	1±1	0.10
<b>6 meses</b>	2±1	0.79	2±1	0.48	2±1	0.50	3±2	0.48	2±2	0.83	1±1	0.06

\*Prueba Wilcoxon.

**Cuadro 9. Cambio en las frecuencias y porcentajes de la relación estrés oxidativo con la presencia de bochornos a lo largo del seguimiento, estratificado por tratamiento.**

Variable	Placebo n=22	Tibolona n=18	Estrógenos n=24
<b>Lipoperóxidos</b>			
<b>Basal</b>	6 (23%)	6 (22%)	11 (41%)
<b>3 meses</b>	1 (4 %)	2 (7%)*	0 (0%) <sup>†</sup>
<b>6 meses</b>	5 (19%)	3 (11%)	1 (4%)*
<b>Superóxido dismutasa</b>			
<b>Basal</b>	7 (27%)	9 (33%)	4 (15%)
<b>3 meses</b>	6 (23%)	6 (22%) <sup>£</sup>	4 (15%)
<b>6 meses</b>	3 (12%)	5 (18%)	4 (15%)
<b>Antioxidantes séricos totales</b>			
<b>Basal</b>	5 (19%)	6 (22%)	7 (26%)
<b>3 meses</b>	3 (12%)	4 (15%) <sup>†</sup>	1 (4%) <sup>†</sup>
<b>Constructo estrés oxidativo</b>			
<b>Basal</b>	2 (8%)	1 (4%)	3 (11%)
<b>3 meses</b>	1 (4%)	2 (7%) <sup>†</sup>	1 (4%) <sup>†</sup>
<b>6 meses</b>	1 (4%)	2 (7%)	1(4%)

Prueba Friedman tomando como comparador el estado basal. \* p<0.05, † p<0.01, £ p= 0.058.

### **Efecto con respecto al tiempo de la terapia hormonal.**

En las figuras 15 y 16 se puede observar el tiempo en el que cada tratamiento tarda en presentar un efecto sobre los bochornos y el estrés oxidativo, encontrando que el tratamiento más eficiente es la terapia con estrógenos para la disminución de bochornos; sin embargo, para estrés oxidativo el tiempo de seguimiento no es suficiente.

En la figura 17 se observa la disminución de los lipoperóxidos a lo largo del seguimiento. Después de 6 meses de tratamiento el 93% de las participantes que recibieron terapia estrogénica cambiaron sus niveles de lipoperóxidos, de nivel alto a bajo, contra un 54% de las participantes con tibolona y 43% del grupo placebo, esta diferencia es estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.003$ .

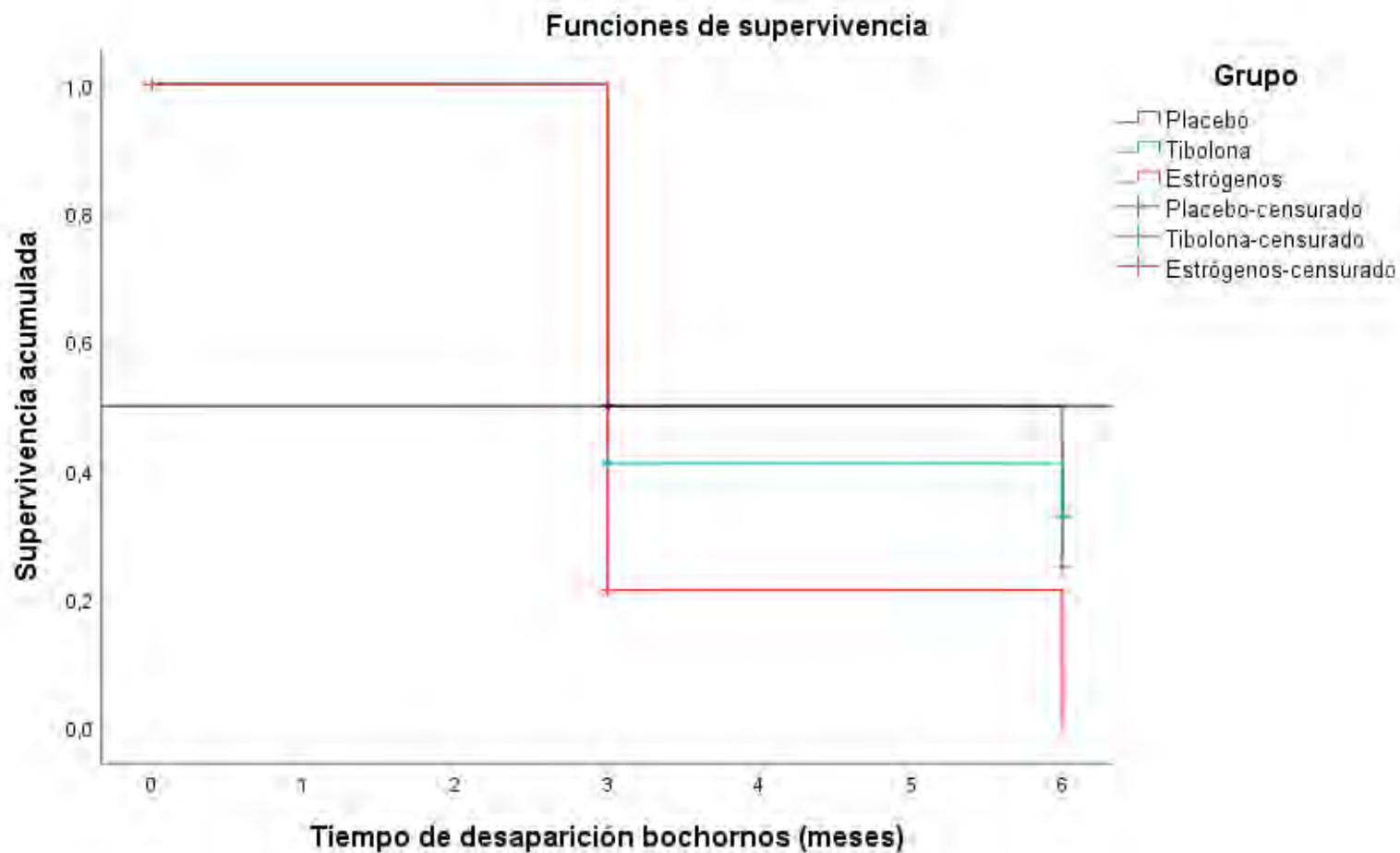


Figura 15. Gráfica de desaparición de bochornos a lo largo del seguimiento, estratificado por tratamiento. Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Número de eventos (desaparición de bochornos) en los grupos de estudio: placebo 8 (53%), tibolona 11 (65%), estrógenos 12 (80%). Sin significancia estadística.

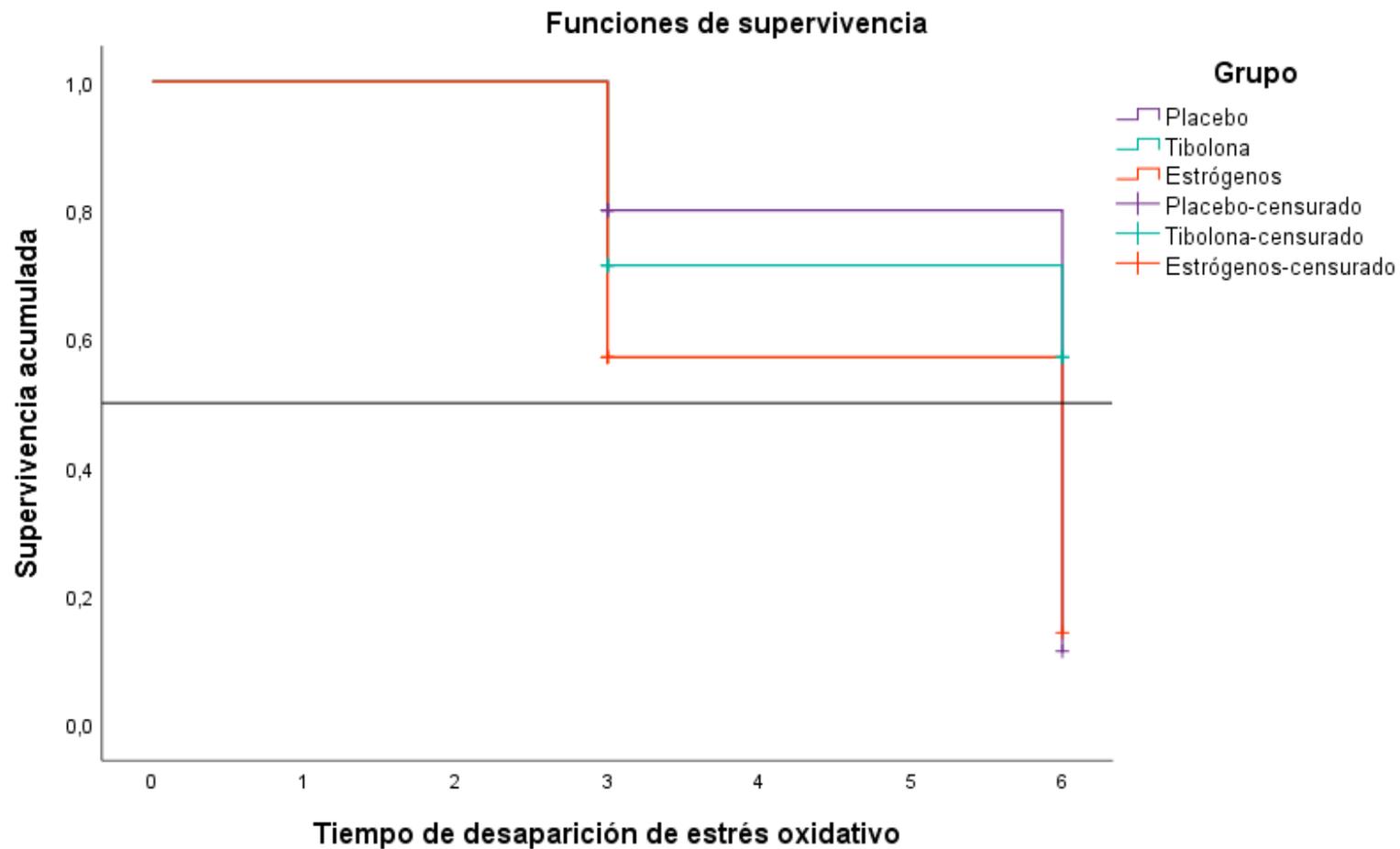


Figura 16. Gráfica de desaparición de estrés oxidativo a lo largo del seguimiento, estratificado por tratamiento. Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Número de eventos (desaparición de estrés oxidativo) en los grupos de estudio: placebo 9 (60%), tibolona 5 (36%), estrógenos 9 (64%). Sin significancia estadística.

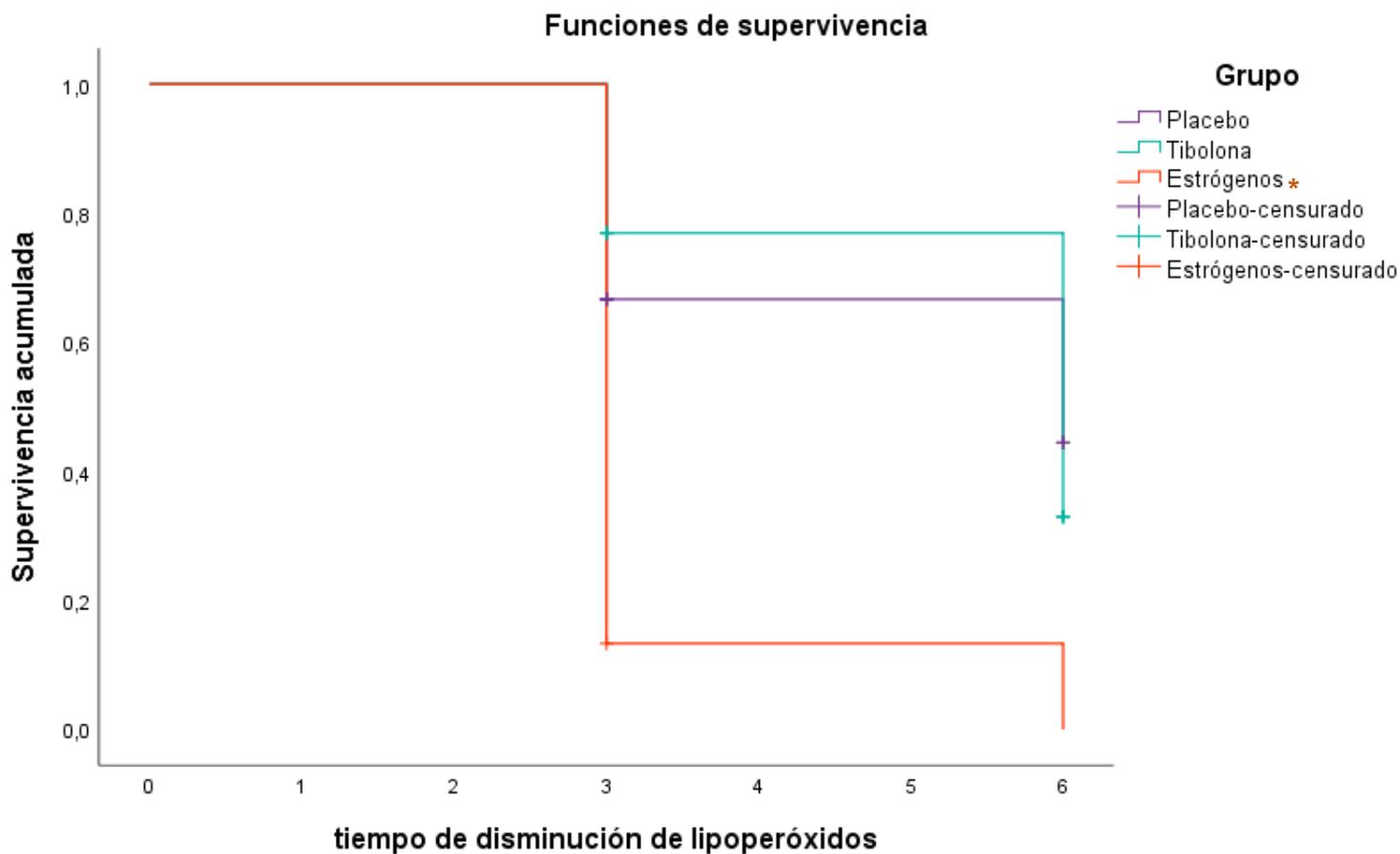


Figura 17. Gráfica de disminución de lipoperóxidos a lo largo del seguimiento, estratificado por tratamiento. Análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier. Número de eventos (disminución de los niveles de lipoperóxidos) en los grupos de estudio: placebo 5 (42%), tibolona 7 (54%), estrógenos 15 (93%). Como prueba para demostrar diferencia estadística entre los grupos Wilcoxon generalizada. \*  $p = 0.003$ .

## Discusión:

Actualmente la esperanza de vida para el ser humano se ha incrementado y se estima que una mujer pasará aproximadamente un tercio de su vida en etapa postmenopáusica, por lo que actualmente se hacen esfuerzos para que tengan una mejor calidad de vida. Para el control de la mayoría de los síntomas posmenopáusicos, la terapia hormonal con estrógenos es el tratamiento de elección, sin embargo, existen riesgos y contraindicaciones al administrarla, así pues, se ha propuesto a tibolona como una alternativa de tratamiento.<sup>36</sup>

La medición de un fenómeno como los bochornos mediante una hoja de registro diario, exige al menos evaluar si cumple con los parámetros de confiabilidad externa y validez. La hoja de registro diario de bochornos tiene un objeto de estudio de origen somático, por lo que no existe un estándar de oro para llevar a cabo su evaluación, siendo importante correlacionar los resultados de este instrumento con otros que valoren síntomas como la depresión, la ansiedad y el insomnio, presentes en la etapa postmenopáusica con los cuales se relacionan, existiendo instrumentos de medición validados.

La concordancia del instrumento general es muy buena, al respecto, previamente Sloan J y cols. en el año 2001 validaron la hoja de registro diario con tres categorías para su uso con diferentes tipos de terapia hormonal y placebo, sus resultados mostraron que este instrumento tiene una buena consistencia y confiabilidad para su uso en ECA fase III<sup>14</sup>, así mismo en el año 2012 Gattuso y cols. validaron la misma hoja, a la cual añadieron una nueva categoría (muy severo), sus resultados

determinaron una buena consistencia y confiabilidad del instrumento modificado, sin embargo, en ninguno de los dos reportan los resultados numéricos.<sup>15</sup>

La intención de validar nuevamente la hoja de registro diario de bochornos fue su uso en una versión en español. Al finalizar la validación en nuestro estudio, se detectó un posible sesgo educativo, ya que las participantes incluidas en estudio piloto eran trabajadoras de una institución educativa y del sector salud, así mismo se evaluó la descripción de la última categoría, la cual estaba definida de forma técnica, por lo que se propuso una adaptación para que las pacientes puedan identificarla de forma adecuada. Los resultados de este estudio muestran una buena correlación con los parámetros de depresión, ansiedad y la escala somática del MRS, por otro lado, no existe una correlación con insomnio. Lo anterior se explica ya que gran parte de las participantes presentan episodios de bochornos leves, siendo aparentemente insuficientes para causar otras alteraciones con mayor intensidad, así mismo la mayoría de las mujeres incluidas en este proyecto son laboralmente activas por lo cual su estado psicológico tiende a ser mejor debido a que se distraen en otras actividades evitando cuadros de depresión y ansiedad<sup>6,8</sup>.

Durante la etapa postmenopáusica se presentan cambios psicológicos y bioquímicos que afectan la calidad de vida de la mujer, dentro de los cuales se encuentran los marcadores de estrés oxidativo y bochornos.<sup>9,10</sup>

Las participantes en las que se realizó nuestro estudio tenían como máximo 5 años de postmenopausia, presentando una mayor prevalencia en bochornos con intensidad leve y moderado, a comparación del estudio de Kronenberg realizado en

el 2010 en el que el mayor porcentaje de bochornos se encontraron en la categoría de severos, sin embargo, en ese trabajo no se tomó en cuenta el tiempo de postmenopausia. Una característica de los bochornos es que van aumentando en severidad con respecto a los años de evolución de la postmenopausia, durante los primeros años, en la etapa llamada menopausia temprana, por lo cual se puede explicar la diferencia entre ambos estudios.<sup>8</sup>

Las características basales de la muestra analizada comprueban la evidencia científica previamente reportada, ya que se encontraron niveles altos de lipoperóxidos, disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes (SOD y GPx), así como de la concentración de los antioxidantes séricos totales<sup>33, 37</sup>, esto indica una ruptura en el balance entre el sistema antioxidante y la generación de especies reactivas de oxígeno, así mismo, durante esta la etapa existe una elevación de ácido úrico lo que provoca un aumento en la actividad de la enzima xantina oxidasa, la cual degrada la SOD.<sup>38, 39, 40</sup>

Nuestro grupo de investigación previamente propuso a la etapa postmenopáusica como un factor de riesgo para el incremento del EO, al respecto, en nuestro estudio se observó una presencia del 30% de EO en las participantes de los grupos de tibolona y estrógenos, así como un 15% en las pacientes en el grupo placebo.<sup>30</sup>

Actualmente existen pocos estudios que busquen la correlación entre los marcadores de EO con la intensidad y frecuencia de bochornos en la etapa postmenopáusica. Leal y cols. observaron una asociación entre la presencia de bochornos con el aumento de los niveles de lipoperóxidos y disminución de los

niveles de antioxidantes séricos totales entre pacientes con y sin bochornos, lo que concuerda con nuestra investigación, sugiriendo una probable correlación entre la intensidad de bochornos y el aumento de los niveles de lipoperóxidos, a su vez se observó que las participantes presentaron en su mayoría niveles disminuidos de antioxidantes séricos totales sin importar la frecuencia de bochornos.<sup>33</sup>

Así mismo, encontramos una posible relación inversa entre la intensidad de bochornos y la actividad de la enzima antioxidante SOD, hallazgo no reportado anteriormente. Esta relación es factible debido a que la presencia de bochornos se ve altamente asociada a la aparición de eventos como depresión e insomnio, los cuales aumentan la producción de radicales libres y ERO, así mismo se tiene la teoría de que la actividad de SOD tiene un ciclo circadiano por lo cual al presentarse insomnio ésta puede verse afectada.<sup>34, 41</sup>

Después de 6 meses de tratamiento, la terapia estrogénica tuvo efecto sobre la frecuencia e intensidad de los bochornos, en este sentido, actualmente se cree que el déficit estrogénico provoca una sobreexpresión del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, el cual se ha vinculado a la disfunción del centro termorregulador en el hipotálamo, lo que puede explicar el origen de los bochornos en la menopausia<sup>11, 42</sup> y la disminución de éstos al administrar estrógenos por vía exógena. Por otro lado, la Asociación Norteamericana de Menopausia (NAMS por sus siglas en inglés) sugiere la terapia estrogénica como la mejor opción de tratamiento para los síntomas vasomotores.<sup>13</sup> Así mismo, tibolona tuvo un efecto similar al de terapia estrogénica aunque no en la misma intensidad, lo cual ha sido descrito en diversos estudios,<sup>27, 43,44,45</sup> pero no podemos aseverar que el efecto de la tibolona sobre los bochornos

es menor ya que tuvimos una gran cantidad de pérdidas, lo que provocó disminución del poder estadístico.

El efecto de las tres intervenciones sobre la frecuencia e intensidad de los bochornos no mostró diferencia, lo anterior es consistente con lo reportado por la asociación Cochrane, ya que de acuerdo con sus resultados no existe diferencia entre la administración estrógenos o tibolona para este evento.<sup>28</sup>

Por otro lado, Freeman y cols. evaluaron el efecto de la intervención con placebo sobre la presencia de bochornos, sus resultados mostraron que se reducen gradualmente desde la semana 1 post administración, debido a esto, es que el efecto placebo influye al realizar los análisis estadísticos y no permite observar ningún cambio entre las intervenciones.<sup>46</sup>

Nuestros resultados mostraron un aumento en los niveles de lipoperóxidos dentro del grupo de pacientes que recibió placebo, en cambio, los grupos que recibieron estrógenos y tibolona presentaron cambios significativos después de 6 meses de tratamiento, los resultados obtenidos en el grupo de estrógenos se describieron previamente en otros estudios que han tenido como objetivo evaluar el estrés oxidativo durante la etapa postmenopáusica <sup>16,21, 30, 47, 48</sup>. Por otra parte, lo que se encontró en el grupo de tibolona fue similar a lo reportado por Vural y cols. que reportó que después de 6 meses de tratamiento los niveles de lipoperóxidos disminuían en el grupo tratado con tibolona y aumentaron en el grupo placebo, sin embargo, no se evaluó el efecto de tibolona contra el tratamiento estándar por lo que ellos sugieren que tibolona puede actuar de forma similar que las terapias de reemplazo hormonal.<sup>34</sup> En comparación, este estudio nos permite sugerir que después de 6 meses de tratamiento, la tibolona y los estrógenos actúan de la misma

forma sobre los niveles de lipoperóxidos, aunque el efecto de la terapia estrogénica es mejor que la tibolona. Una posible explicación, es que al administrar los estrógenos vía exógena el organismo recupera la acción antioxidante que estos tienen debido a su estructura, lo cual regenera el balance oxidativo,<sup>42</sup> y la tibolona no tiene exactamente las mismas propiedades químicas.

El efecto de ambas terapias tiene relevancia clínica, debido a que los niveles de lipoperóxidos disminuyen a concentraciones no dañinas, por lo que evita alteraciones en la membrana celular y la posible asociación con patologías a las cuáles el aumento de la lipoperoxidación está relacionado, como el cáncer.

Por otro lado, las concentraciones séricas de ácido úrico se incrementaron en los grupos de placebo y tibolona de nuestro estudio. El aumento de ácido úrico es controversial, ya que existen reportes que lo toman como un marcador del incremento de estrés oxidativo, al elevar la actividad de la enzima xantina oxidasa,<sup>38</sup> sin embargo, otras investigaciones le atribuyen un efecto antioxidante debido a que puede eliminar el radical hidroxilo y los lipoperóxidos, con un poder similar al de la vitamina C; además, a concentraciones y pH fisiológicos es mejor eliminador de oxígeno singlete que el ácido ascórbico, así como su reacción con otras especies reactivas derivadas del oxígeno como el peroxinitrito, el óxido nítrico y el dióxido de nitrógeno, entre otros.<sup>49</sup> Para que el ácido úrico funcione como antioxidante depende de las concentraciones de otros compuestos como ácido ascórbico, glutatión o vitamina E, ya que su disminución propicia la oxidación de ácido úrico y el aumento de EO.<sup>40, 49,50</sup>

Con relación a la actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa, ésta disminuyó en las participantes que recibieron tratamiento con tibolona, a diferencia

de las tratadas con estrógenos donde se mantuvo constante. Una posible explicación es el aumento de ácido úrico y su relación con la enzima xantina oxidasa, la cual disminuye los niveles de superóxido dismutasa.<sup>49</sup> Otra explicación es que la síntesis de las dos isoformas de SOD está regulada por estrógenos y dado que la tibolona es una hormona que emula la actividad estrogénica, es probable que no active las mismas vías.<sup>51</sup>

Dentro de los hallazgos más importantes e innovadores de este trabajo se encuentran los efectos del tratamiento estándar y tibolona, sobre la relación entre cada uno de los marcadores de EO y bochornos, así como el tiempo en el que éstos disminuyen después de la intervención.

En las participantes que recibieron estrógenos como tratamiento hubo una mejoría a los 3 y 6 meses sin importar la presencia de bochornos; este resultado fue similar al reportado por Leal y cols.<sup>33</sup> después de 4 meses de tratamiento; así mismo, disminuyó cerca del 91% de mujeres que presentaban lipoperóxidos altos y bochornos, por lo cual el efecto de los estrógenos sobre los niveles de este marcador no se vio influenciado por la presencia de bochornos.

Las pacientes con niveles bajos de antioxidantes y bochornos disminuyeron en ambos grupos de tratamiento, lo cual reportó previamente Leal y cols. en su estudio. Lo anterior puede deberse a la regeneración del balance oxidativo al administrar cualquiera de las dos terapias.<sup>33</sup>

En el grupo de mujeres que recibió tibolona, pero no presentó bochornos, se detectó una disminución significativa en los niveles de lipoperóxidos después de 6 meses de tratamiento y una disminución de las pacientes que tenían niveles bajos de AOX y bochornos, una posible explicación para esta observación es que tibolona pudiera

ser más efectivo sin la presencia de bochornos debido a que éstos aumentan la actividad metabólica, la cual puede causar un aumento en la producción de ERO, aunque no existen estudios similares que puedan sustentar nuestra explicación.

Por último en los resultados que muestran las curvas de supervivencia, se corrobora que el tratamiento más efectivo para desaparición de bochornos, estrés oxidativo y disminución de los niveles de lipoperóxidos son los estrógenos, lo anterior es consistente con lo propuesto por NAMS, la cual propone a los estrógenos como tratamiento de primera línea para los síntomas y patologías inherentes a la etapa postmenopáusicas <sup>13</sup>, sin embargo el número de pacientes no es suficiente para observar diferencias estadísticamente significativas, salvo en los niveles de lipoperóxidos. Tibolona parece tener efecto similar al de la terapia estrogénica, sin embargo, el tamaño de muestra de este estudio y el tiempo de seguimiento parece no ser suficiente para concluirlo.

## Conclusiones.

*Hipótesis: “A partir del tercer mes de administrar tibolona habrá una disminución del estrés oxidativo y la intensidad de los bochornos en mujeres posmenopáusicas, que se mantendrá hasta los 6 meses, comparándolo contra el tratamiento estándar (estrógenos 0.625 mg/d + medroxiprogesterona 5mg/d) y placebo.”*

La hoja de registro diario fue validada y resultó útil para la medición de bochornos.

El tratamiento con tibolona no mostró efecto sobre bochornos y estrés oxidativo después de 3 meses de administración; parece haber una correlación entre la efectividad del tratamiento y la presencia de bochornos.

Tibolona disminuye los niveles de lipoperóxidos, después de 6 meses de tratamiento en mujeres sin bochornos, así mismo aumenta los niveles de ácido úrico como una probable respuesta antioxidante por un mecanismo alterno.

El tratamiento con estrógenos presenta mejor efecto sobre los bochornos y los marcadores de estrés oxidativo (lipoperóxidos, antioxidantes séricos totales y superóxido dismutasa) que la tibolona y no se ve influenciado por la presencia de bochornos.

## **Perspectivas:**

Se sugiere realizar la validación del instrumento en temporada primavera-verano en las mismas pacientes, con la finalidad de detectar si el clima afecta la sensación de los bochornos y con mujeres con actividades no laborales.

Debido a la gran cantidad de pérdidas, se sugiere aumentar el tamaño de muestra para evitar perder poder estadístico y así determinar si el efecto de tibolona es de inferioridad con respecto al de los estrógenos.

Aumentar el tiempo de seguimiento con la finalidad de establecer si el efecto de tibolona y estrógenos es similar a lo largo del tiempo.

Realizar mediciones mensuales de la hoja de registro diario de bochornos para poder realizar un análisis de supervivencia con mediciones que se ajusten a los requerimientos de esta herramienta matemática.

## Referencias:

1. de Ginecología SE. obstetricia, Asociación Española para el estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de familia y Comunitaria y centro Cochrane iberoamericano. Guía Práctica Clínica Menopaus Post Menopaus Barc Mayo. 2004.
2. NAMS. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(2):1-17.
3. education X-p. La menopausia. Xplain. 2012.
4. Mayagoitia SB. The age of menopause in Mexico. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006;14(3):133-6.
5. Alvarado-García A, Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, Negrín-Pérez MC, Ríos-Castillo B, Valencia-Pérez GU, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia. *Rev Med Instit Mex Seguro Soc*. 2015;53(2).
6. Azaña MM, Goy EI. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. *Inf Terap Sistema Nal Salud*. 1999;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):402-9.
8. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr*. 2010;140(7):1380S-5S.
9. Branco CC, Sanjúan A, Vicente JJ, Bl. mel JE. Sintomatología vasomotora y terapias alternativas a la terapia hormonal de reemplazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 1999;50(2):107-11.
10. Salvador J. Climaterio y menopausia: Epidemiología y fisiopatología. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2008;54(2):71-8.
11. Aedo S, Alliende R, Matte C, Cabrera M, CAMPODONI-CO I. Fisiopatología del síndrome climatérico. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse*. 2012; 8(1): 27-35.
12. Cobin RH, Goodman NF. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Pract*. 2017; 23(7): 869-80.
13. NAMS. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):1-26.
14. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol*. 2001;19(23):4280-90.
15. Guttuso Jr T, DiGrazio WJ, Reddy SY. Review of hot flash diaries. *Maturitas*. 2012;71(3):213-6.
16. Pacheco J. Estrés oxidativo en la mujer climatérica. *Rev Per Ginecol Obstetr*. 2010;56(2):85-6.

17. Escalante-Gómez C, Quesada-Mora S, Zeledón-Sánchez F. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: Papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. *Acta Med Costarric*. 2009;51(4): 2006-2012.
18. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Diabetes y menopausia. *Rev Endocrinol Nutr*. 2004;12(2 Supl 1):S50-S6.
19. Venereo Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Militar*. 2002;31(2):126-33.
20. Martínez Sánchez G. Especies reactivas del oxígeno y balance redox, parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Rev Cubana Farm*. 2005;39(3).
21. Reyes GC, Sánchez IR, Calzada-Mendoza CC, Olivares-Corichi IM. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006;14(4):233-6.
22. Sánchez-Rodríguez MA, Osorio-Santiago E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*. 2004;29(3):81-90.
23. Sánchez-Rodríguez M, Mendoza-Núñez V. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes. México: FES Zaragoza, UNAM. 2003:15-7.
24. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica*. 2000;25(1).
25. Norma Oficial Mexicana. NOM 035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica. *Diario Oficial de la Federación*; 2003.
26. Zárate A, Hernández M, Saucedo R. Lugar de la tibolona en la terapia de reemplazo hormonal en la postmenopausia. *Acta Médica (Grupo Angeles)*. 2004;2:193-5.
27. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(11):804-14.
28. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2(1).
29. Potdar J. Non-conventional hormone therapy-Tissue-specific Tibolone-Caution. *J Midlife Health*. 2010;1(2):59.
30. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81(01):11-22.
31. Godínez-Gutiérrez SA, Marmolejo-Orozco GE, Márquez-Rodríguez E, Siordia-Vázquez JJ, Baeza-Camacho R. La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Rev Endocrinol Nutr*. 2002;10(3):121-7.
32. Bonaccorsi G, Romani A, Cremonini E, Bergamini CM, Castaldini MC, Fila E, et al. Oxidative stress and menopause-related hot flashes may be independent events. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(3):290-3.
33. Leal M, Díaz J, Serrano E, Abellán J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6):804-9.

34. Vural P, Akgül C, Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. *Ann Clin Biochem.* 2005;42(3):220-3.
35. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause.* 2012;19(3):361-7.
36. Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: indications, contraindications, and agent selection. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(6):1832-41.
37. Miquel J, Ramírez-Boscá A, Ramírez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr.* 2006;42(3):289-306.
38. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med.* 1999;131(1):7-13.
39. Puig JG, Michán AD, Jiménez ML, de Ayala CP, Mateos FA, Capitán CF, et al. Female gout: clinical spectrum and uric acid metabolism. *Arch Intern Med.* 1991;151(4):726-32.
40. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(5):R116.
41. Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas.* 1995;21(2):127-36.
42. Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS, et al. Effects of estrogen or venlafaxine on menopause related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause.* 2015;22(6):607.
43. Rymer J. The effects of tibolone. *Gynecol Endocrinol.* 1998;12(3):213-20.
44. Pinto-Almazán R, Segura-Urbe JJ, Farfán-García ED, Guerra-Araiza C. Effects of tibolone on the central nervous system: clinical and experimental approaches. *Biomed Res Int.* 2017;2017.
45. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health.* 2013;4(3):140.
46. Freeman EW, Ensrud KE, Larson JC, Guthrie KA, Carpenter JS, Joffe H, et al. Placebo improvement in pharmacologic treatment of menopausal hot flashes: time course, duration, and predictors. *Psychosom Med.* 2015;77(2):167.
47. De Aguiar R, Dickel OE, Cunha RW, Monserrat JM, Barros DM, Martínez PE. Estradiol valerate and tibolone: effects upon brain oxidative stress and blood biochemistry during aging in female rats. *Biogerontol.* 2008;9(5):285-98.
48. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Castrejón-Delgado L, Ruiz-Rodríguez AK, Mendoza-Núñez VM. Effects of hormone therapy on oxidative stress in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1388.
49. Arce DD, Pérez FC. Ácido úrico: Antioxidante o pro-oxidante? Su relación con la hipertensión arterial. *Panor Cuba Salud.* 2010;5(1):5-15.
50. Anker SD, Leyva F, Poole-Wilson PA, Kox WJ, Stevenson JC, Coats A. Relation between serum uric acid and lower limb blood flow in patients with chronic heart failure. *Heart.* 1997;78(1):39-43.

51. Unfer T, Figueiredo C, Zanchi M, Maurer L, Kemerich D, Duarte M, et al. Estrogen plus progestin increase superoxide dismutase and total antioxidant capacity in postmenopausal women. *Climacteric*. 2015;18(3):379-88.

# Anexo 1. Cuestionario Climaterio.

2017



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

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

Clave:

## Cuestionario de climaterio

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

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

GRACIAS POR SU COOPERACIÓN.

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

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

## Anexo 2. Consentimiento Informado.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Unidad de investigación en gerontología

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA

PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

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

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

Una vez que haya comprendido el estudio y desee participar, entonces se le pedirá que firme esta carta de consentimiento.

### Justificación y objetivo del estudio

La menopausia es la etapa que corresponde al último sangrado vaginal normal que ocurre durante el climaterio (cese gradual de la función ovárica), esta etapa se ve relacionada con molestias que afectan la vida diaria, como bochornos, sudoraciones, cambios del estado de ánimo, problemas de sueño y susceptibilidad a infecciones vaginales, así como alteraciones metabólicas, entre otras.

Dichos cambios son consecuencia de la disminución significativa de los estrógenos. Los estrógenos son antioxidantes para el organismo, y proporcionan protección contra enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo; esta protección se pierde durante la menopausia, incrementando el riesgo para distintas enfermedades.

Se conoce que la terapia hormonal con estrógenos mejora muchos de los síntomas de la posmenopausia, así como también puede disminuir el estrés oxidativo. La tibolona es una hormona sintética que se utiliza para la sintomatología posmenopáusica, teniendo un posible efecto antioxidante.

Por tal motivo, en este estudio se medirá la efectividad antioxidante de la tibolona comparada con estrógenos y su efecto sobre el estrés oxidativo, depresión, autoestima, ansiedad, insomnio, calidad de vida y densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas

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

## **Procedimiento**

Si usted se encuentra en la posmenopausia y desea participar, ocurrirá lo siguiente:

*A todas las mujeres, se les realizará una evaluación clínica, la cual incluye pruebas de química sanguínea, hematológicas, mediciones antropométricas, pruebas hormonales (estrógenos y FSH). Se le aplicarán unos cuestionarios respecto a su posmenopausia y sobre aspectos cotidianos de su vida diaria para ver su estado de salud.*

*Las mujeres que decidan participar se seleccionarán al azar en 3 grupos de tratamiento vía oral durante un año, al primer grupo se les asignará tibolona, al segundo se les brindará estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (MPA); ambos tratamientos son comerciales ya utilizados por las mujeres en esta etapa, y al tercer grupo se les proporcionará un placebo. Todo el tratamiento estará bajo la supervisión estricta de un ginecólogo certificado. Es importante mencionar que la decisión de a quién darle tibolona, estrógenos o placebo es al azar, ni las participantes ni los investigadores sabrán a qué grupo quedó asignada cada mujer. También, se les practicará una mastografía y un papanicolaou antes de iniciar y al finalizar el tratamiento.*

A todas las participantes se les harán tomas de muestra sanguínea y mediciones antropométricas. Las citas serán al inicio del estudio, a los 3 y 6 meses en la clínica de la FES Zaragoza. Le pediremos presentarse en ayuno mínimo de 8 horas y no máximo de 12 horas para tomar muestra de sangre de uno de sus brazos, alrededor de 20 mililitros, es decir, unas 4 cucharadas de sangre. Le pediremos contestar unos cuestionarios, en contestarlos se tardará unos 50 minutos. Le entregaremos los resultados de sus estudios de química sanguínea y biometría hemática a la semana de la toma sanguínea.

También se les pedirá que cada mes (durante los 6 meses) pasen a la clínica a recoger su tratamiento con un carnet que le será asignado.

Se realizará una densitometría ósea (DXA) para saber cómo se encuentra la densidad mineral de sus huesos. Es una prueba parecida a una radiografía, es como si le sacaran una fotocopia, se le colocará en una cama de estudios especiales. No duele ni causa molestias. La radiación que recibirá en su cuerpo es mínima, es igual a un día de sol estando en el exterior. Se realizarán en la unidad de epidemiología clínica del Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

## **Posibles molestias o riesgos**

Los procedimientos de la evaluación clínica y la medición de peso, talla, etc. no ocasionan dolor o riesgo alguno. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas, en algunas ocasiones puede causar poco dolor o se puede formar un moretón. No existe ningún riesgo agregado para su salud para las participantes con tratamiento, si por alguna circunstancia se

observa sangrado vaginal anormal o dolor y/o aparición de “bolitas” en mamas, dolor en el vientre, notificar para cita con el ginecólogo y posible suspensión del tratamiento.

### **Posibles beneficios**

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

### **Participación o retiro**

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

### **Confidencialidad**

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

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

#### **Indeminizaciones**

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

### **Contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio**

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

### **Declaración de consentimiento informado**

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

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

---

Nombre y firma de la participante.

En caso de no saber leer ni escribir,

poner huella digital

---

Nombre y firma de un familiar (testigo)

---

Nombre y firma de un testigo

---

Nombre y firma del investigador principal

**Encargado de obtener el consentimiento informado**

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

---

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Ciudad de México, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

## Anexo 3. Factores prooxidantes.

### Cuestionario de Estilos de Vida

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

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

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

**Material requerido:** Cuestionario y lápiz.

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

#### Protocolo de aplicación:

1. Para la evaluación de los estilos de vida que la persona mantiene en el presente, se considerarán los estilos adoptados durante el último año de manera ininterrumpida. Con respecto al pasado se evaluarán los estilos de vida adoptados de los 45 años a la fecha si fueron mantenidos por más de un año. En el caso de que la persona mantenga los estilos de vida desde los 45 años a la fecha se deberá anotar tanto en el apartado del pasado como del presente.
2. Los estilos de vida de menos de un año serán anotados en el apartado de observaciones.
3. Explique a la persona el objetivo y relevancia del cuestionario: *“Le haremos algunas preguntas de tipo personal sobre sus estilos de vida adoptados de los 45 años a la fecha”. “Es muy importante que responda correctamente, ya que la orientación o apoyo que se le proporcionará para mantener o mejorar su estado de salud y bienestar depende de la veracidad de las mismas”. “Esta información es confidencial”. ¿Está usted de acuerdo en responder el cuestionario?*
4. Específíquele 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

Clave:

## CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA

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

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

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

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

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

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

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

SI  NO

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

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

Número de copas o equivalente por día	<input type="checkbox"/>
Tiempo de consumo	
Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

SI NO

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

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

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

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

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

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

Número de veces por semana	
Tiempo promedio por día	

Tiempo de práctica (especifique años o meses)	
-----------------------------------------------	--

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

Si su respuesta es **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: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

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

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

# Anexo 4. Hoja de registro diario para intensidad y frecuencia de bochornos.

2017



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

Clave:

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Fecha de aplicación: \_\_\_\_\_

**Instrucciones:** Este cuestionario tiene la finalidad de establecer la frecuencia e intensidad de los bochornos (sensaciones súbitas de intenso calor que ocurre en la parte superior del cuerpo, con enrojecimiento de la cara y el cuello, pudiendo aparecer manchas rojas en el pecho, espalda y brazos). Si padece sofocos y sudoraciones nocturnas que la despiertan, considérela como muy severo. Debe hacer el registro diario durante una semana. Indique el número de bochornos que presenta durante el día y la intensidad de ellos anotando en el renglón correspondiente por día. Es posible tener bochornos de diferentes intensidades durante un día. Considere un periodo de 24 h, de 8:00 am de un día a 8:00 am del otro, como un día.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7
Número de bochornos en el día que fueron leves, moderados, severos, muy severos	___ Leves ___ Moderados ___ Severos ___ Muy severos						
Total de bochornos en el día							

Fecha de inicio: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

día mes año

Fecha de término: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

día mes año

## Hoja explicativa sobre la intensidad de bochornos.

Niveles de bochorno	Descripción	
<b>Leves</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Duración:</b> menos de 5 minutos</li> <li>• <b>Síntomas físicos:</b> calor con sentimientos de incomodidad, cara roja.</li> </ul>	
<b>Moderados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Duración:</b> hasta 15 minutos</li> <li>• <b>Síntomas físicos:</b> cabeza, cuello, orejas o el cuerpo entero se siente caliente; los músculos están tensos; algunas sudoraciones; sequedad de boca</li> <li>• <b>Síntomas emocionales:</b> irritabilidad, agitación, pérdida de energía, cansancio, sentimientos de vergüenza cuando se siente un bochorno enfrente de otros.</li> </ul>	
<b>Severos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Duración:</b> hasta 20 minutos</li> <li>• <b>Síntomas físicos:</b> calor que se pueden describir como estar quemándose; un cambio en la frecuencia cardiaca; debilidad; dolor de cabeza; severas sudoraciones; sensaciones punzantes sobre la piel; pesadez en el pecho</li> <li>• <b>Síntomas emocionales:</b> vergüenza, ansiedad, sensación de un ataque de pánico.</li> </ul>	
<b>Muy severos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Duración:</b> hasta 45 minutos</li> <li>• <b>Síntomas físicos:</b> temperatura muy elevada, sudoración continua, dificultades para respirar, debilidad, mareos, calambres en las piernas, un cambio en el ritmo cardiaco, sensación de estar enferma del estómago</li> <li>• <b>Síntomas emocionales:</b> angustia, sensación de querer escapar, dificultad para realizar las actividades</li> </ul>	