



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

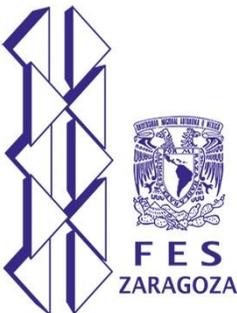
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

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

**T E S I S**  
**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**  
**QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA**  
**P R E S E N T A :**  
**PERLA VICTORIA GONZÁLEZ SANDOVAL**

**DIRECTORA: DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**  
**ASESORA: M. EN C. LIZETT CASTREJÓN DELGADO**  
**ASESORA: DRA. JUANA ROSADO PEREZ**  
**SINODAL: ANA KAREN RUIZ RODRIGUEZ**  
**SINODAL: MARIANO ZACARIAS FLORES**



CIUDAD DE MEXICO

JUNIO 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

## ***AGRADECIMIENTOS***

A la **Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez**, por ser mi directora de tesis, por permitirme formar parte de un proyecto de investigación, por todas las herramientas proporcionadas en sus clases y en los diplomados, por enseñar me con su dedicación, el amor a la investigación clínica.

A la **M. en C. Lizett Castrejón Delgado** por enriquecer mi tesis con todos sus comentarios y dudas.

A la **Dra. Juana Rosado Pérez** por ser mi asesora de tesis y decirme en más de una ocasión que mi trabajo ya estaba listo.

A la **M. en C. Ana Karen Ruiz Rodríguez** por todo el compañerismo y apoyo que tuvimos al participar en este gran proyecto de investigación.

Al **Dr. Mariano Zacarias Flores**, por estar siempre al pendiente de las dudas de las participantes del proyecto y ayudarnos a dar explicaciones claras de las terapias estrogénicas.

La lista de agradecimientos es muy grande aun, en el periodo de tiempo de este proyecto conocí a muchas personas sin las cuales esta parte de mi vida no hubiera concluido, a pesar de no estar aquí, mi agradecimiento siempre estará para ustedes con gran respeto y admiración.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

## ***DEDICATORIAS***

A Dios por permitirme llegar a este momento después de tanto tiempo.

A mis padres, Agustín y Lucía, por todo su constante amor y su confianza, por quitarse el pan de la boca con la única finalidad de que yo logre mis sueños.

*A mi hermana Gloria, sin tu apoyo nada de esto hubiera sido posible, gracias por casi llevarme de las orejas a terminar mi primaria, porque ahí fue donde comenzó toda esta aventura.*

Con gran cariño a todos mis amigos que apostaron por mí y que la universidad me permitió conocer: Belén siempre estaré en deuda contigo, desde nuestra plática en las gradas de bachilleres y por enseñarme la importancia de dar nuestra palabra; tía Pili porque lo primero que me dijo fue no tengas miedo en esta gran ciudad de México y siempre camina con seguridad en ti misma; Luis José por siempre darme tranquilidad y decirme ¡Ah eso es muy fácil!; A mi lucecita, por ser mi refugio siempre y permitirme formar parte de tu vida, a mi profesor Pierre por siempre responderme con una pregunta a mis preguntas.

Dianis, Lilia, Magdalena, Eduardo, gracias por todo el cariño.

A todos mis queridos profesores y profesoras de mi querida universidad, mi segundo hogar por 5 años, por todas las enseñanzas y todas las tareas.

*A mi pequeña familia, mi compañero de vida Jorge Ariel y mi amada Hija Quetzal.*

Éste trabajo fue desarrollado en la Unidad de Investigación en Gerontología y la clínica Multidisciplinaria de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza UNAM con el apoyo de la Dirección General del Personal Académico a través del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) con No. de registro IN222213

## Contenido

1. Resumen .....	1
2. Introducción.....	2
3.Marco Teorico .....	3
3.1 Síndrome Metabólico.....	3
3.2 Menopausia .....	4
3.2.1 Climaterio.....	5
3.2.2 Sintomatologías del climaterio.....	6
3.2.3 El bochorno como síntoma vasomotor .....	7
3.3 Terapia Hormonal .....	9
3.4 Estrés Oxidativo .....	11
3.4.1 Radicales libres .....	12
4. Planteamiento del problema .....	15
5. Hipótesis .....	16
6. Objetivos .....	17
6.1 Objetivo general:.....	17
6.2 Objetivos específicos: .....	17
7. Metodología.....	18
7.1 Material y Métodos .....	18
7.1.1 Tipo de estudio y población.....	18
7.1.2 Criterios de inclusión .....	18
7.1.3 Criterios de exclusión .....	18
7.1.4 Criterios de eliminación .....	18

7.1.5 Variables .....	18
7.1.7 Técnicas .....	21
7.1.7.1 Reclutamiento .....	21
7.1.8 Mediciones .....	22
5.1.9 Seguimiento .....	29
7.1.10 Análisis estadístico.....	31
8. Resultados .....	32
9. Discusión .....	41
10. Conclusiones .....	45
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

## 1. Resumen

**Introducción:** Se estima que la mujer mexicana pasa alrededor de 30 años en déficit hormonal, presentando y padeciendo diversos signos y síntomas cardiovasculares, osteomusculares y vasomotores; estos últimos conocidos como bochornos. Por otro lado, se ha observado que la prevalencia de síndrome metabólico (SM) aumenta con la menopausia hasta en un 60% evento que incrementa el estrés oxidativo. En la actualidad la terapia hormonal es el tratamiento más empleado para contra restar los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, se desconoce el efecto de la terapia hormonal con estrógenos sobre el bochorno y el estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas que ya presentan síndrome metabólico.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la terapia hormonal con estrógenos vía oral sobre el bochorno y estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico, durante 6 meses.

**Método:** Se llevó a cabo un estudio experimental, prolectivo, longitudinal y comparativo en 80 mujeres de 45 a 55 años postmenopáusicas con síndrome metabólico, 40 con terapia hormonal y 40 con placebo. El estrés oxidativo evaluado a través de lipoperóxidos, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, capacidad antioxidante total, brecha antioxidante (GAP) y razón SOD/GPx; Bochorno evaluado mediante la escala de calificación de menopausia (MRS por sus siglas en inglés).

**Resultados:** Se observó que la presencia de bochorno es un factor de riesgo para tener la SOD baja ( $<1.18$  U/g Hb)  $RM= 9.00$ ,  $IC_{95\%}=1.87-43.37$ ,  $p= 0.006$  y la ingesta de café (mayor a 2 tazas al día) un factor protector  $RM 0.06$   $IC_{95\%}=0.10-0.33$ ,  $p =0.001$ . La concentración de los lipoperóxidos en el grupo tratamiento disminuyen significativamente a los tres meses ( $p=0.001$ ) y a los seis meses ( $p=0.003$ ). También una disminución estadísticamente significativa en la razón SOD/GPx a los seis meses en el grupo de tratamiento ( $p=0.02$ ) y el placebo ( $p=0.046$ ).

**Conclusiones:** La terapia hormonal tiene un efecto positivo al reducir significativamente los lipoperóxidos, como marcadores de estrés oxidativo, en las mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico, con mejores resultados en las que no tienen bochornos. La acción antioxidante de los estrógenos indica ser mayor cuando las mujeres no han reportado la presencia de bochornos.

## 2. Introducción

En 2013, la esperanza de vida para la mujer era de 77.4 años, se espera que para el 2030 la esperanza de vida sea de 79.4 años. La vida de una mujer está marcada por muchos acontecimientos importantes, algunos solo por un tiempo definido-la menstruación, la reproducción-, y muchos otros sin vigencia-el climaterio-. Conocemos que cuando nacemos, nos espera una etapa de desarrollo, de madurez y otra de envejecimiento. Y es gracias a la esperanza de vida que en la actualidad se estima que la mujer pasará más de un tercio de su vida en la etapa de envejecimiento, este acompañado del climaterio.

Durante el climaterio la etapa de mayor duración es la postmenopáusica; la cual da inicio entre los 45 y 55 años (ocurrida la menopausia). Es una etapa que se caracteriza principalmente por la ausencia de estrógenos. La carencia de estos últimos trae como consecuencia muchos cambios bioquímicos-alteración en el metabolismo de lípidos y carbohidratos-, fisiológicos- problemas genitourinarios-, estructurales-distribución de masa corporal- y psicológica- alteraciones afectivas- en el organismo de la mujer. Es en esta etapa donde la prevalencia del síndrome metabólico aumenta en un 60%, siendo un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Muchos de estos cambios son debido a que los estrógenos tienen sus receptores no solo a nivel de órganos reproductores, sino que también están ubicados en diferentes órganos del cuerpo. Investigaciones han demostrado que los estrógenos no solo cumplen su función como hormonas sexuales, sino que también cumplen una función antioxidante primordial.

Todas las moléculas antioxidantes son un sistema de defensa con el cual cuenta un organismo para hacer frente al proceso de estrés oxidativo que se da inherente a nuestro metabolismo aerobio. En la postmenopausia el desarrollo del estrés oxidativo se puede ver favorecido por signos y síntomas como el bochorno, que se presenta en un 70 a 80% de mujeres en climaterio. Afortunadamente hoy en día la mujer en climaterio cuenta con la terapia hormonal que tiene como objetivo la disminución de los episodios de bochorno. A pesar de la controversia que existe en torno a esta, estudios recientes han puesto en evidencia la relación que tiene la terapia hormonal con mejorar la calidad de vida. Es debido a esto que es preciso conocer el efecto que pueda tener la terapia hormonal en el estrés oxidativo y el bochorno en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico.

### 3.Marco Teorico

#### 3.1 Síndrome Metabólico

La relación entre la obesidad y anormalidades metabólicas tal como el incremento de los lípidos, glucosa e hipertensión arterial que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo han sido conocidos y descritos por décadas. Pero fue solo hasta 1988 cuando el profesor Reaven dio el nombre de Síndrome X(1) a esta relación más tarde conocido como Síndrome de Resistencia a la Insulina y hoy en día Síndrome Metabólico (SM) por la Organización Mundial de la Salud (OMS).(2)

En la actualidad se define al SM como un trastorno común y complejo, el cual es una combinación de obesidad abdominal, dislipidemia, hipertensión y resistencia a la insulina; Asociado con hiperglucemia, elevación de triglicéridos, y proteínas de alta densidad bajas. Estos factores predisponen a los individuos, a incrementar el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedad del hígado graso, hipogonadismo, demencia vascular y depresión.(3)

Hoy en día no existe un criterio único para definir el SM con el objetivo de identificar a individuos que presenten el síndrome y estimar su prevalencia en la población. Desde la aparición de la primera definición oficial, elaborada por el Grupo de Trabajo de la OMS en 1998, han surgido diferentes propuestas, como la del *The Third Report National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III), la del *European Group for the Study of Insulin Resistance*, y más recientemente, la de la *International Diabetes Federation* (IDF). El criterio más utilizado es el propuesto por el NCEP-ATP III, que considera la presencia de al menos 3 elementos para el diagnóstico (Cuadro 1)(4) (5)

Cuadro 1. Identificación clínica del síndrome metabólico propuesta por el NCEP-ATPIII

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Definición</b>
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 102 cm (40 in) en hombres y > 88 cm (35 in) en mujeres
Triglicéridos altos	= 150 mg/dL o = 1,7 mmol/L
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL o < 1,03 mmol/L en hombres y < 50 mg/dL o < 1,4 mmol/L en mujeres
Hipertensión arterial	=130mmHg/=85 mmHg
Hiperglucemia en ayunas	=110mg/dL o 6,1 mmol/L

La prevalencia de SM se incrementa con la menopausia hasta en un 60%, etapa en la que aumentan también los factores de riesgo cardiovascular, no solo por la edad sino por los cambios metabólicos que modifican la composición corporal, alteran el metabolismo de lípidos y la función del endotelio como consecuencia del déficit estrogénico. Se asocia con el aumento de la grasa central abdominal, la alteración del perfil lipídico, aterogénesis y la resistencia a la insulina.(6)(7)(8)(9) Tan solo en el 2012 las enfermedades del corazón (se excluye paro cardíaco), ocupan el primer lugar de causa de muerte en mujeres en la República Mexicana. (10)

### 3.2 Menopausia

La menopausia natural es definida por la OMS como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular de los ovarios, cuando han transcurrido 12 meses sin ningún sangrado durante ese lapso caracterizada por un déficit estrogénico(11); sin causa patológica ovárica o psicológica agregada, que se produce en un rango de los 41 de 51 años. Definición que utilizan el IMS y CAMS, la NAMS, por su parte agrega que puede ser debido a que ambos ovarios están dañados o han sido removidos quirúrgicamente. En tanto la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio (AMEC) la define como una parte natural del proceso de envejecimiento debido a la disminución en la producción de los estrógenos que se acompaña de la pérdida de la capacidad reproductiva. Es en un 45% espontánea y en un 48% quirúrgica; el 16% de las mujeres tienen menopausia prematura (40-44 años) y el 2% tienen falla ovárica prematura (antes de los 40 años). (12)

### **3.2.1 Climaterio**

Se define como el periodo de la vida de la mujer que se extiende desde 2-8 años antes de la fecha de la menopausia hasta 2-6 años después de la última menstruación. (13) Es una etapa inmersa en el proceso de envejecimiento. (14) Los términos menopausia y climaterio, son a menudo utilizados indistintamente, aunque tienen un significado diferente tal como se ha mencionado anteriormente.

El climaterio se refiere al estado de transición de la etapa reproductiva a la no reproductiva está formado por tres etapas:

- a. Perimenopausia incluye las manifestaciones endocrinológicas, biológicas o clínicas, indicativas de que se aproxima la menopausia y como mínimo hasta el primer año que sigue a ésta. Señala la transición hacia la menopausia por el inicio de periodos variables. En su etapa temprana, en mujeres con ciclos regulares, los periodos pueden tener variaciones de 7 días. Se caracteriza por una disminución gradual en la producción de progesterona, concomitante con diversas fluctuaciones en estradiol. (14)

En la perimenopausia, las mujeres todavía tienen períodos menstruales mensuales a pesar de la fluctuación de estradiol y cambios abruptos en proporciones hormonales. También hay resistencia ovárica hipotalámica-pituitaria para el ciclo de retroalimentación. Puede haber ciclos ovulatorios y ciclos anovulatorios. (15)

- b. Menopausia es la etapa, que marca el cese (espontáneo o artificial) de la función normal y cíclica del ovario. Se le determina cuando se observa el cese de las menstruaciones por un lapso de un año, debido a la pérdida de la actividad ovárica. Esta correlaciona con la disminución de la secreción de estrógenos, por pérdida de la función folicular. El momento de su presentación está determinado genéticamente y ocurre, en promedio, a los 51 años, no se relaciona con la raza ni el estado de nutrición; sin embargo, ocurre antes en la mujer nulípara, fumadora, que habita en zonas de mayor altitud y en aquellas que han sido sometidas a histerectomía. (12) Sin embargo, los ovarios continúan produciendo hormonas. La producción suprarrenal y de los adipocitos de hormonas sexuales se vuelve más prominente. (15)
- c. Postmenopausia es el periodo que se inicia un año luego de la menopausia, en el cual la concentración de estrógenos totales es indetectable o nula y se acompaña de un incremento de los trastornos médicos relacionados a la edad -osteoporosis y enfermedades cardiovasculares-. (16) Los cambios hormonales están representados por la FSH y LH

elevados, y concentraciones de estradiol muy bajas y en ocasiones indetectables, aquí se establece toda la sintomatología del climaterio de forma intensa.(11)

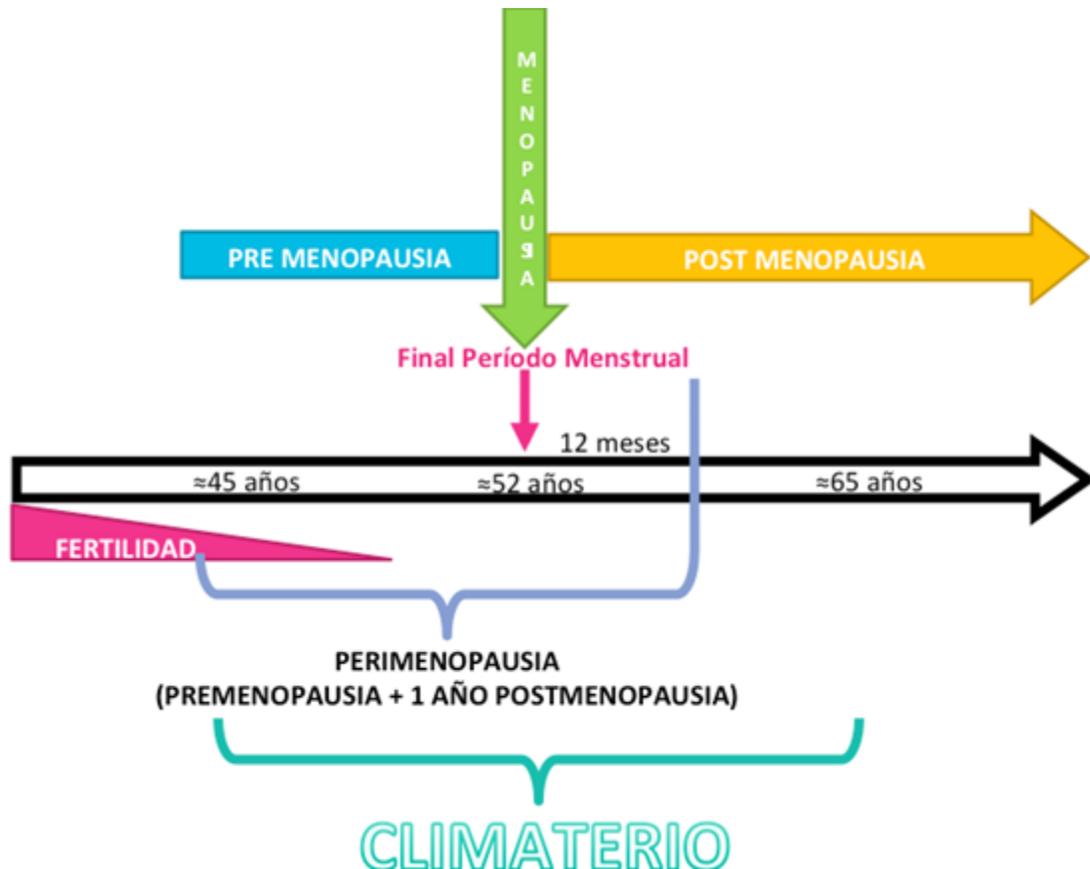


Fig. 1. Etapas del climaterio

### 3.2.2 Sintomatologías del climaterio

Debido a los avances tecnológicos que se han dado en las últimas décadas el aumento de la esperanza de vida para la mujer mexicana a llegado a 75 años, esto hace que la mujer pase un tercio de su vida (25 a 30 años) en climaterio. (10) Como se ha señalado, éste tiene periodos que se caracterizan por el déficit de estrógenos, producto de la falla ovárica, la cual genera a corto plazo signos y síntomas a nivel vasomotor, neuropsiquiátrico, genitourinario, cardiovascular y osteomuscular. Y a largo plazo, condiciona osteoporosis y enfermedad cardiovascular. Todos ellos causan incremento de la morbimortalidad, lo cual muchas veces se acompaña de un costo familiar, social y de salud pública elevado.(17)

De los signos y síntomas se pueden señalar a los:

- a) Vasomotores: bochorno y sudoración, son los síntomas más clásicos de la deficiencia de estrógenos; 70 a 80% de las pacientes en el climaterio sufren de bochornos; suelen hacerse mucho más intensos cerca de la menopausia, cuando los niveles de estrógenos decrecen rápidamente. Después de la menopausia quirúrgica, los episodios suelen ser más frecuentes e intensos. (18)
- b) Genitourinarios: hemorragia anormal, alteración menstrual, sangrado posmenopáusico, sequedad vaginal, dispareunia, molestias urinarias, distopia genital, infertilidad, Más de 50% de las mujeres durante el climaterio tiene alteraciones menstruales (polimenorrea, hipomenorrea, hipermenorrea, oligomenorrea). La hemorragia puede llegar a ser irregular, intensa o prolongada, de especial importancia, es el sangrado posmenopáusico, en el cual siempre debe descartarse patología endometrial, sobre todo cáncer de endometrio para el tratamiento adecuado.(18)
- c) Cardiovasculares: palpitaciones, dolor precordial, disnea y enfermedad coronaria, al caer los niveles de estrógenos, se incrementan los niveles de lipoproteínas de baja densidad y disminuyen los niveles de lipoproteínas de alta densidad, esto favorece la formación de las placas de ateroma y la progresión de la aterosclerosis coronaria; con ello las enfermedades cardiovasculares se incrementan en forma sustancial.(18)
- d) Osteomuscular: dolor osteomuscular, lumbalgia, osteopenia, osteoporosis; y agotamiento muscular. Sin embargo, su relación no está claramente explicada. Lo que sí es claro es que antes de la menopausia la tasa de pérdida del tejido óseo total por año es menor al 1%; sin embargo, después de ella, esta tasa se incrementa hasta 5% por año.(18)
- e) Neuropsiquiátrico: Cefalea, depresión, insomnio, alteración de conciencia, alteración de memoria, vértigo, ansiedad, irritabilidad, disminución de la libido. Si bien, se reconoce que todos los cambios relacionados a la falla ovárica primaria van a ser producto de procesos naturales, esto afecta mucho a las mujeres, ya que algunas lo relacionan con pérdida de su juventud, de su feminidad, contribuyendo a causar ansiedad e incertidumbre.(18)

### **3.2.3 El bochorno como síntoma vasomotor**

Es un evento con características que se pueden medir objetivamente a pesar de considerar la variabilidad individual. antes de su inicio, muchas mujeres sienten un rubor, éste generalmente

## MARCO TEORICO

comienza con un flujo repentino de sudor, aumento en la frecuencia cardiaca y el flujo de sangre periférica. la temperatura de la piel aumenta a medida que la sangre fluye a ésta. La evaporación del sudor de áreas tales como la frente y el pecho conllevan en una caída en la temperatura de dichas áreas de la piel. A ello se debe que el bochorno es a veces seguido de una sensación de frío. Una ola de sensación de calor se extiende sobre el cuerpo, particularmente en la parte superior de este. No se sabe por qué algunas mujeres sudan profusamente, mientras que otras no lo hacen, en algunas su piel se enrojece visiblemente, otras sienten un marcado aumento en su frecuencia cardíaca. Sin embargo, la combinación de las respuestas sugiere que un bochorno implica una acción coordinada del sistema termorregulador resultante de una perturbación de la función normal de este. (19)

Los cambios cardiovasculares y termorreguladores que acompañan a un bochorno están documentados. Un bochorno aislado suele durar de 1 a 5 minutos en los que se produce un aumento de la temperatura de la piel debido a la vasodilatación periférica. La sudoración que afecta a un 90% de mujeres, comienza por la cabeza y se corresponde con un aumento de la conductancia de la piel. Durante un bochorno se ha demostrado un aumento de la presión arterial, tanto durante la vigilia como durante el sueño. Asimismo, se produce un aumento de la frecuencia cardiaca de 10 a 15 latidos por minuto, alcanzando su máxima frecuencia a los tres minutos de iniciado el bochorno. También se acompaña de palpitaciones, ansiedad, e irritabilidad. A partir de 5-10 minutos del comienzo de un sofoco la temperatura decrece debido a la sudoración. Esta pérdida de calor si es muy acusada puede dar lugar a tiritonas. En cualquier caso, la temperatura de la piel vuelve a la normalidad en 30 minuto.(20)(21)

Estudios recientes de la duración de los bochornos, indican que las mujeres pueden esperar que continúen, en promedio, durante casi 5 años después del último periodo menstrual, mientras que más de un tercio de las mujeres que sufren de bochornos moderados a severos continuarán por más de 10 años después de la última fecha de menstruación. En un meta-análisis realizado en el 2008 casi la mitad de las mujeres reportaron bochornos 4 años después de la menopausia, y el 10% reportó síntomas 10 años después del último periodo menstrual. (22)En un estudio transversal realizado en América latina en el 2011 con más de 8000 mujeres en climaterio, indico que más del 60% de pacientes en postmenopausia reportaron padecer bochornos 12 años después de su última menstruación(22),la prevalencia de los bochornos fue alta, persistiendo en la fase postmenopáusica, Hay varios factores de riesgo que se han asociado con una mayor probabilidad

de padecer los bochornos; uno de ellos las bajas concentraciones de estrógenos. El uso de terapia hormonal se relaciona con un menor riesgo de bochornos. (23)(24)

Los bochornos constituyen el síntoma más característico de la menopausia. Alcanza su mayor intensidad en los dos primeros años disminuyendo con el paso del tiempo. Su frecuencia e intensidad son muy variables dependiendo de múltiples factores como son la raza, la obesidad, factores socioculturales, tabaquismo, actividad física, pero el más importante es la extirpación quirúrgica de los ovarios, lo que conlleva un descenso brusco de producción esteroidea. Los estrógenos juegan sin duda un papel en el desarrollo de los sofocos, aunque parecen más relevante las fluctuaciones de sus niveles que el hipoestrogenismo. (25) Esta hipótesis se avala con la referencia del síndrome de Turner que no tiene sofocaciones excepto si se administran estrógenos y al disminuir la dosis o retirarlos. Independientemente del valor etiopatogénico de los estrógenos Freedman ha enfatizado en los cambios en los neurotransmisores como coadyuvante en el origen de los bochornos. Para algunas mujeres un bochorno no significa una sensación ocasional y transitoria de calidez; otras experimentan olas de calor, sudores, y un aumento del ritmo cardíaco repetidas veces durante el día, o varias veces a la semana, mientras que otras se quejan de que los síntomas se producen cada hora. Durante la noche, el sueño puede ser interrumpido varias veces, resultando en la fatiga y la irritabilidad. Los bochornos frecuentes pueden ser incapacitantes, con consecuencias sociales, psicológicas y económicas concomitantes.(21)

### **3.3 Terapia Hormonal**

La razón principal para tratar los síntomas de las fluctuaciones de los niveles de estrógenos previos a la menopausia es proporcionar alivio de los síntomas vasomotores, reducir el riesgo de un embarazo no deseado, evitar la irregularidad de los ciclos menstruales, y preservar el hueso. (26) La Terapia Hormonal es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores asociados a la menopausia (bochornos) así como sus otras repercusiones (disminución de la calidad del sueño, irritabilidad y disminución de la calidad de vida). El uso de la terapia hormonal debe ser consistente con los objetivos del tratamiento, así como el riesgo/beneficio en cada mujer. El índice riesgo/beneficio, cambia continuamente de acuerdo a la edad y los síntomas relacionados a la menopausia (bochornos, sudoraciones nocturnas, alteraciones del sueño, atrofia vaginal, y

disminución de la libido), cada uno de los cuales puede tener un efecto adverso sobre la calidad de vida.(27)

En los últimos años, la terapia hormonal, como tratamiento de los síntomas climatéricos, ha tenido un gran auge. Además de sus efectos sobre los síntomas climatéricos, la terapia con estrógenos exógenos se ha mostrado beneficiosa en algunas patologías como la osteoporosis. (28) Los posibles efectos cardio protectores de la terapia de estrógenos todavía no están bien definidos (29) inclusive los últimos estudios no han logrado evidenciar este efecto y, esta controversia de los efectos cardio protectores de los estrógenos ha impulsado recientemente estudios sobre los efectos anti oxidativos de los estrógenos como un posible mecanismo preventivo de enfermedades cardiovasculares(30)

El riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) aumenta dramáticamente en las mujeres postmenopáusicas, en comparación con las mujeres premenopáusicas. Los estrógenos ayudan a proteger a las mujeres contra las enfermedades cardiovasculares durante la edad fértil, y después de la menopausia la ECV se puede prevenir o al menos se reduce por la terapia de estrógenos. Se ha demostrado que la terapia de estrógenos puede reducir muchos factores de riesgo, mejorar el perfil de lípidos y metabolismo de la glucosa. (31)

Recientemente, se ha mostrado que los estrógenos modulan los procesos oxidativos y anti-oxidativos, logrando una disminución en la producción de radicales libres, un aumento en la expresión de enzimas anti-oxidativas y, a la vez, participando como una molécula antioxidante en sí. Es muy llamativo que luego de la menopausia, cuando bajan los niveles de estrógenos en la mujer, la incidencia de muchas enfermedades asociadas a posibles causas oxidativas, aumenta notablemente. Más importante, se ha sugerido que la terapia hormonal con estrógenos en modelos animales postmenopáusicas (monas), podría restablecer el equilibrio oxidativo / anti-oxidativo, y así prevenir o retrasar la aparición de algunas enfermedades como las cardiovasculares. (31) Estudios demuestran la importancia de los estrógenos en la terapia hormonal al mejorar la calidad de vida y disminuir el estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas.(32)

Las contraindicaciones de la terapia hormonal son comunes a todas las modalidades de ella. No se recomienda prescribirla a mujeres que tengan o hayan tenido trombosis venosas profundas, cualquier tipo de trombosis arterial, cáncer mamario u otros cánceres hormono-dependientes, en presencia de sangrados endometriales de causa no conocida y de enfermedades hepáticas con insuficiencia moderada o severa. Con base en estudios tampoco se recomienda iniciar la terapia

hormonal en mujeres que tengan 10 o más años de haber tenido su última menstruación, ni en las mayores de 65 años, ya que es en estos subgrupos donde se observó que la terapia hormonal aumenta el riesgo de eventos adversos graves como las trombosis venosas profundas, y más rara vez los eventos arteriales cerebrales y/o coronarios. En mujeres más jóvenes y/o con menos tiempo de amenorrea la frecuencia de dichos problemas no aumenta. De hecho, en algunas poblaciones la terapia hormonal tiene un efecto cardioprotector.(28)

### 3.4 Estrés Oxidativo

El oxígeno es indispensable para la vida, fue descubierto independientemente por el boticario sueco Karl W. Scheele, en 1772, y por el químico Inglés Joseph Priestley, en 1774. Antoine Lavoisier, un químico que se correspondía con Priestley, se da cuenta de los efectos perjudiciales de la inhalación de oxígeno. 100 años después de Lavoisier, la toxicidad de oxígeno se estableció experimentalmente por Paul Bert (1878) y J. Lorain Smith (1899). Sin embargo, los mecanismos de los efectos tóxicos del oxígeno permanecieron desconocidos otros 50 años hasta que Rebecca Gerschman (1954) y sus colegas postularon que los radicales de oxígeno estaban implicados en los efectos de la toxicidad del oxígeno y que compartían características comunes con los de la radiación ionizante, y encontró que la radiación y la toxicidad de oxígeno son sinérgicos. Hace aproximadamente 60 años, Denham Harman tomó las ideas desarrolladas por Gershman y propone que el daño acumulativo causado por los radicales libres es la última causa del envejecimiento (1956). (33)

El oxígeno ( $O_2$ ) contenido en el aire que normalmente respiramos es fundamental para la vida, pero muchas reacciones en las que participa el  $O_2$  generan radicales libres (RL). El oxígeno es un elemento que puede ser dañino a largo plazo, pero necesaria para el metabolismo de organismos aerobios como los humanos, en respuesta el organismo dispone de sistemas antioxidantes que contrarrestan la generación de RL, con lo cual se mantiene un equilibrio homeostático; Sin embargo, existen factores pro-oxidantes que aumentan la generación de RL, propiciando un desequilibrio a favor de estos últimos, a ese desequilibrio se le denomina estrés oxidativo (EO) (33) (34)

### 3.4.1 Radicales libres

A éstos se les define como son moléculas o fragmentos moleculares con uno o dos electrones desapareados. Un electrón desapareado incrementa la reactividad química de un átomo o molécula y busca complementar su último orbital; es por ello que los radicales libres tienen una vida media muy corta (millonésimas de segundos) y son altamente reactivos con otras moléculas, convirtiéndose en moléculas reactivas y oxidantes, al producirse en el interior de las células estos reaccionan con carbohidratos, proteínas y lípidos entre otros. Esto provoca oxidación celular, siendo una causa posible de daños degenerativos.(31)(35) A pesar de esto los radicales libres tienen un papel muy importante en la homeostasis del organismo, así como en procesos fisiológicos.(36) El daño oxidativo a la célula y por consecuencia a órganos y tejidos se genera cuando no ocurre una adecuada protección contra los RL que se generan por el metabolismo aeróbico indispensable para la vida . (37)(38)

Las especies reactivas son también una parte inherente del metabolismo aerobio incluyen a las de oxígeno (ERO), las especies reactivas de hierro (ERH), las especies reactivas de cobre (ERC), así como a las especies reactivas de nitrógeno (ERN).Las especies reactivas se forman como productos del metabolismo de los radicales libres, y aunque no todas son radicales libres, son moléculas oxidantes que se transforman fácilmente en radicales libres lo que les confiere la característica de ser compuestos muy dañinos para las células. Estas especies reactivas dañan tanto al ácido desoxirribonucleico (ADN), como a las proteínas transportadoras. Las ERC a través de proteínas detectoras específicas de oxidación, pueden alterar la expresión genética; asimismo causan daño en las enzimas reparadoras y las polimerasas y dejan pasar una mayor cantidad de errores. Aunado a esto los productos finales de la lipoperoxidación provocan daño a las proteínas y al ADN. El radical hidroxilo ataca las bases del ADN, este daño se suma al de los productos derivados del radical óxido nítrico ( $\bullet\text{NO}$ ), ácido nitroso ( $\text{HNO}_2$ ) y peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) los cuales provocan nitración y desaminación (en adenina, guanina y citosina), lo que ocasiona alteraciones en la codificación y transcripción del material genético .(39)(40)

El cuerpo humano mantiene un balance de óxido-reducción, preservando el equilibrio entre la producción de pro-oxidantes que se generan como resultado del metabolismo celular y los sistemas de defensa antioxidantes. La pérdida en este balance de óxido-reducción lleva a un estado de estrés oxidativo. (41)

## MARCO TEORICO

El estrés oxidativo es un estado que se caracteriza por un aumento en los niveles de radicales libres y especies reactivas, que no alcanza a ser compensado por los sistemas de protección antioxidantes causando daño y muerte celular. Las ERO incluyen, entre otras, el anión superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), los radicales hidroxilos ( $\cdot OH$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ); y las ERN incluyen el óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ), dióxido de nitrógeno ( $NO_2^{\cdot}$ ) y el peroxinitrito ( $OONO^{\cdot}$ ), entre otras moléculas. El daño a los tejidos causado por estrés oxidativo se ha relacionado con diversos fenómenos biológicos, incluyendo envejecimiento, carcinogénesis, aterosclerosis, neurodegeneración, etcétera. (42)

Los antioxidantes son moléculas que cuando están presentes en concentraciones más bajas respecto a las de un sustrato oxidable, retrasan o inhiben la oxidación de este sustrato; entre ellos podemos mencionar los sistemas antioxidantes enzimáticos, que incluyen a la catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y los sistemas no enzimáticos como las vitaminas A, C y E, flavonoides, carotenoides y algunos metabolitos de bajo peso molecular como el glutatión en su forma reducida (GSH). El estrés oxidativo puede dañar a lípidos, proteínas y los ácidos nucleicos, alterando las funciones de estas moléculas. El cerebro posee un elevado metabolismo oxidativo y un alto contenido de moléculas susceptibles de ser dañadas por especies reactivas, aunado a una baja capacidad antioxidante comparada con otros tejidos; por tanto, las especies de oxígeno y nitrógeno reactivas producidas en cantidades abundantes en el cerebro, lo hacen más susceptible al daño oxidativo. El estrés oxidativo ha mostrado ser uno de los factores que predisponen para la neurodegeneración. (41)

Los estrógenos han demostrado *in vitro* ser antioxidantes, ya que poseen un anillo fenol, el cual puede actuar como un barredor de radicales libres y, a la vez, le permite donar un átomo  $H^+$ . Se ha evidenciado que el estradiol es igual de efectivo que la vitamina E, en prevenir la oxidación de LDL, e igual o más efectivo que las enzimas superóxido dismutasas y catalasas. De aquí que los estrógenos no solo participan como antioxidantes, sino que también pueden modificar los niveles y capacidades de los mecanismos oxidativos y antioxidativos del cuerpo. Dado el hecho de que en la menopausia hay un cambio en el balance oxidativo/antioxidativo, y que se ha demostrado que los estrógenos pueden actuar como antioxidantes *in vitro*, algunos autores han estudiado el impacto que la terapia hormonal podría tener en el balance oxidativo/antioxidativo de la mujer postmenopáusicas. (40)(41)

## MARCO TEORICO

Estudios recientes sugieren que los síntomas del climaterio en la etapa de postmenopausia son factores pro oxidantes, ya que al medir marcadores de estrés oxidativo en plasma de pacientes normales, y pacientes postmenopáusicas éstas resultaron con niveles de marcadores de EO mas elevados.(40)

La etapa de postmenopausia implica en un gran porcentaje de pacientes la presencia de al menos un factor pro oxidante, dentro de estos los bochornos.(43) En un estudio prospectivo se demostró que la presencia de bochornos está asociado a un desequilibrio del estado redox del plasma por procesos oxidativos que definen al EO. Dado que el EO está asociado como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, la TH ha demostrado la posibilidad de proteger a mujeres con bochornos al influir en el estado redox. Lo cual sugiere un efecto potencial de protección para el EO en pacientes postmenopáusicas que presentan factores pro oxidantes como los bochornos.(43)

## **4. Planteamiento del problema**

La edad de la presentación de la menopausia ocurre aproximadamente entre los 41 y 51 años , los efectos negativos de la falta de hormonas sexuales como los estrógenos afectan la calidad de vida de la mujer. El aumento de la esperanza de vida en las mujeres mexicanas se sitúa en los 75 años, por lo que la mujer pasa de 25 a 30 años o más en déficit hormonal, presentando y padeciendo los signos y síntomas (vasomotor, neuropsiquiátrico, genitourinario, cardiovascular y osteomuscular) característicos del climaterio.

Por otro lado, se ha observado que la prevalencia de síndrome metabólico (SM) se incrementa con la menopausia hasta en un 60%. El SM es un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, así como, la disminución de la concentración de estrógenos, factor de riesgo para el desarrollo de estrés oxidativo, ya que los estrógenos son moléculas antioxidantes. De ahí que en la mujer climaterica coexisten diferentes eventos que incrementan el estrés oxidativo, como son la presencia de SM y la sintomatología vasomotora, también llamados bochornos.

En la actualidad la terapia hormonal es el tratamiento más empleado para contra restar los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas, de aquí que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto de la terapia hormonal con estrógenos sobre el bochorno y el estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico?

### **5. Hipótesis**

Si los bochornos y el síndrome metabólico presente en las mujeres postmenopáusicas ocasionan la elevación de marcadores de estrés oxidativo, y estas son sometidas a terapia hormonal de estrógenos; entonces, partiendo de la actividad hormonal y antioxidante de los estrógenos, disminuirán los marcadores de estrés oxidativo y el bochorno.

## **6. Objetivos**

### **6.1 Objetivo general:**

Evaluar el efecto de la terapia hormonal con estrógenos vía oral sobre el bochorno y estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico, durante 6 meses.

### **6.2 Objetivos específicos:**

- Evaluar los marcadores de estrés oxidativo; lipoperóxidos plasmáticos, actividad de enzimas antioxidantes SOD, GPx y AT, razón SOD/GPx y brecha antioxidante (GAP) y el bochorno en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico.
- Determinar si hay asociación en la presencia de bochornos con el nivel de estrés oxidativo y factores pro-oxidantes en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico.
- Determinar el efecto de la terapia hormonal sobre los bochornos.

## 7. Metodología

### 7.1 Material y Métodos

#### 7.1.1 Tipo de estudio y población

Se llevó a cabo un estudio experimental, prolectivo, longitudinal y comparativo en 80 mujeres de 45 a 55 años postmenopáusicas con síndrome metabólico, 40 postmenopáusicas con terapia hormonal y 40 postmenopáusicas con placebo.

#### 7.1.2 Criterios de inclusión

- Mujer postmenopáusica de 45 a 55 años, con residencia en la ciudad de México.
- Consentimiento informado, firmado.
- Con estudio citológico vaginal normal (hasta negativo II) y mastografía normal.
- Con diagnóstico de síndrome metabólico, de acuerdo a los criterios del NCPE ATP III.
- Sin ingesta de suplementos antioxidantes.

#### 7.1.3 Criterios de exclusión

- Mujer tomando previamente una terapia hormonal.
- Que no deseen participar en el proyecto.
- Hipersensibilidad conocida a los estrógenos o progestágeno.
- Antecedentes de enfermedad trombótica.
- Con antecedentes de cáncer de mama.
- Con endometriosis.
- Con enfermedades crónico-degenerativas no controladas.

#### 7.1.4 Criterios de eliminación

- No acudir a toma de muestra o a recoger su tratamiento.
- Presentar algún efecto adverso no deseado.
- Abandonar el estudio por cualquier causa.

#### 7.1.5 Variables

Independientes:

- Tratamiento (Terapia hormonal y placebo).

Dependientes:

- Estrés oxidativo: Evaluado a través de: lipoperóxidos, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, capacidad antioxidante total, brecha antioxidante (GAP) y razón SOD/GPx.
- Bochorno: Evaluado mediante la escala de calificación de menopausia (MRS por sus siglas en inglés).

7.1.6 Operacionalización de variables

<b>Variable Independiente</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categorías</b>
Terapia	Tratamiento asignado aleatoriamente a las participantes	Cualitativa nominal	Estrógenos Placebo
<b>Variable Dependiente</b>	<b>Definición</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categorías</b>
Bochorno	Sensación súbita de intenso calor que ocurre de forma típica en la parte superior del cuerpo. Se enrojece la cara y el cuello, y pueden aparecer manchas rojas en el pecho, espalda, y brazos. Generalmente, van seguidas de fuerte sudoración y frío estremeciéndose. Pueden ser leves o severos, ocurren en el día o en la noche. Duran entre 30 segundos y 5 minutos.(43)	Cualitativa nominal	0. Ausencia (0-1 puntos sin bochorno) 1. Presencia (2-4 puntos con bochorno)
		Cualitativa ordinal	Grado de severidad 0. Ninguno 1. Poco severo 2. Moderado 3. Severo 4. Muy severo
Estrés oxidativo	Desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de especies reactivas y radicales libres que provocan	Cuantitativa continua Lipoperóxidos SOD GPx AT GAP	μmol/L U/ gHb U/ gHb μmol/L μmol/L

## METODOLOGÍA

	daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes.(13)(44)	SOD/GPx	
		Cualitativa ordinal	Sin EOx EOx leve EOx moderado EOx severo.
		Cualitativa nominal	Para daño
		Lipoperóxidos	Lipoperóxidos $\geq 0.320$ $\mu\text{mol/L}$
		SOD	SOD $\leq 1.20$ U/ gHb
		GPx	GPx $\leq 50.1$ U/ gHb
		AT	AT $\leq 1030$ $\mu\text{mol/L}$
		GAP	GAP $\leq 696$ $\mu\text{mol/L}$
		SOD/GPx	SOD/GPx $\geq 0.023$
		Cualitativa ordinal	Puntos obtenidos en la sumatoria de los riesgos de LPO, SOD, GPx, AT, GAP y SOD/GPx. (0 – 2 sin EO, 3 – 6 con EO).
Factores prooxidantes	Aspectos del estilo de vida que provocan estrés oxidativo: tabaquismo, ingesta de café y bebidas alcohólicas, sedentarismo e insomnio.	Cualitativa nominal	- Tabaquismo, positivo cuando se fuman más de 2 cigarros por día. - Ingesta de alcohol, positivo cuando se ingieren más de 2 copas por día. - Ingesta de café, positivo cuando se ingieren más de dos tazas por día. - Sedentarismo, positivo cuando la actividad física es menor a 30 minutos por día. - Insomnio, positivo cuando las horas de sueño son menos de 6 por día.

### 7.1.7 Técnicas

#### 7.1.7.1 Reclutamiento

Se llevó a cabo una plática informativa del tema de la menopausia, impartida por un ginecólogo experto en el área y tema, dentro de las instalaciones de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza donde se invitó por medio de volantes y carteles a mujeres de 45 a 55 años a escuchar y preguntar dudas relacionadas con la menopausia y la terapia hormonal para posteriormente dar a conocer el proyecto de investigación en el cual podrían participar si ellas así lo decidieran cumpliendo con los criterios de inclusión y firmaron el consentimiento informado (Anexo 1)

A cada interesada en participar se le solicitó llenar el cuestionario de climaterio (Anexo 2), se le realizó una antropometría (peso, talla, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera y presión arterial), biometría hemática y química sanguínea de 6 elementos (glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL colesterol, albúmina y ácido úrico).

#### 7.1.7.2 Selección

Se verificó que cada participante aceptada fuera una mujer postmenopáusica de 45 a 55 años de edad dato verificado en su hoja de climaterio, con residencia en la Ciudad de México, con consentimiento informado debidamente firmado, con estudio citológico vaginal normal (hasta negativo II) y mastografía normal, con diagnóstico de síndrome metabólico basado en los datos obtenidos de la antropometría, química sanguínea y de acuerdo a los criterios del NCPE ATP III y sin ingesta de suplementos antioxidantes.

Se seleccionaron las participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y se conformaron aleatoriamente dos grupos:

Grupo con tratamiento: se les dio tratamiento vía oral de 0.625mg de estrógenos conjugados y 5mg MPA (durante los 10 últimos días de cada mes).

Grupo placebo: se les administró un placebo vía oral con las mismas indicaciones que el tratamiento.

### 7.1.8 Mediciones

#### *7.1.8.1 Medición antropométrica.*

Se obtuvo una medición basal, a los 3 y a los 6 meses de las medidas antropométricas de las participantes que incluyeron peso en kg, estatura en metros con centímetros, índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), circunferencia de cintura y cadera en cm y tensión arterial sistólica y diastólica.

#### *7.1.8.2 Medición hematológicas y bioquímica.*

Se obtuvieron muestras de sangre al inicio del estudio, a los 3 y a los 6 meses, entre las 8 am y 9 am con ayuno de 8 horas. A cada paciente se le tomaron tres muestras, cada una en un tubo diferente, el primero contenía EDTA, el segundo heparina y el tercero no contenía ningún anticoagulante. La muestra contenida en el tubo con EDTA, se empleó para realizar una biometría hemática empleando el equipo automatizado Sysmex KX-21N. La muestra del tubo sin anticoagulante fue centrifugada a 300rpm / 10min para con el suero realizar una química sanguínea y se obtuvieron los datos de los analitos, glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, albumina, y HDL-colesterol, para ello se empleó el estuche comercial (Randox Laboratories, Ltd) en un equipo automatizado Selectra Junior.

#### *7.1.8.3 Medición de marcadores de estrés oxidativo.*

A las muestras de sangre contenidas en los tubos con heparina como anticoagulante se les sometió a centrifugado a 3000 rpm / 5 min, se obtuvo plasma heparinizado para la medición de lipoperóxidos y antioxidantes totales; y sangre total para la cuantificación de la actividad de las enzimas SOD y GPx.

##### **7.1.8.3.1 Lipoperóxidos plasmáticos**

Fundamento: Una molécula de MDA reacciona con dos moléculas de TBA con la producción de un pigmento rosa con un máximo de absorción de 532-535 nm.

Procedimiento: El método utilizado se basa en el análisis realizado por Jentsch(45) en 1996 en relación al malondialdehído en fluidos corporales humanos. Se recolectó sangre total en tubos con heparina como anticoagulante, centrifugadas inmediatamente por 10 minutos a 3000 rpm para obtener el plasma al cual se le adicionaron 10  $\mu\text{L}$  de BHT 2mM por cada mL de plasma, para evitar la auto-oxidación de las muestras durante el proceso.

## METODOLOGÍA

Para la cuantificación, se colocaron 400  $\mu\text{L}$  de plasma heparinizado con 50  $\mu\text{L}$  de BHT (12.6 mM) y 400  $\mu\text{L}$  de ácido ortofosfórico (0.2 mol/L) en un tubo de vidrio, se mezcló, agitó en vortex 10 segundos y posteriormente se adicionaron 50  $\mu\text{L}$  de TBA (0.11 mol/L), y se volvió a agitar en vortex por 10 segundos. Se tapó el tubo e incubó por 45 min a 90°C en un baño de agua, pasado este tiempo se colocaron los tubos en hielo por 5 minutos para detener la reacción.

Posteriormente se adicionaron 1000  $\mu\text{L}$  de butanol al tubo y 100  $\mu\text{L}$  de solución saturada de cloruro de sodio, se agitó vigorosamente por 30 seg., se centrifugó a 5000 rpm 2 minutos, separando la fase de butanol y pasándola a una celda para medir la absorción a 535 nm y 572 nm.

La concentración de lipoperóxidos se calculó por medio de una curva estándar de MDA, obtenida a partir de la sustancia patrón 1,1,3,3-Tetrametoxipropano (TMP), de la cual se obtuvo una curva de calibración.

Preparación de la curva estándar:

Se prepararon las siguientes soluciones:

1. TMP 1mM. - Diluir 17  $\mu\text{L}$  de TMP en 100 mL de agua destilada.
2. TMP 0.2 mM.- Tomar 1 mL de TMP 1mM y añadir 4 mL de agua destilada, preparar cada vez que se usa.
3. Se preparan 8 tubos con diferentes concentraciones de TMP, como se describe a continuación:
4. A cada tubo de la curva se les da el mismo tratamiento que a la muestra.

Tubo	TMP	H <sub>2</sub> O (mL)	MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )
1	0	1.000	0
2	5	0.995	0.2
3	10	0.990	0.4
4	20	0.980	0.8
5	30	0.970	1.2
6	50	0.950	2.0

## METODOLOGÍA

---

7	70	0.930	2.8
8	100	0.900	4.0

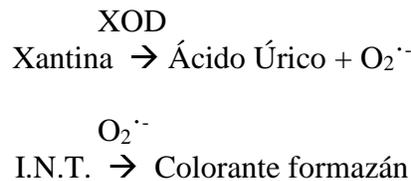
---

Se construyó la gráfica de la concentración vs delta de absorbancia, y se interpolaron los deltas de absorción de las muestras para obtener la concentración de lipoperóxidos en  $\mu\text{mol/L}$ .

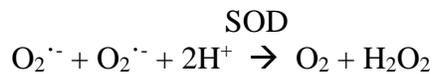
**5.1.8.3.2 Superóxido dismutasa**

Fundamento: la función de la enzima superóxido dismutasa (SOD) es acelerar la dismutación de un radical tóxico, el radical superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) producido durante un proceso oxidativo enérgico, en peróxido de hidrogeno y oxígeno molecular.

En la cuantificación de la actividad SOD se emplea el equipo comercial Ransod superóxido dismutasa (Randox Laboratorios Ltd, UK) que se basa en el uso de xantina y xantina oxidasa (XOD) para formar radicales superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ), los cuales reaccionan con Los radicales superóxido formados reacciona con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolio (I.N.T) para formar un colorante formazán rojo.



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



Procedimiento:

Se midió 500  $\mu$ L de la muestra de sangre heparinizada y se realizaron tres lavados consecutivos de eritrocitos con 3 mL de solución salina (NaCl) al 0.9% cada uno, entre cada lavado se hizo un centrifugado por 10 minutos, a 3000 rpm. Con el botón de los eritrocitos obtenido del último lavado se le adicionó 2 mL de agua bidestilada y fría, se mezcló y se dejó reposar por 15 min. a 4°C. Del lisado eritrocitario anterior se dispensaron 100  $\mu$ L y se diluyeron con 1.9 mL de amortiguador de fosfatos 0.01 mmolar pH 7.0.

Tendiendo el espectrofotómetro a justado a cero con blanco de solución amortiguadora de fosfatos 0.01 mmolar y pH 7.0 se pulso el botón de encendido de la unidad de temperatura que fue ajustada a 37° C, realizándose las lecturas a 505 nm. Se pipeteó 0.03 mL de la muestra diluida, se colocó en un baño a 37°C, se adiciono 1mL de sustrato mixto previamente colocado en el baño a 37°C

(xantina 0.05 mol/L, I.N.T. 0.025 mmol/L, solución preparada siguiendo las instrucciones del estuche), se mezcló.

Se agregaron 0.15 mL de xantin oxidasa a 37°C (xantin oxidasa 0.94 mmol/L, preparada siguiendo las instrucciones del estuche) y simultáneamente se disparó el cronómetro. Se mezcló y registró la absorción A1 al cabo de 30 segundos y se leyó la absorbancia final A2 trascurridos 3 minutos más.

(en total se sigue la reacción 3 minutos con 30 segundos).

Se calculó el delta restando la absorbancia A1 de la A2, dividiendo entre tres para obtener la actividad por minuto. Se siguieron los pasos 5 al 7 utilizando como muestra 0.030mL de agua destilada para obtener el blanco, se hizo por duplicado y se calculó el promedio.

Para calcular el porcentaje de inhibición, se debe aplicar la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = 100 - \frac{\Delta_{\text{muestra/min}} * 100}{\Delta_{\text{blanco/min}}}$$

Para obtener la actividad de la SOD en U/mL se extrapolaron los porcentajes de inhibición en la siguiente ecuación de la curva de calibración:

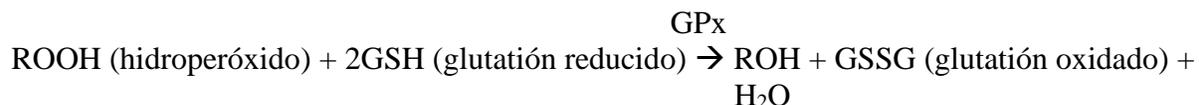
$$\text{Actividad de la enzima [U/mL]} = [1.21 + (\% \text{inhibición} * 0.01)] * 100$$

$$SOD \text{ U/gHb} = \frac{\frac{SOD \text{ U/mL}}{Hb}}{10}$$

### 7.1.8.3.3 Glutación peroxidasa

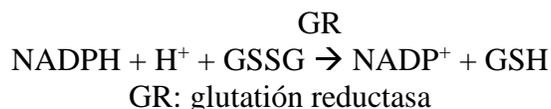
Para la cuantificación de la actividad de glutación peroxidasa se emplea el estuche comercial Randox, Ransel glutación peroxidasa. Este método está basado en el trabajo de Plagia y Valentine. La GPx cataliza la oxidación de glutación (GSH) por el hidroperóxido de cumeno con base en la siguiente reacción:

Fundamento:



## METODOLOGÍA

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



Procedimiento:

Se diluyó 0.05 mL de sangre entera heparinizada en 1 mL de solución diluyente (proporcionada por Randox), preparada siguiendo las instrucciones del proveedor. Se incubó 5 minutos, se adicionó 1 mL de reactivo de Drabkin a doble concentración. Las muestras se analizaron en los siguientes 20 min.

Para el ensayo se encendió la unidad de temperatura anexa al espectro y se ajustó a 37°C dado que es una reacción enzimática. La reacción se leyó a 340 nm contra blanco de agua. Se colocaron 0.02 mL de muestra diluida en un baño de agua a 37°C y se agregó 1 mL de reactivo de trabajo (glutatión 4 mmol/L, glutatión reductasa 0.5 U/L y NADPH 0.34 mmol/L, preparado de acuerdo a las instrucciones del proveedor) y 0.04 mL de cumeno (hidroperóxido de cumeno 0.18mmol/L) previamente agitado ya que el cumeno es insoluble en agua.

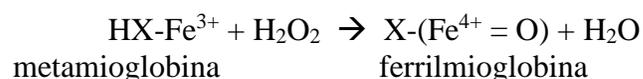
Se mezcló y se encendió el cronómetro simultáneamente y se registró la absorbancia A1 transcurrido un minuto, A2 transcurrido 2 minutos y A3 a los tres minutos. Se midieron 0.02 mL de agua como blanco y se trató como a las muestras. Se calcularon los deltas de absorbancia de muestras y blancos  $\Delta = A1 - A3$ . Se obtuvo la actividad de la enzima aplicando la siguiente ecuación:

$$\text{Actividad de la enzima U/L} = (\Delta_{\text{muestra}} - \Delta_{\text{blanco}}) * 8412 * 41$$

### 7.1.8.3.4 Capacidad sérica antioxidante total

Para la determinación de la capacidad antioxidante total se empleó un estuche comercial (Total antioxidant status, Randox Laboratorios Ltd, UK).

Fundamento: Se trata de una prueba en donde se combinan la peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABTS (2,2'- azido-dietilbenzotiazolin sulfanato) 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 cinética de la reacción se mide a 600 nm.



Procedimiento:

La reacción se leyó a 600 nm, contra blanco de agua a 37°C. Se pipetearon 0.02 mL de plasma heparinizado y se adicionó 1 mL de cromógeno (metamioglobina, ABTS® preparado de acuerdo a las indicaciones del proveedor), se mezcló y se hizo la lectura de la absorción inicial A1. Se adicionaron 0.200 mL de sustrato (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), y simultáneamente se cronometró, se mezcló y se leyó la absorción A2 al cabo de exactamente 3 minutos.

Se midió 0.02 mL de agua como blanco y se trató siguiendo el mismo procedimiento que con las muestras, se corrió el blanco por duplicado. Se midió 0.02 mL del estándar (preparado de acuerdo a las instrucciones) y se trató con el mismo procedimiento que a la muestra. Se calculó el delta de absorbancia A2-A1 y se calculó el factor:

$$\text{Factor} = \frac{\text{Concentración del estándar}}{\Delta \text{Ablanco} - \Delta \text{Aestándar}}$$

Se calculó la concentración de antioxidantes totales en mmol/L:

$$\text{mmol/L} = \text{Factor} \times (\Delta \text{Ablanco} - \Delta \text{Amuestra})$$

### 7.1.8.4 Medición de los bochornos.

Al inicio del estudio, a los 3 meses y 6 meses contestaron la escala de calificación de menopausia (*The Menopause Rating Scale* [MRS]). La MRS es un instrumento validado de medición de calidad de vida, desarrollado inicialmente a principios de la década 1990-99 para medir la severidad de los síntomas relacionados con la menopausia.(46)(Anexo 3)

El instrumento se compone de once preguntas y dividido en tres dominios:

1. Dominio somático-vegetativo: incluye bochornos, molestias del corazón, problemas de sueño, molestias musculares y de las articulaciones (preguntas 1-3 y 11, respectivamente). De 0 a 16 puntos.
2. Dominio psicológico: estado de ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad, agotamiento físico y mental (preguntas 4-7, respectivamente). De 0 a 16 puntos.
3. Dominio urogenital: problemas sexuales, de vejiga y resequeidad vaginal (preguntas 8-10, respectivamente). De 0 a 12 puntos.

Para cada pregunta la mujer otorgó un grado de 0 a 4 (0 =ausente; 1 =poco severo; 2 =moderado; 3 =severo; 4 =muy severo). Para una persona en particular, el puntaje de un dominio corresponde a la sumatoria de los valores obtenidos de cada pregunta. La puntuación total del MRS es la suma de los puntajes obtenidos de cada dominio.

La escala considerada para evaluar la intensidad de la sintomatología aguda es: negativa de 0 a 4 puntos, bajo de 5 a 8, moderado de 9 a 16 y severo mayor o igual a 17. El puntaje total varía de 0 (asintomático) hasta 44 (valor máximo de molestias) y depende de las molestias de cada dominio evaluado.(46)

### 5.1.9 Seguimiento

Las participantes del estudio fueron monitoreadas durante seis meses (mediciones antropométricas, bioquímicas, marcadores de estrés oxidativo y medición de escala de calificación de menopausia), evaluadas cada tres meses. Cada mes se les entregó su tratamiento, quedando registrado en sus respectivos expedientes, de esta forma se propició el apego al tratamiento (adherencia terapéutica) y la permanencia en el estudio (Figura 1).

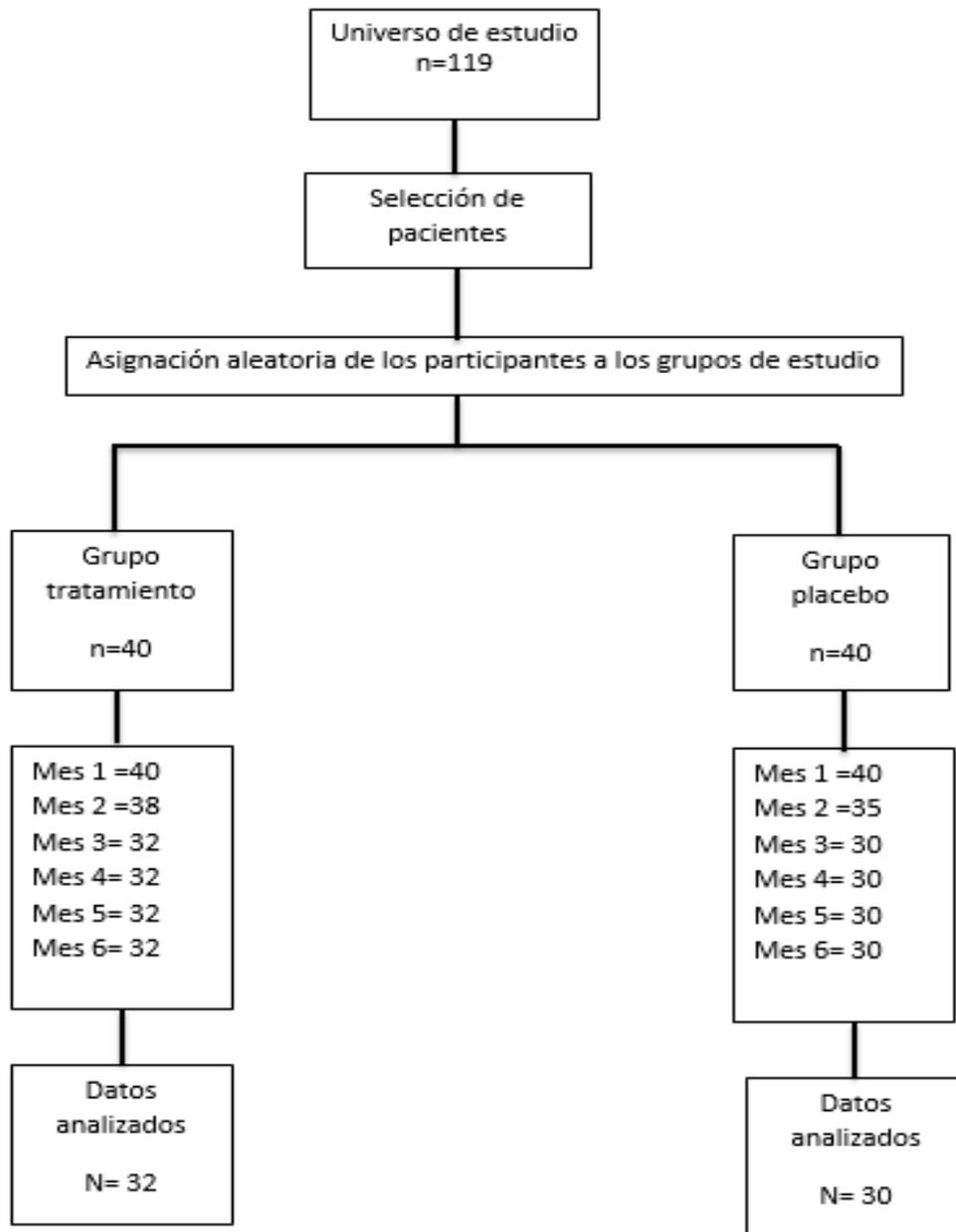


Figura 1. Diagrama de seguimiento de las mujeres en el estudio.

### 7.1.10 Análisis estadístico

Para la descripción de los datos cualitativos se utilizaron frecuencias y proporciones, y para los datos cuantitativos se utilizaron medias y desviaciones estándar. Para el análisis comparativo, se utilizaron las pruebas de t de Student y t pareada para las variables cuantitativas, y chi cuadrada y prueba de McNemar para las variables cualitativas nominales.

Para establecer los factores de riesgo, se obtuvo una regresión logística binominal en un modelo que incluye la presencia de bochornos y los factores prooxidantes del estilo de vida. Se consideró un factor como de riesgo si el valor de la RM  $\geq 3$  y el intervalo de confianza no incluye al 1. Los cálculos se procesaron con el paquete estadístico SPSS V. 15.0, la significancia se consideró tomando como valor de  $p < 0.05$ .

## 8. Resultados

### *Descripción de los grupos de estudio*

En el cuadro 2 en la descripción de la población se observó una diferencia estadísticamente significativa en triglicéridos ( $p < 0.01$ ) y albumina ( $p < 0.05$ ), entre los dos grupos de estudio.

**Cuadro 2.** Descripción de los grupos de estudio. Media  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias (porcentaje) para las cualitativas.

<b>Variable</b>	<b>Tratamiento (n = 42)</b>	<b>Placebo (n = 36)</b>
<b>Biometría hemática</b>		
Hemoglobina (g/dL)	13.85 $\pm$ 1.87	14.19 $\pm$ 1.40
Hematocrito (%)	42.72 $\pm$ 4.68	43.66 $\pm$ 3.5
Leucocitos (cel/mm <sup>3</sup> )	6223 $\pm$ 1447	6294 $\pm$ 1820
Eritrocitos (X10 <sup>6</sup> cel/mm <sup>3</sup> )	4.72 $\pm$ 0.59	4.79 $\pm$ .44
CMHC (%)	32.34 $\pm$ 1.69	32.48 $\pm$ 1.5
<b>Glucosa</b>		
Ácido Úrico (mg/ dL)	4.62 $\pm$ 1.45	4.8 $\pm$ 1.4
Colesterol (mg/ dL)	215 $\pm$ 56	207 $\pm$ 42
Triglicéridos (mg/ dL)	216 $\pm$ 78.0	169 $\pm$ 73*
Colesterol-HDL (mg/ dL)	51 $\pm$ 12	54 $\pm$ 14
Colesterol-LDL (mg/ dL)	122 $\pm$ 48	119 $\pm$ 32
Albúmina (g/ dL)	4.41 $\pm$ .29	4.6 $\pm$ 0.41†
Estradiol (pg/mL)	8.7 $\pm$ 8.0	10.7 $\pm$ 7.3
FHS (U/L)	50.38 $\pm$ 23.44	50.49 $\pm$ 18.34
Edad (años)	52 $\pm$ 3	53 $\pm$ 4
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	30.32 $\pm$ 4.25	31.32 $\pm$ 5.6
Circunferencia de Cintura (cm)	98 $\pm$ 10	102 $\pm$ 13
Circunferencia de Cadera (cm)	105 $\pm$ 9	107 $\pm$ 12
Tensión arterial sistólica (mmHg)	128 $\pm$ 19	131 $\pm$ 22
Tensión arterial diastólica (mmHg)	83 $\pm$ 10	85 $\pm$ 12
<b>Sintomatología</b>		
MRS total ( $\geq$ 9 puntos)	35(83%)	29(81%)
MRS somático ( $\geq$ 5 puntos)	29(69%)	24(67%)
Bochorno ( $\geq$ 2 puntos)	23(58%)	25(69%)

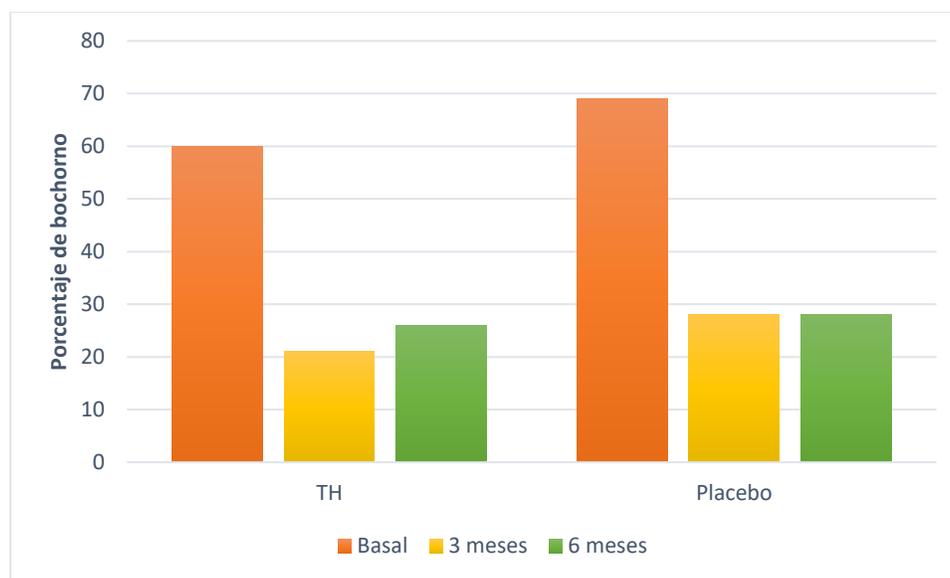
Prueba t de student, \* $p < 0.01$ , † $p < 0.05$ . CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular, FSH: Hormona Folículo Estimulante, MRS: escala de calificación de menopausia.

Con relación al cuestionario MRS no se observó diferencia. Por otro lado, la proporción de mujeres con bochornos y estrés oxidativo fue la misma en los dos grupos de estudio (cuadro 3).

**Cuadro 3.** Proporción de mujeres con estrés oxidativo por grupo de estudio basales.

Variable	Con terapia hormonal		Con placebo	
	Con bochornos (n=23)	Sin bochornos (n=16)	Con bochornos (n=25)	Sin bochornos (n=11)
Sin estrés oxidativo	14 (61%)	10 (63%)	15 (60%)	8 (73%)
Con estrés oxidativo	9 (39%)	6 (38%)	10 (40%)	3 (27%)

En la figura 2 se observan los dos grupos, tratamiento y placebo, en ambos grupos se observa la disminución de la frecuencia de bochornos.



**Figura 2.** Proporción de mujeres por grupo de estudio y el efecto de la terapia o placebo sobre los bochornos.

## RESULTADOS

De los marcadores de estrés oxidativos relacionados con los bochornos, se observó que la presencia de bochorno es un factor de riesgo para tener la SOD baja (<1.18 U/g Hb), después de ajustar por diversos factores prooxidantes y la ingesta de café es un factor protector (cuadro 4).

**Cuadro 4.** Factores de riesgo para SOD baja (<1.18 U/g Hb) en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico.

Factor	RM	IC <sub>95%</sub>	Valor <i>p</i>
Bochorno (moderado a severo)	9.00	1.87-43.37	0.006
Tabaquismo (>2 cigarros al día)	2.38	0.23-24.94	0.469
Ingesta de alcohol (>2 copas al día)	3.20	0.12-83.13	0.484
Insomnio (<6 horas / día)	0.35	0.09-1.41	0.140
Sobrepeso /Obesidad (>25 kg/ m <sup>2</sup> )	1.16	0.1-9.37	0.92
Sedentarismo (ejercicio físico <30 min/ día)	0.53	0.13-2.067	0.36
Ingesta de café (> 2 tazas / día)	0.06	0.10-0.33	0.001

Regresión logística, R<sup>2</sup>=0.378, p= 0.002

*Efecto de la terapia hormonal en los marcadores de estrés oxidativo.*

En el cuadro 5 se puede observar que los valores de la concentración de los lipoperóxidos en el grupo tratamiento disminuyen significativamente a los tres meses (\*p=0.001) y a los seis meses (†p=0.003) contrario al grupo placebo donde no hay disminución. También se observa una disminución estadísticamente significativa (p=0.02) en la razón SOD/GPx a los seis meses en el grupo de tratamiento y el placebo (p=0.046), así como un incremento en la actividad de GPx en ambos grupos.

**Cuadro 5.** Media y desviación estándar de los marcadores de estrés oxidativo basal, tres y seis meses en ambos grupos de estudio, tratamiento y placebo.

Marcador	Tratamiento (n=42)			Placebo (n=36)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
LPO (µmol/L)	0.320 ±0.06	0.280+0.07*	0.281+0.07†	0.323±0.07	0.296+0.07	0.337+0.05**
SOD (U/gHb)	1.30±0.20	1.28+0.14	1.26+0.11	1.20±0.12	1.22+0.16	1.22+0.13
GPx (U/gHb)	60.7±21.1	54.2+17.9	68.6+26.4‡	54.6±15.7	54.0+13.2	68.7+25.6†, c
AOx (µmol/L)	1030±270	1065+207	1052+223	1109±256	1178+245	1102+226
GAP (µmol/L)	752±297	836+198	811+190	815±242	913+235	805+211
SOD/GPx	0.024±0.008	0.026+0.009	0.020+0.006 <sup>a,b</sup>	0.025±0.007	0.025+0.007	0.019+0.006 <sup>d,e</sup>

LPO= lipoperóxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutación peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante. Prueba t pareada \*p=0.001 (basal vs tres meses, tratamiento), †p=0.003 (basal vs seis meses tratamiento), ‡p=0.018 (tres meses vs seis meses tratamiento). <sup>a</sup>p=0.02(basal vs seis meses tratamiento), <sup>b</sup>p=0.007(tres meses vs seis meses tratamiento), \*\*p=0.012 (tres meses vs seis meses placebo), †p=0.009(basal vs seis meses placebo), <sup>c</sup>p=0.017 (tres meses contra seis meses tratamiento), <sup>d</sup>p=0.012(tres meses vs seis meses placebo), <sup>e</sup>p=0.046(basal vs seis meses placebo).

En el cuadro 6 se reporta que el porcentaje de mujeres con factor de riesgo para LPO altos disminuye en el grupo tratamiento (p= 0.002 a los tres meses y p=0.008 a los seis meses) a diferencia del grupo placebo donde aumenta el porcentaje.

**Cuadro 6.** Proporción de mujeres con alteración de los marcadores de estrés oxidativo en los momentos de medición basal, tres y seis meses en los grupos de estudio, tratamiento y placebo.

Marcador	Tratamiento (n=42)			Placebo (n=36)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
LPO ( $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$ )	26 (62%)	9 (28%)**	7 (21%)‡	18 (50%)	10 (32%)	18 (58%)*†
SOD ( $\leq 1.18 \text{U/ gHb}$ )	9 (21%)	9 (27%)	11 (33%)	14 (39%)	17 (55%)†	14 (50%)
GPx ( $\leq 50.1 \text{U/ gHb}$ )	16 (38%)	14 (45%)	6 (21%)	13 (36%)	10 (37%)	4 (17%)
AOx ( $\leq 1030 \mu\text{mol/L}$ )	19 (46%)	15 (47%)	16 (50%)	14 (39%)	11 (36%)	11 (48%)
GAP ( $\leq 696 \mu\text{mol/L}$ )	14 (35%)	8 (25%)	8 (25%)	11 (31%)	6 (20%)	8 (35%)
SOD/GPx ( $\geq 0.023$ )	24 (57%)	16 (52%)	8 (28%)	16 (44%)	12 (43%)	5 (23%)

LPO= lipoperóxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutati6n peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante. Prueba  $\chi^2$ , \* p=0.004 ( seis meses tratamiento vs seis meses placebo), †p=0.025 (tres meses tratamiento vs tres meses placebo). Prueba McNemar, \*\*p=0.002 (basal vs tres meses tratamiento), ‡p=0.008 (basal vs seis meses tratamiento), †p=0.021 (3 meses vs seis meses placebo).

*Efecto del tratamiento y placebo sobre los marcadores de estrés oxidativo y la presencia o ausencia de bochornos*

El nivel de lipoperóxidos disminuyó en el grupo en tratamiento, independientemente de la presencia de bochornos desde el tercer mes, con un mejor efecto en las mujeres con bochorno ( $p < 0.01$ ). También se encontró que la actividad de GPx aumentó estadísticamente ( $p < 0.05$ ) sólo en las participantes sin bochornos (cuadro 7).

**Cuadro 7.** Media y desviación estándar de los marcadores de estrés oxidativo basal, tres y seis meses en las mujeres en tratamiento estrogénico con y sin bochorno.

Marcador	Sin bochorno (n= 25)			Con bochorno (n=16)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
LPO ( $\mu\text{mol/L}$ )	0.304 $\pm$ 0.06	0.251 $\pm$ 0.05†	0.257 $\pm$ 0.03*	0.328 $\pm$ 0.06	0.291 $\pm$ 0.08*	0.292 $\pm$ 0.08
SOD (U/gHb)	1.29 $\pm$ 0.098	1.34 $\pm$ 0.12†	1.34 $\pm$ 0.09	1.31 $\pm$ 0.24	1.25 $\pm$ 0.15	1.23 $\pm$ 0.11
GPx (U/gHb)	55.5 $\pm$ 24.3	54.4 $\pm$ 16.3	76.6 $\pm$ 40.1†	63.9 $\pm$ 20.1	55.3 $\pm$ 18.9	65.2 $\pm$ 18.4
AOx ( $\mu\text{mol/L}$ )	923 $\pm$ 273	949 $\pm$ 175	978 $\pm$ 220	1083 $\pm$ 264	1117 $\pm$ 206	1094 $\pm$ 220
GAP ( $\mu\text{mol/L}$ )	686 $\pm$ 294	758 $\pm$ 175	790 $\pm$ 219	793 $\pm$ 300	868 $\pm$ 208	826 $\pm$ 186
SOD/GPx	0.027 $\pm$ 0.01	0.027 $\pm$ 0.008†	0.020 $\pm$ 0.006	0.022 $\pm$ 0.007	0.025 $\pm$ 0.009	0.020 $\pm$ 0.006

LPO= lipoperóxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutati6n peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante. Prueba t pareada, \* $p < 0.01$ , † $p < 0.05$ .

Analizando los marcadores de estrés oxidativo por valor de riesgo, encontramos que la proporción de mujeres sin bochorno con LPO altos disminuyó desde los tres hasta los seis meses ( $p=0.016$ ), a diferencia del grupo mujeres con bochorno y tratamiento donde el porcentaje solo disminuyó a los tres meses, aumentando un poco a los seis meses. La frecuencia de participantes con bochorno y valores de antioxidantes bajos disminuyó estadísticamente a los seis meses ( $p=0.044$ ) (cuadro 8).

**Cuadro 8.** Proporción de mujeres en tratamiento hormonal con valores de riesgo para los marcadores de estrés oxidativo, sin y con bochorno, en los tres momentos de medición.

Marcador	Sin bochorno (n= 24)			Con bochorno (n=16)		
	Basal	Tres meses	Seis meses	Basal	Tres meses	Seis meses
LPO ( $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$ )	10 (63%)	3 (25%)	0 (0%)†	15 (60%)	5 (26%)*	6 (30%)
SOD ( $\leq 1.18 \text{U/ gHb}$ )	3 (19%)	2 (17%)	2 (17%)	5 (20%)	6 (30%)	8 (40%)
GPx ( $\leq 50.1 \text{U/ gHb}$ )	6 (38%)	6 (55%)	2 (20%)	9 (36%)	7 (37%)	4 (22%)
AOx ( $\leq 1030 \mu\text{mol/L}$ )	7 (44%)	5 (46%)	8 (73%)	11 (46%)	9 (45%)	7 (35%)*
GAP ( $\leq 696 \mu\text{mol/L}$ )	5 (31%)	3 (27%)	3 (27%)	8 (35%)	5 (25%)	4 (20%)
SOD/GPx ( $\geq 0.023$ )	10 (63%)	7 (64%)	3 (30%)	13 (52%)	8 (42%)	5 (28%)

LPO= lipoperóxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutación peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante. Prueba  $\chi^2$ , \*  $p=0.044$  ( seis meses tratamiento sin bochorno vs seis meses tratamiento con bochorno). Prueba Mc Nemar, † $p=0.016$  (basal vs seis meses tratamiento mujeres sin bochorno),\*\* $p=0.031$ (basal vs tres meses, tratamiento mujeres sin bochorno).

Con relación a las mujeres sometidas a placebo, sólo se observó un incremento leve en la actividad de GPx a los 6 meses en las mujeres sin bochorno, en los demás marcadores no se observó ninguna diferencia a través del tiempo. Tampoco se encontró diferencia en la proporción de participantes con valores de riesgo de estrés oxidativo (cuadros 9 y 10)

**Cuadro 9.** Media y desviación estándar de los marcadores de estrés oxidativo basal, tres y seis meses en mujeres en placebo sin y con bochorno.

Marcador	Sin bochorno (n=25)			Con bochorno (n=11)		
	Basal	3 meses	6 meses	Basal	3 meses	6 meses
LPO (µmol/L)	0.295±0.09	0.289±0.05	0.339±0.06	0.341±0.06	0.301±0.08	0.336±0.05
SOD (U/gHb)	1.26±0.08	1.29±0.17	1.27±0.13	1.17±0.13	1.19±0.15	1.18±0.12
GPx (U/gHb)	54.2±17.5	51.1±10.0	75.9±35.4*	54.9±15.0	56.2±15.3	63.8±15.0
AOx (µmol/L)	1049±222	1202±238	1050±227	1163±284	1156±260	1150±226
GAP (µmol/L)	762±233	929±252	743±199	863±253	899±229	861±215
Razón SOD/GPx	0.025±0.009	0.027±0.006	0.020±0.009	0.024±0.006	0.024±0.008	0.020±0.005

Prueba t pareada \*p=0.046 (basal vs tres meses).

LPO= lipoperóxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutación peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante.

Cuadro 10. Proporción de mujeres en placebo con valores de riesgo para los marcadores de estrés oxidativo, sin y con bochorno, en los tres momentos de medición.

Marcador	Sin bochorno (n= 25)			Con bochorno (n=11)		
	Basal	Tres meses	Seis meses	Basal	Tres meses	Seis meses
LPO ( $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$ )	4(36%)	3(27%)	6(55%)	14(56%)	7(35%)	12(60%)
SOD ( $\leq 1.18 \text{U/gHb}$ )	1(9%)	5(46%)	3(30%)	13(52%)	12(60%)	11(39%)
GPx ( $\leq 50.1 \text{U/gHb}$ )	4(36%)	4(40%)	2(22%)	9(36%)	6(35%)	2(13%)
AOx ( $\leq 1030 \mu\text{mol/L}$ )	5(46%)	4(36%)	5(50%)	9(36%)	7(35%)	6(46%)
GAP ( $\leq 696 \mu\text{mol/L}$ )	3(27%)	2(18%)	5(50%)	8(32%)	4(21%)	3(23%)
SOD/GPx ( $\geq 0.023$ )	5(46%)	6(60%)	3(38%)	11(44%)	6(33%)	2(14%)

LPO= lipoperoxidos, SOD= Superóxido dismutasa, GPx= Glutation peroxidasa, AOx= capacidad sérica antioxidante total, GAP= Brecha antioxidante

**9. Discusión**

Como se ha mencionado, la postmenopausia es el periodo que se inicia un año después de la menopausia, en el cual la concentración de estrógenos es indetectable o nula y se acompaña de un incremento de los trastornos médicos relacionados a la edad -osteoporosis y enfermedades cardiovasculares-. Los cambios hormonales están representados por la FSH y LH elevados y concentraciones de estradiol muy bajas y en ocasiones indetectables, aquí se establece toda la sintomatología del climaterio de forma intensa.(18)(47)

Además, se ha observado que en la postmenopausia aumenta la probabilidad de presentar síndrome metabólico, el cual está relacionado con un incremento de estrés oxidativo. Aunado a esta condición oxidativa, hay una disminución de estrógenos (antioxidantes), lo cual contribuye aún más al desarrollo de estrés oxidativo (41); de ahí que se proponga que la terapia hormonal con estrógenos sea el tratamiento más empleado para mejorar su estado oxidativo y los marcadores de síndrome metabólico. Adicionalmente también se espera que esta terapia mejore la incomodidad y molestias relacionadas con los bochornos, esto al mejorar los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas.

Para llevar a cabo esta investigación fue necesario contar con mujeres en un estado de postmenopausia y síndrome metabólico, por lo cual se determinó el estado de salud de las participantes antes de iniciar con la terapia hormonal. Se conformaron dos grupos asignados a tratamiento o placebo, los cuales, no presentaron diferencia estadísticamente significativa en la biometría hemática, antropometría y la escala de calificación de menopausia, solo se observó diferencia estadísticamente significativa en los valores de triglicéridos siendo mayor la media en el grupo de tratamiento, y en los valores de albumina siendo mayores en el grupo placebo.

En México, la menopausia se presenta en una edad promedio de 47.6 años con un rango entre 41 a 55 años.(48) Se espera que para el año 2035, en México una de cada 3 mujeres estará en esta etapa, y con una expectativa de vida de 83.4 años,(49) lo que representa para la mujer casi un tercio de su vida (25 a 30 años) en climaterio.(10) Este periodo de tiempo ha llevado a preguntarse qué ocurre y cuáles son los síntomas más frecuentes de postmenopausia, dentro de lo que llama la atención la prevalencia de SM. El SM en México en mujeres mayores de 50 años es de 35%, con ello se tiene el doble riesgo de muerte, y contribuye hasta en 50% al total de las patologías cardiovasculares que

constituye la principal causa de mortalidad a partir de los 50 años. De ahí que en la mujer postmenopáusica la detección y el manejo del síndrome metabólico reviste mayor importancia debido a su relación con la enfermedad cardiovascular y trastornos metabólicos.(50)

En estudios recientes se ha encontrado que los factores que caracterizan al SM tiene al EO como un nuevo componente, lo cual puede permitir la identificación de subgrupos con mayor riesgo metabólico y cardiovascular.(51)(52) Dado el empleo de terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas se han llevado a cabo estudios donde las mujeres reciben terapia hormonal, pero padecen SM se reporta que las mujeres sin terapia hormonal tienen un mayor riesgo de desarrollar TAD > 90 mmHg y una tendencia a mantener rangos más elevados en el perfil de lípidos y mayor riesgo de desarrollar ECV.(53)

Con relación al estrés oxidativo en las participantes de este estudio, la proporción de mujeres con bochornos y estrés oxidativo fue del 40%. En este sentido, los bochornos son una sintomatología muy común en mujeres postmenopáusicas, pero con un proceso fisiopatológico poco entendido (54)Algunos estudios muestran que la presencia de bochornos provoca un perfil de riesgo cardiovascular menos favorable en mujeres con IMC mayor a 25 y en estado postmenopáusico(55)(56) Dado que la presencia de bochornos ocurre en parte, pero no totalmente debido a la depleción de estrógenos(57) y éstos tiene una función antioxidante en sí.(57)

De los marcadores de estrés oxidativo se encontró que la actividad baja de la SOD ( $\leq 1.18$  U/g Hb) está relacionada con la presencia de bochornos, de hecho, las mujeres posmenopáusicas con SM y bochornos tienen 8 veces el riesgo de presentar disminución de la actividad de la enzima en comparación con quienes no tienen bochornos. Esta enzima es importante para la conversión del ion superóxido en peróxido de hidrogeno; sin embargo, es necesario mencionar que esta disminución o falta de actividad de la enzima no siempre nos está indicando que existe daño oxidativo(44) porque si las especies oxidadas como los lipoperóxidos están en valores aceptables es posible que sea debido a que la enzima ha actuado, y aunque la actividad de la enzima debe estar igual o por arriba de los valores de corte de 1.2 U/gHb, -en promedio se observa este valor en ambos grupos. La actividad disminuida de la SOD también se puede deber al estado de depleción de estrógenos de la mujer postmenopáusica como lo señalan otros estudios como el llevado a cabo por Bednarek y cols(46), aquí es importante señalar que estos valores disminuidos de SOD son específicamente de la SOD(58) que se encuentra a nivel de citoplasma no se conoce con exactitud

los valores de la SOD que se encuentra a nivel mitocondrial.(59) Así mismo, la presencia de bochorno es una sintomatología característica de la menopausia vinculado principalmente a la carencia de estrógenos, y se reporta que son más frecuentes e intensos en mujeres con sobrepeso(22) Con relación al EO, son pocos los estudios que relacionan los bochornos como factor de riesgo para EO, pero en estudios en animales con SM se ha demostrado una disminución de la actividad de las enzimas antioxidantes, principalmente la SOD(60), como lo observado en este estudio.

Los estudios que se llevan día con día respecto a la terapia hormonal empleada en mujeres en etapa postmenopáusicas cada vez demuestran resultados más fiables y completos al medir más parámetros, e incluir diferentes marcadores y diferentes tipos de población (mujeres con problemas de obesidad, con enfermedades crónicas no transmisibles, con presencia de factores pro-oxidantes, con SM). Al respecto, se pudo observar que los lipoperóxidos disminuyeron en el grupo de terapia hormonal desde los tres meses de seguimiento, y continuaron sin cambios hasta los seis meses en las mujeres sometidas a placebo. En este sentido, los lipoperóxidos son un marcador de estrés oxidativo que refleja la oxidación de lípidos por ser blancos importantes para la acción de las especies reactivas de oxígeno, esto afecta principalmente la integridad de la célula dado que la membrana plasmática se encuentra formada principalmente de lípidos, por lo que se afecta la homeostasis celular.(61) Estudios previos reflejan que el sobrepeso puede aumentar la incidencia de estrés oxidativo medido mediante este marcador en mujeres postmenopáusicas, (62) como lo observado en este estudio en las mujeres sometidas a placebo. Los resultados del efecto de la terapia con estrógenos sobre los lipoperóxidos es observado en otros estudios llevados a cabo mujeres con SM.(63)

En el grupo bajo tratamiento hubo un incremento en la actividad de GPx, se ha observado existe una relación entre los niveles de estrógenos y la actividad de GPx mediada vía receptores de estrógenos acoplados a proteína G.(64) Por otro lado el incremento de los niveles de GPx en el otro grupo, puede deberse a un efecto placebo.(65)

La terapia hormonal ha demostrado ser un tratamiento efectivo para la disminución de los episodios de bochorno(57). Un metaanálisis de 21 pruebas clínicas encontró que reduce

significativamente la frecuencia de los bochornos (77%) vs placebo (51%) en 2,511 mujeres reclutadas durante tres meses a tres años(66), poco se sabe de la ausencia de éste y lo que ocurre en relación al EO en mujeres que padecen este síntoma de la menopausia.

Para determinar el posible efecto de la TH sobre las dos variables, se estratificó a las mujeres en subgrupos con y sin bochornos, y observamos una disminución en los niveles de LPO y aumento en la actividad de GPx en las mujeres sin bochornos y con TH; mientras que en las mujeres con bochornos sólo se observa una disminución en los niveles de LPO sin efecto significativo en los marcadores antioxidantes lo observado en las mujeres con bochorno puede estar relacionado con las investigaciones donde se sugiere que los bochornos pueden ser un factor pro-oxidante y considerarse un factor de riesgo para EO(58).

### *Efecto del tratamiento y placebo sobre los marcadores de estrés oxidativo y la presencia o ausencia de bochornos*

El nivel de lipoperóxidos disminuyó en el grupo en tratamiento, independientemente de la presencia de bochornos desde el tercer mes, con un mejor efecto en las mujeres con bochorno ( $p < 0.01$ ). También se encontró que la actividad de GPx aumentó estadísticamente ( $p < 0.05$ ) sólo en las participantes sin bochornos (cuadro 7). Analizando los marcadores de estrés oxidativo por valor de riesgo, encontramos que la proporción de mujeres sin bochorno con LPO altos disminuyó desde los tres hasta los seis meses ( $p = 0.016$ ), a diferencia del grupo mujeres con bochorno y tratamiento donde el porcentaje solo disminuyó a los tres meses, aumentando un poco a los seis meses. La frecuencia de participantes con bochorno y valores de antioxidantes bajos disminuyó estadísticamente a los seis meses ( $p = 0.044$ ) (cuadro 8).

Con relación a las mujeres sometidas a placebo, sólo se observó un incremento leve en la actividad de GPx a los 6 meses en las mujeres sin bochorno, en los demás marcadores no se observó ninguna diferencia a través del tiempo. Tampoco se encontró diferencia en la proporción de participantes con valores de riesgo de estrés oxidativo (cuadros 9 y 10).

### 10. Conclusiones

*Considerando la fisiopatología de los bochornos y su posible naturaleza prooxidante, así como la condición de síndrome metabólico presente en las mujeres de estudio que ocasionan elevación de marcadores de estrés oxidativo, y partiendo de la posible actividad hormonal y antioxidante de los estrógenos, suponemos que en las mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico sometidas a la terapia hormonal disminuirán los marcadores de estrés oxidativo y el bochorno.*

A lo largo del estudio, la terapia hormonal tuvo un efecto positivo en la disminución de la proporción de presencia de bochornos, sin embargo, no hubo una diferencia significativa con el grupo placebo.

La terapia hormonal tiene un efecto positivo al reducir significativamente los lipoperóxidos, como marcadores de estrés oxidativo, en las mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico, con mejores resultados en las que no tienen bochornos. La acción antioxidante de los estrógenos indica ser mayor cuando las mujeres no han reportado la presencia de bochornos.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soares R, Costa C. Oxidative stress, inflammation and angiogenesis in the metabolic syndrome. *Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome*. 2009.
2. Beck-Nielsen H. The metabolic syndrome: Pharmacology and clinical aspects. Vol. 9783709113318, *The Metabolic Syndrome: Pharmacology and Clinical Aspects*. 2013.
3. Farooqui AA. Metabolic syndrome: An important risk factor for stroke, Alzheimer disease, and depression. Vol. 9781461473183, *Metabolic Syndrome: An Important Risk Factor for Stroke, Alzheimer Disease, and Depression*. 2013.
4. Ramos EV, Niurka D, Rodríguez B. Síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular en personas con diabetes mellitus tipo 2 *Metabolic syndrome and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients*. *Rev Cuba Endocrinol*. 2013;24(2).
5. von Bernhardt R, Zanlungo S, Arrese M, Arteaga A, Rigotti A. El síndrome metabólico: De factor agravante a principal factor de riesgo patogénico en diversas enfermedades crónicas. *Rev Med Chil*. 2010;138(8).
6. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4).
7. Ross LA, Polotsky AJ. Metabolic correlates of menopause: An update. Vol. 24, *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2012.
8. Lerman Garber I, Aguilar Salinas CA, Gómez Pérez F, Reza Albarrán A, Hernández Jiménez S, Vázquez Chávez C, et al. El síndrome metabólico. Características del síndrome metabólico en México. *Rev Endocrinol y Nutr*. 2004;12(3).
9. Garcia ISP. Prevalencia de síndrome metabólico en mujeres con menopausia. 2011. 40 p.
10. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadísticas. Población, hogares y

## REFERENCIAS

- vivienda.Mortalidad: causas de defunción. Disponible en: [Internet]. 2014. Available from: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/temas/default.aspx?s=est&c=17484>.
11. Bajo Arenas J, Lailla Vicens J, Xercavins Montosa J. Fundamentos de Ginecología. Vol. 53, Journal of Chemical Information and Modeling. 2013.
  12. Martín JHM. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. Vol. 78, Ginecologia y Obstetricia de Mexico. 2010.
  13. Pacheco Romero J. Estrés oxidativo en la mujer climatérica. Rev Peru Ginecol y Obstet. 2015;56(2).
  14. Gutierrez AA, Teresa M, Soto U. CLIMATERIO Y POSTMENOPAUSIA : ASPECTOS EDUCATIVOS A CONSIDERAR SEGUN LA ETAPA DEL PERIODO CLIMACTERIC AND POSTMENOPAUSE : EDUCATIVE ASPECTS TO CONSIDER ACCORDING TO THE STAGE OF THE PERIOD. Cienc y enfermería XII. 2006;(1).
  15. Tepper PG, Randolph JF, McConnell DS, Crawford SL, El Khoudary SR, Joffe H, et al. Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(8).
  16. Sriprasert I, Hodis HN, Karim R, Stanczyk FZ, Shoupe D, Henderson VW, et al. Differential Effect of Plasma Estradiol on Subclinical Atherosclerosis Progression in Early vs Late Postmenopause. J Clin Endocrinol Metab. 2018;104(2).
  17. Arriagada M. M, Arteaga U. E, Bianchi P. M, Brantes G. S, Montañó V. R, Osorio F. E, et al. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN LA MENOPAUSIA. Rev Chil Obstet Ginecol. 2005;70(5).
  18. Araya-Gutierrez A. Climaterio y postmenopausia, aspectos a considerar segun el periodo. Cienc Enf. 2006;
  19. Shaw CR. The perimenopausal hot flash epidemiology, physiology, and treatment. Nurse Pract. 1997;22(3).

## REFERENCIAS

20. Bastian LA. Menopause: Biology and Pathobiology. *Ann Intern Med.* 2001;135(2).
21. Kronenberg F. Hot flashes: Phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol.* 1994;29(3–4).
22. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: Evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause.* 2014;21(9).
23. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: A meta-analysis. Vol. 23, *Journal of General Internal Medicine.* 2008.
24. Gallicchio L, Visvanathan K, Miller SR, Babus J, Lewis LM, Zacur H, et al. Body mass, estrogen levels, and hot flashes in midlife women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4).
25. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. A large multinational study of vasomotor symptom prevalence, duration, and impact on quality of life in middle-aged women. *Menopause.* 2011;18(7).
26. Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med.* 2004;117(8).
27. Cortet B, Béra-Louville A, Gauthier P, Gauthier A, Marchandise X, Delcambre B. Comparative efficacy and safety study of etidronate and alendronate in postmenopausal osteoporosis. Effect of adding hormone replacement therapy. *Rev du Rhum (Edition Fr.)* 2001;68(9).
28. 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).
29. HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956;11(3).
30. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Vol. 82, *Physiological Reviews.* 2002.

## REFERENCIAS

31. Harman D. Free radical theory of aging. *Mutat Res DN Aging*. 1992;275(3–6).
32. Kennedy JF, Knill CJ. Reactive Oxygen Species in Biological Systems: An Interdisciplinary Approach. *Carbohydr Polym*. 2001;46(2).
33. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. Vol. 78, *Physiological Reviews*. 1998.
34. Harman D. Free radical theory of aging: history. Vol. 62, *EXS*. 1992.
35. Pérez MA, Arancibia SR. Estrés oxidativo y neurodegeneración: ¿Causa o consecuencia? Vol. 12, *Archivos de Neurociencias*. 2007.
36. Martin I, Grotewiel MS. Oxidative damage and age-related functional declines. *Mech Ageing Dev*. 2006;127(5).
37. Campos C, Casali KR, Baraldi D, Conzatti A, Araújo ASDR, Khaper N, et al. Efficacy of a low dose of estrogen on antioxidant defenses and heart rate variability. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014.
38. 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).
39. 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).
40. Polac I, Borowiecka M, Wilamowska A, Nowak P. Oxidative stress measured by carbonyl groups level in postmenopausal women after oral and transdermal hormone therapy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(9).
41. Rodríguez MAS, Flore MZ, Rosales AA, Núñez VMM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81(1).
42. Pedraza Chaverri J, Cárdenas Rodríguez N. Especies reactivas de oxígeno y sistemas

- antioxidantes. Aspectos básicos. *Educ Química*. 2018;17(2).
43. Thurston RC, Chang Y, Buysse DJ, Hall MH, Matthews KA. Hot flashes and awakenings among midlife women. *Sleep*. 2019;42(9).
  44. Sánchez-Rodríguez MA, Santiago-Osorio E, Alberto Vargas L, Manuel Mendoza-Núñez V. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*. 2004;29(3).
  45. Jentsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med*. 1996;20(2).
  46. Bednarek-Tupikowska G, Tworowska U, Jedrychowska I, Radomska B, Tupikowski K, Bidzinska-Speichert B, et al. Effects of oestradiol and oestrogen on erythrocyte antioxidative enzyme system activity in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(4).
  47. Salvador J. Climaterio y menopausia: Epidemiología y fisiopatología. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2015;54(2).
  48. Mayagoitia S. La edad de la menopausia en México. *Rev Endocrin Nutr*. 2006;14(3).
  49. Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, Figueroa-Casas P, et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause*. 2006;13(4).
  50. Donnino A, Urdaneta Machado JR, Sanabria C, Núñez G JR, Baabel Zambrano N, Contreras Benítez A, et al. Efectos de la terapia hormonal con drospirenona / 17  $\beta$  - estradiol sobre los parámetros del síndrome metabólico en posmenopáusicas. *Rev Digit Postgrado*. 2020;9(2).
  51. Hopps E, Noto D, Caimi G, Averna MR. A novel component of the metabolic syndrome: The oxidative stress. Vol. 20, *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010.
  52. Huang Y, Yan Y, Xv W, Qian G, Li C, Zou H, et al. A New Insight into the Roles of MiRNAs in Metabolic Syndrome. Vol. 2018, *BioMed Research International*. 2018.
  53. Tabares-Trujillo MK, Aguilera-Pérez JR, Velázquez-Valassi B, Garza-Ríos P, Angulo-Torres LC, García-Ruiz R. Síndrome metabólico en menopausia: implicaciones de la terapia

- hormonal. *Perinatol y Reprod humana*. 2012;26(1).
54. Mallhi TH, Khan YH, Khan AH, Mahmood Q, Khalid SH, Saleem M. Managing hot flushes in menopausal women: A review. *J Coll Physicians Surg Pakistan*. 2018;28(6).
  55. Gast GCM, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, van der Schouw YT. Vasomotor symptoms, estradiol levels and cardiovascular risk profile in women. *Maturitas*. 2010;66(3).
  56. Gast G-C, Samsioe G, Grobbee D, Nilsson P, van der Schouw Y. VASOMOTOR SYMPTOMS, ESTRADIOL LEVELS AND CARDIOVASCULAR RISK PROFILE IN WOMEN. *Maturitas*. 2009;63.
  57. Freedman RR. Menopausal hot flashes: Mechanisms, endocrinology, treatment. Vol. 142, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014.
  58. Agarwal A, Doshi S. The role of oxidative stress in menopause. *J Midlife Health*. 2013;4(3).
  59. Land ET. Free radicals in biology and medicine. *Int J Radiat Biol*. 1990;58(4).
  60. Céspedes EM, Reyes A. Marcadores de estrés oxidativo en ratas senescentes. *Rev Cuba Investig Biomed*. 2007;26(2).
  61. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. In: *Clinical Chemistry*. 1995.
  62. Mittal PC, Kant R. Correlation of increased oxidative stress to body weight in disease-free post menopausal women. *Clin Biochem*. 2009;42(10–11).
  63. Zacarías-Flores M, Sánchez-Rodríguez MA, Correa-Muñoz E, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Postmenopausal symptoms severity enhancement oxidative stress in metabolic syndrome women's. *Ginecol Obstet Mex*. 2014;82(12).
  64. Amiresmaili S, Shahrokhi N, Khaksari M, AsadiKaram G, Aflatoonian MR, Shirazpour S, et al. The Hepatoprotective mechanisms of 17β-estradiol after traumatic brain injury in male rats: Classical and non-classical estrogen receptors. *Ecotoxicol Environ Saf* [Internet]. 2021;213:111987. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.111987>

## REFERENCIAS

65. Li L, Xu L, Wu J, Dong L, Lv Y, Zheng Q. Quantitative analysis of placebo response and factors associated with menopausal hot flashes. *Menopause*. 2017;24(8):932–7.
66. MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: A systematic review. Vol. 4, *Climacteric*. 2001.