

**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**

**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“EFECTO DE TIBOLONA SOBRE BIOMARCADORES  
ASOCIADOS A DETERIORO COGNITIVO LEVE EN  
PACIENTES MENOPAUSICAS”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MAESTRO EN CIENCIAS EN FARMACOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**SAID FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DRA. CLAUDIA CAMELIA CALZADA MENDOZA**

**DRA. IVONNE MARÍA OLIVARES CORICHI**

**MÉXICO, D. F.**



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL  
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

SIP-14-BIS

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, DF siendo las 12:00 horas del día 30 del mes de Octubre del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M. para examinar la tesis titulada:

**"Efecto de tibolona sobre biomarcadores asociados a deterioro cognitivo leve en pacientes menopáusicas"**

Presentada por el alumno:

**Fernández**  
Apellido paterno

**Hernández**  
Apellido materno

**Said**  
Nombre(s)

Con registro: 

A	1	0	0	7	0	6
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

**Maestría en Ciencias en Farmacología**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

*CALZADA MENDOZA*  
*CLAUDIA CAMELIA*

Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza

Dra. Ivonne María Olivares Corichi

*Liliana Anguiano Robledo*

Dra. Liliana Anguiano Robledo

Dra. María Elena Hernández Campos

Dr. Ignacio Valencia Hernández

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Eleazar Lara Padilla



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
I.P.N.  
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
"CONTROL ESCOLAR"




**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

*CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la Ciudad de **México, D.F.** el día **30** del mes de **Noviembre** del año **2011**, el (la) que suscribe **Said Fernández Hernández** alumno (a) del Programa de **Maestría en Ciencias en Farmacología** con número de registro **A100706**, adscrito a **Escuela Superior de Medicina**, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de **Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza y Dra. Ivonne María Olivares Corichi** cede los derechos del trabajo intitulado **Efecto de Tibolona sobre Biomarcadores asociados a Deterioro Cognitivo Leve en Pacientes Menopáusicas**, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección **dias8325@hotmail.com**. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
SAID FERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Nombre y firma



**Este trabajo fue realizado en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, con la colaboración del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud en la Ciudad de México, bajo la Dirección de la Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza y la Dra. Ivonne María Olivares Corichi y con el apoyo de CONACyT: con número de beca 45058 y número de proyecto SIP: 21003306.**





## **AGRADECIMIENTOS**

La presente Tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, participaron varias personas; leyendo, opinando, corrigiendo, teniéndome paciencia, dando ánimo, acompañando en los momentos de crisis y en los momentos de felicidad.

A mis Papás, Adriana y Herminio, a quienes agradezco de todo corazón, por su amor, comprensión y apoyo incondicional, sin ellos no podría haber realizado este proyecto. Siempre los llevo en mi corazón y en mi mente.

A Elia gracias por tu amor, cariño, tolerancia y apoyo al seguir juntos en esta aventura. Te Amo mi vida.

A mi Hermana Areli, porque sé que cuento contigo en los momentos difíciles.

Agradezco a la Dra. Claudia C. Calzada Mendoza y a la Dra. Ivonne María Olivares Corichi por haber confiado en mi persona, por los consejos, el apoyo, el ánimo, por la paciencia y por la dirección de este trabajo.

A mis Sinodales, la Dra. María Elena Hernández Campos, Dra. Liliana Anguiano Robledo, Dr. Ignacio Valencia Hernández, por su disposición, apoyo y consejos.

Gracias también a Jessy, Mariana, Jazmín y Norma, queridas compañeras que me apoyaron y permitieron entrar en su vida durante casi tres años de convivir dentro y fuera del salón de clase.

Gracias a todos.



**ÍNDICE GENERAL**

Índice de contenidos..... 7

Índice de figuras..... 9

Índice de tablas..... 9

Abreviaturas..... 10

Glosario..... 11

Resumen..... 14

Abstract..... 15



## ÍNDICE

1 Marco Teórico.....	16
1.1 Menopausia.....	16
1.1.1 Definición.....	16
1.1.2 Tratamiento hormonal de reemplazo.....	16
1.1.2.1 Tibolona.....	18
1.1.3 Manifestaciones clínicas.....	23
1.1.3.1 Deterioro Cognitivo Leve.....	27
1.1.3.2 Estrés Oxidativo.....	31
2 Planteamiento del problema.....	36
3 Justificación del estudio.....	37
4 Hipótesis.....	38
5 Objetivos.....	38
5.1 General.....	38
5.2 Particulares.....	38
6 Material y Métodos.....	39
6.1 Diseño del estudio.....	39
6.2 Técnica de aleatorización.....	39
6.3 Técnica de cegamiento.....	39
6.4 Criterios de Selección.....	39
6.5 Seguridad del tratamiento.....	40
6.6 Población, muestra y tamaño de la muestra.....	41
6.7 Variables de Estudio.....	41
6.7.1 Variables Independientes.....	41
6.7.2 Variables Dependientes.....	41
7 Metodología.....	42
7.1 Descripción operativa del estudio.....	42
7.2 Historia clínica.....	44



7.3 Presión arterial.....	44
7.4 Obtención de muestras.....	44
7.5 Mediciones antropométricas (IMC, porcentaje de grasa e ICC).....	44
7.6 Aplicación de Test Neuropsi.....	45
7.7 Determinación de variables bioquímicas.....	45
7.7.1 Malondialdehído/4Hidroxinonenal.....	45
7.8 Plan de análisis estadístico.....	46
8 Consideraciones Éticas.....	46
9 Resultados.....	47
9.1 Datos demográficos.....	47
9.2 Efecto de Tibolona sobre la memoria.....	47
9.3 Efecto del Tratamiento con Tibolona sobre MDA/4HNE.....	49
9.4 Efecto de Tibolona sobre parámetros Antropométricos.....	50
10 Discusión.....	52
11 Conclusiones.....	56
12 Bibliografía.....	57
13 Anexos.....	63
13.1 Consentimiento informado.....	63
13.3 Hoja de Recolección de datos.....	65
13.4 Test Neuropsi.....	67
13.5 Escala de Green.....	69
13.6 Tríptico de información a la paciente.....	70
13.7 Carta de aceptación de comité de ética.....	71





## **ÍNDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Estructura química de Tibolona y de sus principales metabolitos.....	19
<b>Figura 2.</b> Enfermedades cardiovasculares en hombres y mujeres.....	23
<b>Figura 3.</b> Estrés oxidativo de mujeres y hombres ancianos con enfermedades cardiovasculares.....	32
<b>Figura 4.</b> Reacción de Fenton.....	34
<b>Figura 5.</b> Reacción de Fenton con ión cobre.....	35
<b>Figura 6.</b> Estrategia Metodológica.....	43
<b>Figura 7.</b> Porcentaje de pacientes que redujeron el DCL por efecto de Tibolona.....	48
<b>Figura 8.</b> Efecto del tratamiento con Tibolona sobre la concentración de MDA/4HNE plasmático.....	49
<b>Figura 9.</b> Correlación de DCL y MDA-4HNE plasmático.....	51

## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b> Afinidad de Tibolona por los receptores de esteroides sexuales.....	20
<b>Tabla 2.</b> Co-morbilidades psiquiátricas en pacientes menopáusicas con DCL..	30
<b>Tabla 3.</b> Efecto de Tibolona sobre la memoria evaluada por Test Neuropsi....	48
<b>Tabla 4.</b> Efecto de Tibolona sobre variables antropométricas.....	50
<b>Tabla 5.</b> Porcentaje de pacientes que tuvieron efectos no deseados con Tibolona.....	50



## **ABREVIATURAS**

<b>A<math>\beta</math>.</b>	Beta Amiloide.
<b>DCL.</b>	Deterioro Cognitivo Leve.
<b>ELISA.</b>	Por sus siglas en inglés “Enzyme Linked Immunosorbent Assay” (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas).
<b>EROS</b>	Especies Reactivas de Oxígeno
<b>HDL.</b>	Lipoproteína de Alta Densidad.
<b>HRT</b>	Por sus siglas en ingles “Hormonal Replacement Therapy”
<b>HTA.</b>	Hipertensión Arterial Sistémica.
<b>LDL.</b>	Lipoproteína de Baja Densidad.
<b>MDA/4HNE</b>	Malondialdehído / 4-Hidroxinonenal.
<b>RE<math>\alpha</math></b>	Receptor alfa estrogénico
<b>RF.</b>	Reacción de Fenton.
<b>THR.</b>	Tratamiento Hormonal de Reemplazo.



## **GLOSARIO**

**Antioxidante.** Conjunto variado de sustancias entre las que se encuentran vitaminas, minerales, enzimas que bloquean el efecto de los radicales libres (Wolf, 2005).

**Biomarcador.** Es el cambio medible, ya sea bioquímico, fisiológico o morfológico, que se asocia a la exposición a un tóxico; y que ayuda a precisar el diagnóstico. Sirven como indicadores indirectos de la acción de los posibles tratamientos modificadores de la evolución de la enfermedad (Cajaraville, 2000).

**Diagnóstico.** Es el acto de conocer la naturaleza de una enfermedad a través de la observación de sus síntomas y signos (Jinich, 2001).

**Daño a lípidos por radicales libres.** Alteración estructural de lípidos como resultado del ataque de radicales libres, que lleva a la formación de productos de degradación lipídica (Konigsberg, 2008).

**Disfunción ovárica.** La incapacidad del ovario de producir un óvulo o de producir una cantidad suficiente de hormonas (Novak, 2004).

**Esteroides.** Son derivados del núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno o esterano que se compone de carbono e hidrógeno, formando cuatro anillos fusionados, tres hexagonales y uno pentagonal; posee 17 átomos de carbono. En los esteroides esta estructura básica se modifica por adición de diversos grupos funcionales, como carbonilos e hidroxilos (hidrófilos) o cadenas hidrocarbonadas hidrófobas (Koolman, 2003).



**Estrés oxidativo.** Desequilibrio inducido por aumento de oxidantes o por disminución de antioxidantes (Manzano, 2006).

**Estrógeno.** Los estrógenos son un grupo de hormonas femeninas que se originan principalmente en el ovario a pero que también se producen en el testículo. Estas hormonas, al igual que otras hormonas esteroides derivan de una estructura química común, el ciclopentanoperhidrofenantreno, un conjunto de cuatro anillos, A, B, C y D, de los cuales tres son hexagonales y uno pentagonal (Netter, 2006).

**Menstruación.** Es la pérdida de sangre por la vagina desde el útero y representa el inicio del ciclo sexual femenino o ciclo menstrual, que es un ritmo de aproximadamente 28 días de duración y suele aparecer a partir de los 10-14 años de edad y dura hasta la menopausia (Greene, 1992).

**Osteoporosis.** Es una enfermedad en la cual disminuye la cantidad de minerales en el hueso, perdiendo fuerza la parte de hueso trabecular y reduciéndose la zona cortical por un defecto en la absorción del calcio, lo que los vuelve quebradizos y susceptibles de fracturas y microfracturas (Cranney, 2006).

**Perfil lipídico.** También llamado lipidograma y perfil de riesgo coronario, es un grupo de pruebas de laboratorio solicitadas generalmente de forma conjunta para determinar el estado del metabolismo de los lípidos corporales, generalmente en suero sanguíneo (Quesada, 2007).

**Progestágeno.** Son hormonas con un efecto similar a la progesterona, el único progestágeno natural, consiste en cuatro hidrocarburos cíclicos interconectados, contiene grupos funcionales de cetona y oxigenados (Hwu, 2006).



**Psicomotricidad.** Es la interiorización de normas o esquemas establecidos que facilitan la armonía del cuerpo y sus movimientos considerando las premisas mente y cuerpo (Da Fonseca, 2000).

**Radical Libre.** Átomo o grupo de átomos que contiene un electrón desapareado en su último orbital (Church, 2005).

**Resistencia a la insulina.** Es la incapacidad de los tejidos para captar insulina, caracterizado por un estado hiperglucémico (Haffner, 2003).

**Vértigo.** Es la sensación de falta de estabilidad o de desconocer cuál es nuestra situación rotatoria en el espacio. El vértigo se caracteriza por presentar la sensación de que lo que está a nuestro alrededor diera vueltas o no estuviera quieto (Poch, 2005).



## **RESÚMEN**

La menopausia es el cese permanente de la menstruación y ocurre a partir de los 40 años de edad; debido a la disfunción ovárica, lo que trae a su vez la posibilidad de sufrir enfermedades cardiacas, resistencia a la insulina, depresión, deterioro cognitivo leve y osteoporosis. Todo ello sentó la base de la terapia de sustitución con estrógenos y progesterona, sin embargo, se reportó que induce adversos, lo que condujo al desarrollo de fármacos sintéticos como Tibolona; de la que se sabe mejora la sintomatología climatérica, la mineralización ósea, pero su efecto sobre la capacidad cognitiva no se ha definido y aún más los mecanismos que podrían modular dichos efectos.

En el presente estudio participaron 20 pacientes menopáusicas, que recibieron TRH con Tibolona, a las que se valoraron medidas antropométricas, función cognitiva (test Neuropsi) y daño a lípidos (MDA/4HNE).

El tratamiento por 3 meses con tibolona no modifico el índice de masa corporal, porcentaje de grasa e índice cintura-cadera; pero disminuyó el daño a lípidos (MDA/4HNE) y aumento el puntaje en las áreas de memoria en el Test Neuropsi (disminución del Deterioro Cognitivo Leve), existiendo una correlación inversamente proporcional entre ambos parámetros, es decir, a mayor daño a lípidos menor puntaje del Test Neuropsi.





### **ABSTRACT**

Menopause is the permanent cessation of menstruation and occurs from the 40 years of age due to ovarian dysfunction, which in turn, increase of cardiovascular risk, insulin resistance, depression, mild cognitive impairment and osteoporosis. This was the basis for replacement therapy with estrogen and progesterone, however, it was reported to induce effects, which led to the development of synthetic drugs such as tibolone, of which improves improves climacteric symptoms, bone mineralization, but its effect on cognitive ability has not been defined and further mechanisms that might modulate these effects.

In the present study, were involved 20 postmenopausal patients who received tibolone (as HRT), which were evaluated anthropometric measures, cognitive function (neuropsychological tests) and damage to lipids (MDA/4-HNE). Treatment with tibolone for 3 months did not modify body mass index, fat percentage and waist-hip ratio, but decreased damage to lipids (MDA/4HNE) and increased the score in the areas of memory in the Neuropsi test (decrease mild cognitive impairment), we found an inverse correlation between both parameters, in example, when damage to lipids is higher, the Neuropsi test scores is lower.



## **1.- MARCO TEÓRICO**

### **1.1.- MENOPAUSIA**

#### **1.1.1.- DEFINICIÓN**

La menopausia se define como el cese permanente de la menstruación y tiene correlaciones fisiológicas, con el decline de la secreción de estrógenos por pérdida de la función folicular; el cual es un proceso lento y largo del envejecimiento reproductivo que para la mayoría de las mujeres comienza alrededor de los cuarenta y cinco años, cuando el ciclo menstrual empieza a ser menos regular. La progesterona y los estrógenos son importantes para el mantenimiento fisiológico de vagina y útero, ciclos menstruales regulares, mantenimiento de la densidad ósea, así como de las concentraciones normales de colesterol en sangre.

#### **1.1.2.- TRATAMIENTO HORMONAL DE REEMPLAZO**

En la menopausia disminuye inhibina, lo que aumenta FSH y mantiene las concentraciones de estradiol normales o ligeramente menores. Estos cambios dan lugar a un acortamiento de la fase folicular y a ciclos menstruales más breves. Posteriormente se produce un descenso de estradiol y la maduración folicular se torna irregular, con ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando los ciclos son anovulatorios no se produce progesterona y hay hiperestrogenismo relativo que puede ocasionar hipermenorrea.

A medida que avanza el tiempo se llega a la atresia total de folículos y se instaura



la menopausia. Los niveles de estradiol son bajos y aumenta la FSH y en menor medida la LH, de tal forma que el cociente FSH/LH se invierte y es  $>1$ . El estrógeno presente después de la menopausia es principalmente estrona que se produce de la conversión periférica de la androstendiona en las suprarrenales.

Las mujeres usuarias de THR a los 5 años tienen 2 casos más de cáncer por cada 1000 mujeres y 6 casos más por 1000 mujeres si el tiempo de uso de la THR es de 10 años, sin embargo, este riesgo prácticamente desaparece a los 5 años de suspendida la THR. El “Million Women Study”, (estudio de cohorte) recientemente publicado confirma que las pacientes que solo utilizan estrógenos tienen un aumento del riesgo de cáncer de endometrio; en tanto que los tratamientos combinados de estrógenos más progestágenos no lo aumentan de manera significativa. En el mismo estudio se presentaron los primeros datos de la asociación de la Tibolona con el incremento de riesgo de cáncer de mama siendo no significativo con 5 años de consumo, pero con más de 5 años de tratamiento se presenta riesgo de cáncer de mama.

#### TERAPÉUTICA.

El tratamiento de reemplazo se basa en la sustitución de las hormonas endógenas a concentraciones fisiológicas, para lo cual se han propuestos los siguientes esquemas:

Estrógenos. Han sido la base del tratamiento en la THR e incluyen estrógenos sintéticos y los estrógenos equinos conjugados (la dosis recomendada es de 0.625 mg/día) (NOM-035, 2002).



Las vías de administración pueden ser oral, transdérmica y vaginal, con efectos clínicos son semejantes. Una diferencia a tomar en cuenta es que la vía transdérmica evita el metabolismo hepático, lo cual es ventajoso en pacientes con alguna enfermedad hepática, pero por esta vía no se modifica el perfil lipídico, es decir, no se incrementa el HDL, perdiéndose este efecto benéfico, así mismo, hay que tener presente que los estrógenos por vía oral pueden producir elevación de los triglicéridos.

Las indicaciones para utilizar la vía transdérmica son: hepatopatías no agudas, toma de fármacos inductores del metabolismo hepático (ej. antiepilépticos), tromboflebitis superficial, hipertrigliceridemia, intolerancia oral a los estrógenos y decisión voluntaria de la mujer después de informarla. La utilización de la vía vaginal se indicará sólo cuando exista atrofia vaginal sintomática.

Progestágenos. Se administran en combinación con estrógenos, en mujeres que tengan útero ya que reduce el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio, que condicionan los estrógenos solos. La dosis por día recomendada de estrógenos conjugados es de 0.625mg asociados a 2.5mg de acetato de medroxiprogesterona (NOM-035, 2002).

#### **1.1.2.1.- TIBOLONA**

Tibolona es un esteroide sintético desprovisto por sí mismo de actividad biológica, pero que en los tejidos se metaboliza y forma compuestos provistos de efecto estrogénico, androgénico y progestagénico. Los principales metabolitos son el 3 $\alpha$ -

hidroxi-tibolona, 3 $\beta$ -hidroxi-tibolona, y el isómero- $\Delta^4$ -tibolona, el cual es derivado directo de tibolona y del compuesto 3 $\beta$ -hidroxi-tibolona (Figura 1).

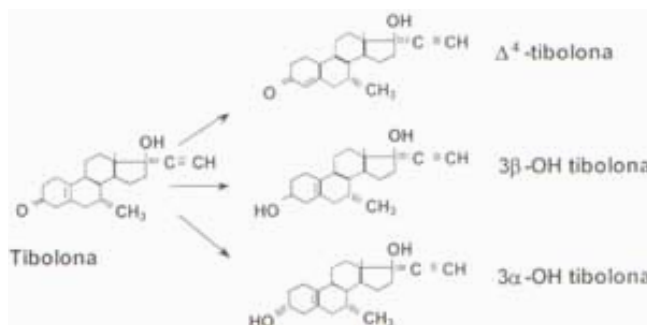


Figura 1. Estructura química de Tibolona y de sus principales metabolitos.

Los compuestos 3 $\alpha$ -OH y 3 $\beta$ -OH se acoplan especialmente a receptores alfa estrogénicos (RE $\alpha$ ), mientras que el isómero tiene afinidad tanto por los receptores de progesterona como por los de andrógenos. Los diversos tejidos del organismo, por su estructura y propiedades particulares, determinan cualitativa y cuantitativamente el metabolismo de tibolona y de esta manera modulan su acción biológica, es decir, generan una actividad tejido-específica. Por esta razón, la tibolona ejerce una acción estrogénica predominante en la mucosa vaginal, el hueso, la piel, la pared vascular, el metabolismo de lipoproteínas y el sistema nervioso central; mientras que la acción androgénica se observa en hígado, glándulas sebáceas y áreas del cerebro que regulan la actividad sexual, en el endometrio ejerce una acción progestacional y sobre el tejido mamario inhibe las enzimas encargadas de la sulfatación y de la actividad de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa lo cual resulta en un bloqueo de la conversión de sulfato de

estróna (estrógeno de escasa actividad biológica) a  $17\beta$ -estradiol (potente estrógeno) (Tabla 1). Esta versatilidad farmacológica de la tibolona se ha aprovechado en la terapéutica del reemplazo hormonal en la menopausia.

Tabla 1.- Afinidad de Tibolona por receptores de esteroides sexuales (Kloosterber, 2000).

	Receptor Estrógenos	Receptor Progesterona	Receptor Andrógenos
Estradiol	100%	—	—
Progestina	—	100%	—
Tibolona	1.3%	4.9%	3.2%
3-OH Tib	3.2%	—	—
3 $\beta$ -OH Tib	1.7	—	—
Isomero $\Delta$ -4-Tib	—	12.9%	39.2%

En general, el empleo de los distintos tipos de TRH depende de la presencia o no de útero, de la edad de la paciente y del tiempo que lleva de menopausia.

#### CONTRAINDICACIONES DE TIBOLONA

La prescripción de medicamentos está condicionada a las características de la paciente y en ese caso se clasifican en “absolutas” aquellas que por ningún motivo se puede indicar, y “relativas” las que dependen de la severidad del síntoma de la contraindicación.

- Absolutas
  - Antecedentes personales de cáncer de mama.
  - Antecedentes personales de cáncer de endometrio.





- Hemorragia uterina.
- Enfermedad hepática activa.
- Relativas
  - Hipertensión Arterial (HTA) severa.
  - Hepatopatía crónica.
  - Trastornos convulsivos.
  - Tabaquismo.

La indicación, prescripción y seguimiento del tratamiento con TH en la mujer menopáusica se realiza desde la atención primaria, sin necesidad de revisiones por atención de segundo nivel, siempre y cuando el profesional esté suficientemente familiarizado con éste tipo de tratamiento.

En la consulta inicial se debe informar a la mujer de manera amplia y objetiva sobre los beneficios, riesgos y posibles complicaciones de la TRH.

En el primer contacto con el paciente se debe realizar una valoración inicial en la que se realiza una anamnesis amplia.

#### Valoración Inicial

- Anamnesis completa (personal y familiar).
- Exploración general, registrando peso, talla y tensión arterial.
- Exploración de mamas.
- Analítica general: hemograma, glucemia, creatinina, pruebas de función hepática y perfil lipídico.
- Mamografía.



## Seguimiento

- Control a los 2–3 meses.
  - Apego al tratamiento y valoración de la tolerancia.
  - Patrón de sangrado. Valorar y actuar según criterios expuestos anteriormente.
  - Tensión arterial y peso.
  - Analítica: triglicéridos si estamos utilizando THR por vía oral.
- Control a los 6 meses.
  - Respuesta y tolerancia al tratamiento.
  - Patrón de sangrado.
  - Tensión arterial y peso.
  - Analítica: hemograma, glucemia, pruebas de función hepática y perfil lipídico.
- Controles anuales
  - Patrón de sangrado. Si es normal o no existe no realizar ningún estudio.
  - Exploración general con registro de tensión arterial y peso.
  - Exploración de mamas.
  - Analítica: hemograma, glucemia, pruebas de función hepática y perfil lipídico.

### 1.1.3.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antes de la menopausia, las mujeres están “protegidas” de la enfermedad cardiovascular, debido a la acción del estrógeno, en tanto que conforme se acercan a la edad en la que se presenta la menopausia este riesgo se iguala al de los hombres (Figura 2) presentándose además, cambios en el perfil lipídico, caracterizado por aumento en la concentración de colesterol-LDL y disminución de colesterol-HDL, así mismo, se incrementan las concentraciones de glucosa e insulina (Carr, 2003; Dubey, 2005); esta misma relación se observó en menopáusicas hipertensas no-obesas, comparadas con menopáusicas normotensas no-obesas, pero las primeras con mayor circunferencia abdominal (Carr, 2003; Levy, 1998).

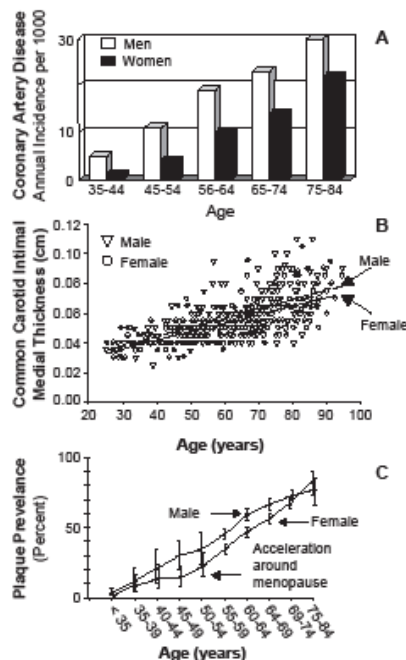


Figura 2. Enfermedades cardiovasculares en hombres y mujeres (Carr, 2003; Dubey, 2005).



La menopausia está asociada con un patrón de obesidad localizada principalmente en tronco y abdomen, la cual se asocia a riesgo vascular, resistencia a la insulina (Netelbons, 1991; Guo, 1999) y síndrome metabólico, que en México alcanzan proporciones alarmantes del 13.6%, de acuerdo a los criterios de la OMS y 26.6% según el National Cholesterol Education Program (Aguilar, 2004; Heidari, 2010).

**Cambios emocionales.** Es frecuente que las mujeres enfrenten, en esos momentos, altas y bajas emocionales caracterizados por irritación y ganas de llorar sin razón aparente.

**Síntomas vasomotores.** Las crisis vasomotoras, generalmente conocidas como sofocos o bochornos, son el más común de los síntomas de la menopausia. Afectan alrededor del 60-80% de las mujeres sobre todo en los 2 primeros años de la menopausia y persisten hasta 5 años después en el 25%, se caracterizan por un súbito enrojecimiento de la cara, cuello y pecho, con aumento de la temperatura y sudoración. La duración y frecuencia de los sofocos varía entre las pacientes.

**Atrofia genitourinaria.** Los síntomas que afectan al área urogenital y que se han relacionado con la menopausia son: síntomas vaginales (sequedad, prurito, dispareunia, sangrado postcoital), incontinencia urinaria e infecciones urinarias de repetición.



Hay factores que se presentan en la menopausia y que pueden favorecer las infecciones vaginales, como el adelgazamiento del epitelio urogenital y el aumento del pH vaginal.

Síntomas psicológicos. Depresión, trastornos afectivos, disminución de la libido, pérdida de memoria.

Osteoporosis. Después de la menopausia hay una pérdida acelerada de la densidad de masa ósea que se traduce en un aumento del riesgo de osteoporosis y consecuentemente del riesgo de fracturas.

En algunas mujeres, la actividad menstrual se detiene repentinamente, pero por lo general va disminuyendo poco a poco en cantidad y duración del flujo y frecuentemente los períodos menstruales se hacen más cortos o más espaciados; esta irregularidad puede durar por 2 ó 3 años antes de que la menstruación cese por completo.

El estrógeno ( $17\beta$ -estradiol) es responsable de la acumulación del revestimiento epitelial de la cavidad uterina. Durante los años reproductivos, este revestimiento se forma y luego se desprende (menstruación) periódicamente. Sin embargo, las hormonas androgénicas producidas por las glándulas suprarrenales se convierten en estrógeno y esto causa algunas veces el sangrado posmenopáusico, lo que suele ser un indicador temprano de otros problemas, incluyendo cáncer, así que éste siempre debe ser controlado por un médico.

La reducción en el estrógeno está asociado con muchos efectos secundarios que pueden ser molestos, como: a) sofocos debidos un incremento súbito de calor



corporal, b) resequedad vaginal, debida al adelgazamiento de los tejidos de la pared vaginal, siendo ambos los dos síntomas más frecuentemente experimentados.

Los cambios en el estado de ánimo y la falta de deseo sexual que están asociados algunas veces con la menopausia pueden resultar parcialmente de la disminución de la hormona, pero también pueden ser producto de la incomodidad asociada con los sofocos y la resequedad vaginal.

La disminución de los niveles de estrógeno incrementa el riesgo de osteoporosis (pérdida de calcio en los huesos que causa fragilidad ósea), la cual a veces no se detecta hasta que se produce una fractura ósea.

La mujer menopáusica que usa terapia de reemplazo presenta un menor índice cintura/cadera comparado con que aquellas que no la usan, lo cual permite suponer que la terapia hormonal tiene un efecto benéfico en la prevención del síndrome metabólico (Carranza, 2009).

Estudios epidemiológicos muestran que las mujeres con terapia de reemplazo con estrógenos presentan una reducción en la concentración de glucosa posprandial y se ha encontrado que tienen menor tendencia a la diabetes; sin embargo, este efecto benéfico se revierte cuando el estrógeno y el acetato de noretindrona, se dan conjuntamente por vía oral (Carranza, 2009).





### 1.1.3.1- DETERIORO COGNITIVO LEVE

La función cognitiva es un conjunto de procesos mentales que tienen lugar entre la recepción de estímulos y la respuesta a éstos; son funciones complejas que operan sobre las representaciones perceptivas o recobradas de la memoria a largo plazo.

Los principales procesos cognitivos inherentes a la naturaleza humana maduran de manera ordenada en el desarrollo humano y las experiencias pueden acelerar o retardar el momento que estos hagan su aparición, llevando finalmente al complejo proceso denominado “Aprendizaje”.

Desde los datos aportados por los sentidos, o datos de entrada, pasando por todas las etapas internas de re-traducción, elaboración y almacenamiento para su eventual utilización posterior. La Psicología ha descrito una serie de etapas interdependientes, que definen diferentes momentos del procesamiento; estas pueden agruparse para efectos de su estudio, en procesos cognitivos simples (sensación, percepción, atención-concentración y memoria), y procesos cognitivos superiores (pensamiento, lenguaje e inteligencia)

Son varias las metodologías para el estudio del deterioro cognitivo y la demencia, entre las que destacan principalmente se encuentra el Minimental y el test Neuropsi.

El Minimental (Mini-Mental State Examination, MMSE) fue desarrollado por Folstein en 1975 y es utilizado de manera internacional; explora la orientación, memoria, atención-lenguaje y el cálculo. Se aplica en cinco a diez minutos, su



escala evalúa a una persona con escolaridad alta con por lo menos 28 puntos y estos mismos, pero con cinco puntos de error para personas con educación secundaria. En una población con demencia moderada a severa se encontró una especificidad de 82 por ciento y una sensibilidad de 87 por ciento.

Tiene una buena correlación con pruebas de detección como la Escala de Blessed de información y memoria-concentración; también con pruebas que valoran trastornos en las actividades de la vida diaria; sin embargo, a pesar de ser muy utilizada, tiene desventajas ya que por una parte no valora la percepción visual, ni la abstracción que suelen estar involucradas en la demencia y por otra aunque se ha traducido a muchos idiomas, esto mismo presenta una limitación, pues la traducción literal induce a interpretaciones inadecuadas debido a factores socioculturales (Osorno, 2009).

De esta manera en México surge el Neuropsi desarrollado por Ostrosky-Solís, Ardila y Rosselli, el cual es una prueba corta neuropsicológica que evalúa varias funciones cognoscitivas como: orientación, atención, memoria, lenguaje, funciones viso-espaciales y ejecutorias. Contiene preguntas adaptadas a la población hispana además de que se puede utilizar en personas analfabetas. Se ha estandarizado en población mexicana para diferentes grupos etarios subdivididos en cuatro niveles de escolaridad. Su forma proporciona datos cualitativos y cuantitativos, que permiten establecer los niveles: normal, leve, moderada y severa; se aplica en 20 a 25 minutos. En individuos con demencia leve y



moderada tiene un índice de sensibilidad de 83.5 por ciento y de especificidad de 82 por ciento (Ostrosky, 2000).

El término cognición es definido como la serie de procesos mediante los cuales el input sensorial es transformado, reducido, elaborado, almacenado, recuperado o utilizado. Los términos de sensación, percepción, imaginación, recuerdo, solución de problemas, etc. se refieren a etapas o aspectos hipotéticos de la cognición y se sabe que a partir de los 60 años, sobre todo de los 65 a los 85 años, su prevalencia se estima entre el 1 y el 2% de la población, siendo más afectada la mujer. Algunos de los primeros signos característicos del deterioro cognitivo son la desorientación espacio-temporal, conducta desinhibida y temeraria, descuido del aspecto exterior e higiene personal y familiaridad exagerada con los desconocidos. Ahora bien, dentro de los síntomas asociados, se encuentran: alteraciones del ciclo vigilia-sueño, aumento o disminución de la actividad psicomotora, trastornos emocionales (miedo, ansiedad, apatía) y deterioro de la capacidad de juicio.

El desarrollo de alteraciones mentales tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), se ha relacionado con estrés oxidativo, pues se han descrito asociaciones entre el daño a proteínas, ácidos nucleicos y lípidos con este factor (Practico, 2000, Butterfield, 2002; Drake, 2003). Estudios indican que los productos de oxidación de lípidos promueven la formación de fibras de beta amiloide ( $A\beta$ ), en sus isoformas 42 y 40 (Koppaka, 2003); otros investigadores han encontrado que la oxidación de lípidos a nivel cerebral y periférico está incrementada en la EA

(Pettegrew, 2001; Han, 2002; Mulder, 2003; Mattson, 1997; Montine, 1998); además se ha encontrado que la unión del beta amiloide a la membranas plasmáticas cerebrales es neurotóxica (Barnham, 2003; Ciccotosto, 2004; Tickler, 2005; Wang, 2001), ya que acelera la formación y acumulación de fibras de A $\beta$  (Ian, 2005).

La relación del A $\beta$  y el estrés oxidativo se explica porque el peptido se combina con metales, tal como el cobre II el cual se reduce a Cu (I), proceso en el que se forma H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, el cual oxida compuestos como dopamina, colesterol y ascorbato (Opazo, 2002; Nelson, 2005; Barnham, 2004; Butterfield, 2002; Butterfield, 2004).

En estudios como el “The Women’s Health Initiative Memory Study (WHIMS)” se mostró que la depresión se asocia con trastornos psiquiátricos y con Deterioro Cognitivo Leve, pero también con trastornos no depresivos como ansiedad, pánico y alcoholismo que pueden asociarse con éste (Tabla 2) (Colenda, 2010).

Tabla 2. Co-morbididades psiquiátricas en pacientes menopáusicas con DCL (Colenda, 2010).

Comorbidity (Number Missing)	Cognitive Status, N (%)		Degrees		
	Probable Dementia or MCI, N = 320	$\chi^2$ , N = 201	$\chi^2$ Value	of Freedom	p
GDS					
Cutpoint = 5	51 (16)	16 (8)	7.01	1	<0.01
Cutpoint = 10	16 (5)	3 (1)	4.32	1	0.04
Any depressive-anxiety-alcohol disorder <sup>a</sup> (16)	71 (23)	23 (12)	9.75	1	0.01
Major depression	64 (20)	21 (10)	8.25	1	<0.01
General anxiety/panic (2)	24 (8)	7 (3)	3.62	1	0.06
General anxiety (1)	17 (5)	6 (3)	1.60	1	0.21
Panic (1)	11 (3)	2 (1)	3.04	1	0.09
Alcohol abuse (15)	5 (2)	2 (1)	Fisher’s Exact	—	0.72

<sup>a</sup> Any Depressive-Anxiety-Alcohol Disorder includes major depression, general anxiety, panic, or alcohol abuse.



## ESTRÓGENOS Y MEMORIA

En un estudio se encontró que mujeres con demencia tenían menor concentración de estrógenos en cerebro que en mujeres de su misma edad sin la enfermedad, así mismo, las mujeres presentan un mayor riesgo de sufrir Alzheimer que los hombres y se cree que se debe a una disminución drástica en el nivel estrogénico cerebral después de la menopausia, al tiempo que los hombres no lo experimentan.

El estrógeno previene la formación de placas de beta-amiloide y la inflamación, además actúa como antioxidante disminuyendo los radicales libres que atacan las células del cerebro.

### 1.1.3.2.-ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo se define como el desbalance entre las especies reactivas de oxígeno y el sistema de defensa antioxidante, así el estrés oxidativo aumenta con el almacenamiento de hierro, lípidos en sangre debidos a la edad, especialmente después de la menopausia, debido a la baja producción de estrógenos. El estrés oxidativo se ha involucrado en varias enfermedades tales como cáncer, enfermedades cardiovasculares, así como el proceso de envejecimiento (Van der, 2005; Reddy, 2004; Vasalle, 2009) (Figura 3).

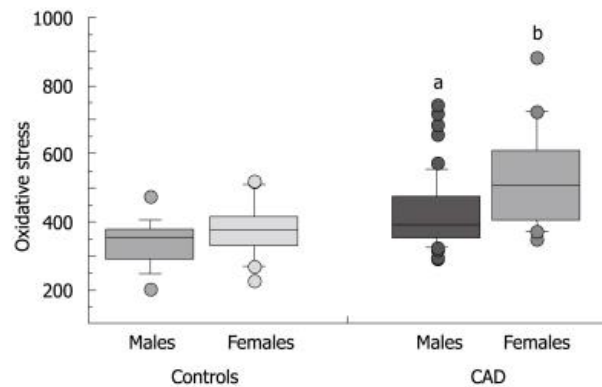


Figura 3. Estrés oxidativo de mujeres y hombres ancianos con enfermedades cardiovasculares. Existe un aumento de estrés oxidativo en pacientes con enfermedades cardiovasculares, con respecto a hombres y mujeres de la misma edad que no tienen enfermedad (Van der, 2005; Reddy, 2004).

En mujeres menopáusicas se ha observado que además de ser hipertensas, hipercolesterolémicas y obesas, también cursan con un incremento en el estrés oxidativo, estado que no se observa en una mujer premenopáusica sana, por lo que se sugiere que los estrógenos confieren protección antioxidante, misma que se pierde en la menopausia.

La actividad antioxidante de la terapia hormonal con duración de 3 meses, se ha comprobado al observar que disminuye la concentración de lipoproteína de baja densidad oxidada, lipoproteínas de alta densidad oxidadas y aumento de la actividad antioxidante total (Darabi, 2010).

Los mecanismos que explican el desarrollo del estrés oxidativo no está bien definidos, sin embargo, se han propuesto varios mecanismos y entre ellos, esta descrita la participación del hierro ya que el cese de la menstruación contribuye a aumentar el hierro en el cuerpo, lo que se traduce en altos niveles de ferritina, esto es 3 veces más en la mujer posmenopáusica comparado con la mujer



premenopáusica (Nordbo, 2004). Algunos estudios no apoyan el papel del hierro en el estrés oxidativo porque existen reportes en los que la suplementación con hierro no aumenta a concentración de LDL oxidada ni aumenta las enfermedades cardiacas (Derstine, 2003); pero mujeres con altos niveles de hierro, hipercolesterolemia, LDL oxidada y grasa visceral, sí tienen predisposición a eventos vasculares (Iwasaki, 2005; Gillum, 2001).

Una de las moléculas sensibles a daño por estrés oxidativo son los lípidos, por lo que uno de los biomarcadores más frecuentemente usados como indicador de niveles de lipoperoxidación en plasma son las concentraciones de malondialdehído (MDA) (Sinnhuber 1958).

Por otra parte se han detectado altas concentraciones de iones metálicos, tanto en el centro como en la periferia de placas seniles, así se ha reportado que el  $\text{Cu}^{2+}$  alcanza concentraciones de 340 a 400 mM (Lovell, 2005), lo que puede favorecer la generación de especies reactivas de oxígeno (EROS).

Existe una amplia gama de sistemas generadores de radicales de oxígeno, tanto enzimáticos como no enzimáticos, los cuales son capaces de catalizar reacciones de óxido-reducción cuando metales de transición ( $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ ) están en presencia de  $\text{O}_2$  y de un donador electrónico apropiado. La conversión de radicales  $\text{O}_2^{\cdot-}$  y  $\text{H}_2\text{O}_2$  al radical hidroxilo ( $\cdot\text{OH}$ ) puede llevarse a cabo sólo cuando están presentes metales de transición en concentraciones catalíticas.

El  $\text{Cu}^{2+}$  juega un papel importante en el estrés oxidativo producido por el péptido  $\text{A}\beta$  el cual cede un electrón al  $\text{Cu}^{2+}$  unido al péptido, para formar  $\text{Cu}^{1+}$ , lo que

favorece la agregación del péptido y la transferencia de electrones en reacciones de óxido-reducción produciendo EROS, tales como el radical superóxido ( $O_2^-$ ), peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), este último es el más reactivo y neurotóxico. Se ha sugerido un mecanismo para la formación de  $H_2O_2$  en la que la coordinación de un ión metálico de transición con el péptido A $\beta$  en presencia de  $O_2$  favorece la formación de enlaces peroxos (Pasantes, 1999).

En resumen, el  $\beta A$  está implicado en la EA por un mecanismo que ocasiona daño a través de EROS en especial por el  $\cdot OH$  a partir del  $H_2O_2$  durante la agregación extracelular e intracelular del péptido, en presencia de metales, vía reacción de Fenton (RF).

La RF se conoce desde 1894 y podría estar involucrada en procesos patológicos donde se desarrolle estrés oxidativo como el Deterioro Cognitivo Leve y Enfermedad de Alzheimer. La RF escrita en una forma general es la siguiente:

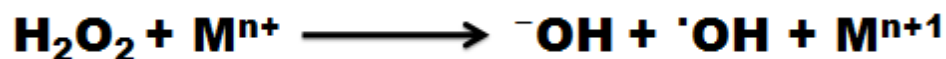


Figura 4. Reacción de Fenton

Donde “M” representa un metal, por ejemplo un metal de transición, que puede interactuar con el  $H_2O_2$  al donarle un electrón y permitir la fragmentación del  $H_2O_2$ , para formar un nuevo RL.

Fisiológicamente, el encéfalo presenta bajas concentraciones de iones metálicos de transición principalmente de hierro y cobre; sin embargo, en pacientes con enfermedad demencial, estos iones aumentan dentro del núcleo y en la periferia



de las placas seniles (Farber 1995), que al aceptar un electrón del metal de transición reacciona con el  $\text{H}_2\text{O}_2$  provocan la formación del anión hidroxilo ( $^-\text{OH}$ ) y el radical hidroxilo  $^{\bullet}\text{OH}$ .

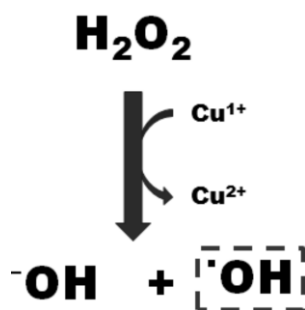


Figura 5 Reacción de Fenton con ión cobre

Como se muestra en la Figura 5, el electrón puede ser donado por un metal; por ejemplo el cobre en su forma cuprosa ( $\text{Cu}^{1+}$ ), pasando a su forma cúprica ( $\text{Cu}^{2+}$ ) y generar, a partir del  $\text{H}_2\text{O}_2$ , el  $^{\bullet}\text{OH}$  (Manzano 2006). El  $^{\bullet}\text{OH}$  es uno de los compuestos más reactivos que existen e interacciona rápidamente y es capaz de formar especies reactivas neurotóxicas. La susceptibilidad de las células nerviosas a los EROS está incrementada por alteraciones bioquímicas que resulten en una disminución de la actividad de los antioxidantes enzimáticos como superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa o de la catalasa, principalmente en corteza cerebral, hipocampo y amígdala, que son los principales sitios de afección en el encéfalo de pacientes con enfermedad demencial.



## **2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A partir de la menopausia se desarrollan alteraciones que pueden traer como consecuencia el deterioro cognitivo (que puede pasar inadvertido o ser confundido con depresión), dichas condiciones representan un problema de salud pública en nuestro país, considerando que con el aumento de la expectativa de vida, una mujer pasa un tercio de su vida en la menopausia.

Para el tratamiento de los signos y síntomas severos de la menopausia se emplean diversas estrategias terapéuticas a base de estrógenos solos o combinados con progesterona y con fármacos sintéticos como Tibolona; con respecto a esta última no se conocen muchos de sus mecanismos, sin embargo, al tener efectos tipo estrogénicos, es posible que reduzca el riesgo de desarrollar resistencia a la insulina y DCL.

El establecimiento de un diagnóstico oportuno preclínico (temprano) del Deterioro Cognitivo Leve en la menopausia es muy importante, ya que con la terapéutica empleada en menopausia se puede retrasar su inicio y su curso. Por lo que actualmente se están validando biomarcadores no invasivos de ambas alteraciones.



### **3.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

El análisis del efecto de Tibolona sobre el deterioro cognitivo pretende analizar el impacto que tiene dicha terapia sobre enfermedades que afectan a la población femenina adulta y en consecuencia en la vejez, lo cual es de gran impacto considerando el incremento en la esperanza de vida.

La descripción de los efectos de Tibolona sobre las variables a analizar podrían aportar información sobre su uso en el tratamiento de síntomas específicos de la menopausia, ya que en varios países como los Estados Unidos de Norteamérica está prohibido su uso y en otros como Dinamarca, su prescripción está en debate.

De tal manera que el presente aportará información básica del efecto de tibolona en la memoria y se espera que los resultados del presente puedan ser base para iniciar investigaciones que analicen nuevas pautas de tratamiento, en tanto que la descripción del efecto antioxidante de tibolona, contribuya al conocimiento de los mecanismos alterados en la menopausia y su farmacodinamia.

Finalmente los resultados del presente podrán ser usados por médicos, estudiantes de medicina y por la comunidad científica, así mismo por el público en general.



#### **4.-HIPÓTESIS**

Tibolona reduce el deterioro cognitivo leve y el daño a lípidos por estrés oxidativo, en pacientes menopáusicas.

#### **5.- OBJETIVOS**

##### **5.1.-GENERAL**

- Evaluar el efecto de Tibolona sobre biomarcadores asociados a Deterioro Cognitivo Leve en pacientes menopáusicas.

##### **5.2.-PARTICULARES**

- 1.-Evaluar la función cognitiva después del tratamiento con tibolona comparada con la basal.
- 2.-Determinar el efecto de tibolona sobre MDA/4HNE plasmático.
- 3.-Analizar el efecto de tibolona sobre el índice de masa corporal, porcentaje de grasa e índice cintura-cadera.



## **6.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1.- DISEÑO DE ESTUDIO: Cohorte**

- Observacional
- Longitudinal
- Prospectivo
- Analítico
- Comparativo

### **6.2.-TÉCNICA DE ALEATORIZACIÓN**

No aleatorizado, de casos consecutivos

### **6.3.-TÉCNICA DE CEGAMIENTO**

Abierto

### **6.4.-CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **INCLUSIÓN**

- Mujeres menopáusicas de 50 a 55 años de edad
- No hayan recibido TRH
- Diagnóstico de menopausia (1 año)
- No ingerir suplementos alimenticios
- Firme el Consentimiento Informado



- Que cumplan con el seguimiento médico de 3 meses
- Hipertensión Arterial controlada

#### NO INCLUSIÓN

- Uso de:
  - Anticoagulantes, Estatinas, AINES, Vitamina E, B, y Omega 3
- Tx. farmacológico cognitivo y antidepresivo
- Fumadores activos o menos de 1 año de suspendido
- Obesidad Mórbida (IMC > 40)
- Enfermedad Infecciosa Actual
- Dx. o Tx. actual de Cáncer
- Infarto al miocardio, Diabetes Mellitus y/o Epilepsia.

#### ELIMINACIÓN

- Muestra insuficiente
- No se responda el test Neuropsi
- Efectos Adversos (Terapia de Rescate)
- Retiro del consentimiento informado

#### 6.5.-SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO

- Tratamientos de rescate:
  - Veralapride
  - Suspensión del tratamiento
- Efectos adversos: Raros
  - Náuseas



Sangrados

Varices

- Calidad de vida:

Buena, y será evaluada a través de la escala de Green

## **6.6.- POBLACIÓN, MUESTRA Y TAMAÑO DE MUESTRA**

### **UNIVERSO**

Pacientes con menopausia que acudan a la clínica de Climaterio del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud.

### **POBLACIÓN Y MUESTRA**

Pacientes que cumplan con los criterios de selección.

Grupo piloto de pacientes que cumplieron con los criterios de selección durante 6 meses, de enero a agosto del 2011, con un total de 20 pacientes.

## **6.7.- VARIABLES DEL ESTUDIO**

### **6.7.1.-VARIABLE INDEPENDIENTE**

Tibolona. Medicamento sintético con metabolitos estrogénicos, androgénicos y progestagénicos, utilizado en la terapia de reemplazo hormonal.

### **6.7.2.-VARIABLE DEPENDIENTE**

#### **CUALITATIVA:**

Escala de Green. Escala para utilizada para evaluar el tratamiento de menopausia.



#### SEMICUANTITATIVA:

Deterioro cognitivo leve. Etapa de transición entre el DC del envejecimiento y la enfermedad demencial. Quejas cognitivas en últimos 12 meses, con deterioro de la memoria y/u otro dominio; sin repercusión en la vida diaria, con dificultad en actividades complejas.

#### CUANTITATIVA:

Edad. Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Índice de masa corporal. Es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.

Índice cintura-cadera. Es la relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura de una persona por el perímetro de su cadera.

Porcentaje de grasa. Método fiable para establecer el peso ideal de una persona.

Estrés Oxidativo. Situación de desequilibrio con un aumento de oxidantes o con una disminución de antioxidantes. Malondialdehído, 4-hidroxinonenal.

## **7.-METODOLOGÍA**

### **7.1.-DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO**

La Médico Esp. María de la Luz Linares Pérez adscrita a la Clínica de Climaterio del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, realizó el diagnóstico clínico de menopausia (basado en concentraciones hormonales de estradiol y FSH).



Al momento del diagnóstico se realizó la evaluación, dietética, índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal, test Neuropsi, y la toma de muestra sanguínea.

Las muestras sanguíneas, se transportaron en hielo frappé al laboratorio y se separó el plasma, para la cuantificación de MDA/4HNE.

A partir de esta consulta las pacientes iniciaron su tratamiento con Tibolona y se les citó a los 3 meses; se les aplicó la escala de Green y se les realizaron las evaluaciones antes mencionadas con excepción de los niveles hormonales de Estradiol y FSH.

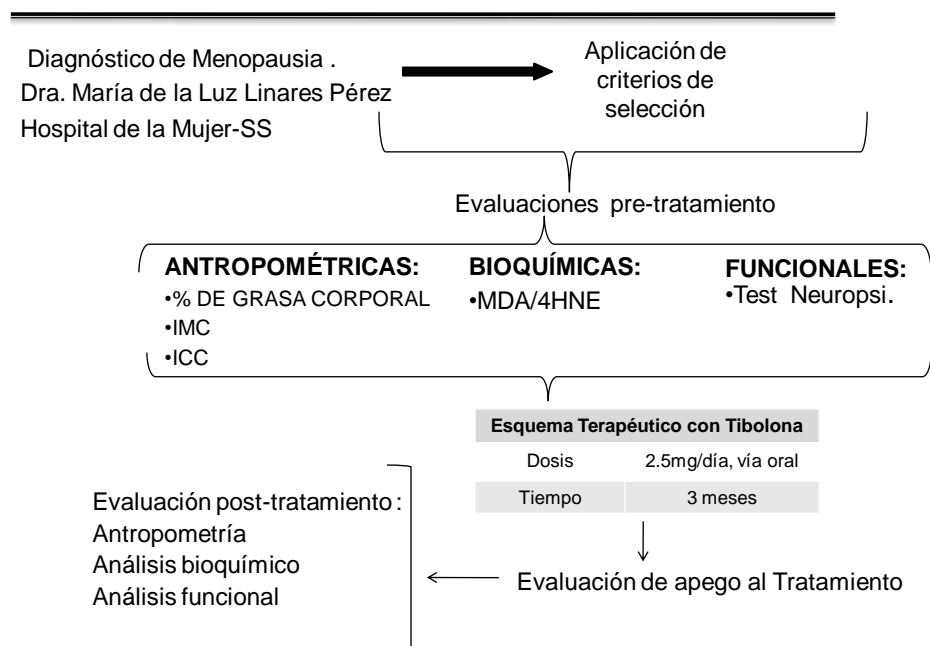


FIGURA 6.- Estrategia Metodológica.



## **7.2.-HISTORIA CLÍNICA**

Se analizó mediante el llenado de un cuestionario por parte del paciente una sola vez, al iniciar el estudio (edad, género, escolaridad, tabaquismo, enfermedades crónico-degenerativas) (Ver anexo No.2).

## **7.3.-PRESIÓN ARTERIAL**

Se midió con un esfigmomanómetro, definiendo como presión arterial normal cuando los valores normales de presión arterial varían entre 90/60 y 139/89 mmHg; hipertensión si los valores están por encima de 140/90 mm de mercurio e hipotensión si se encuentran por debajo de 90/60.

## **7.4.-OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS**

Se obtuvo la sangre venosa periférica y se depositó en tubos de polipropileno con heparina, preservándose en hielo frappé, para su trasportación al laboratorio donde se realizaron las determinaciones descritas en la metodología para ambos objetivos.

## **7.5.-MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS**

El índice de masa corporal se determinó mediante la siguiente fórmula:

- $IMC = \text{peso (kg)} \div \text{estatura}^2 (\text{m}^2)$

El porcentaje de grasa se evaluó usando la siguiente fórmula:

- $\% \text{ DE GRASA} = 1.20 \times IMC + (0.23 \times \text{Edad}) - 10.8 \times \text{sexo} - 5.4$



## **7.6.-EVALUACIÓN DE CAPACIDAD COGNITIVA (TEST NEUROPSI)**

El test Neuropsi permite obtener desviaciones estándar de amnesia, alteración de funciones ejecutoras, deterioro del lenguaje y la alteración de destrezas espacio-visuales, haciéndolo un método semicuantitativo (déficit cognitivo leve amnésico, alteración de funciones ejecutoras, deterioro del lenguaje, alteración de destrezas espacio-visuales) (Ver anexo No. 5)

## **7.7.- DETERMINACIÓN DE VARIABLES BIOQUIMICAS**

### **7.7.1.-MALONDIALDEHÍDO / 4-HIDROXINONENAL**

Se tomó muestra sanguínea venosa que se recolectó en un tubo heparinizado, se centrifugó a 2000 rpm por 15 minutos y separó el plasma.

Para la cuantificación del MDA/4-HNNE, a 100 microlitros de muestra se adicionó un volumen equivalente de agua destilada y 3 veces el metilfenilindol, la mezcla se incubó a 45 grados centígrados por 40 minutos y posteriormente se agregó un mezcla de 150 microlitros de cloruro férrico-agua destilada y ácido metanosulfónico; para incubarse a temperatura ambiente por 5 minutos. Al finalizar este período se centrifugó a 3500rpm por 10 minutos y se recuperó el sobrenadante (este paso se repitió) y finalmente se determinó la absorbancia del sobrenadante a 586 nm de longitud de onda.



Duración del seguimiento:

3 meses y el apego al tratamiento se realizó a través de la Escala de Greene (Green 1998), una vez al final del estudio.

## 7.8.-PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- t- student
- Wilcoxon
- Regresión Lineal

## **8.-CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio tiene un riesgo mayor al mínimo de acuerdo con el artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud (LGS) en materia de investigación para la salud, y contribuyó a la prevención y control de los problemas de salud, según el artículo 3 de la LGS.

El presente protocolo se apega a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigación biomédica en personas, Revisada en su 59ª Asamblea General en Seúl, Corea, (Octubre 2008); como se describe en el apartado II que trata sobre la Investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica), artículos 3,4 y 6.



## **9.- RESULTADOS**

### **9.1.- DATOS DEMOGRAFICOS**

Se encontró edad y peso promedios de 52 años y 64.78 Kg, respectivamente, asimismo el diagnóstico de menopausia se corroboró con la concentración de Estradiol en sangre de 13-18 pg/ml y de Hormona Folículo Estimulante de 16-30 mUi/l. En cuanto a la paridad encontramos que fue de 0-6 hijos; la edad de menarca entre los 11 y 13 años por lo que su etapa reproductiva fue de 39 a 43 años.

La tensión arterial sistólica entre 90-130 mmHg y la diastólica entre 60-80 mmHg demostrando que no eran pacientes hipertensas.

### **9.2.- EFECTO DE TIBOLONA SOBRE LA MEMORIA**

El tratamiento de 3 meses con Tibolona mejoró la cognición, esto a través del análisis de las áreas de la memoria evaluadas con el test Neuropsi (tabla 3), ya que aumento el puntaje en dicho test.

Tabla 3. Efecto de Tibolona sobre la memoria por medio de Test Neuropsi

Efecto de Tibolona sobre la Memoria (Test Neuropsi)			
Área de Memoria	% Pacientes con DCL Basal	% Pacientes con Tratamiento a 3 meses	% de cambio
Palabras	0	0	0
Fig. Semicompleja	16.66	8.33	8.33
Espontanea	8.33	8.33	0
Por categorías	16.66	0	16.66
Reconocimiento	8.33	0	8.33
Fig. Semicompleja 2	50	16.66	33.34

No solo por áreas se observó la mejoría de la memoria, sino que de manera general se observó un 50% de reducción de Deterioro Cognitivo Leve de forma general (Figura 7).

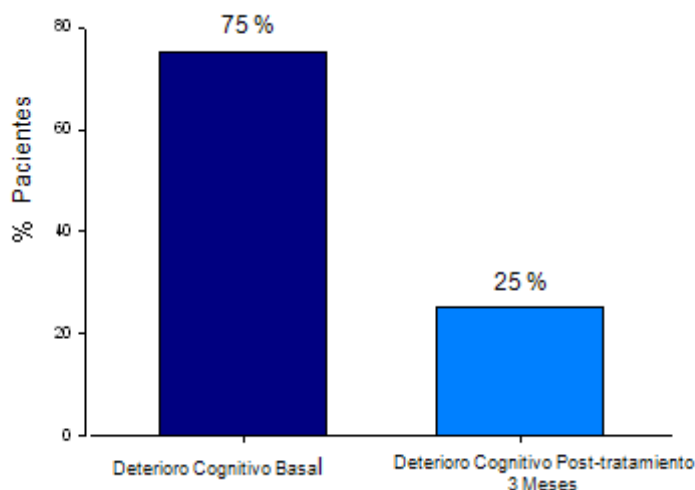


Figura 7. Porcentaje de pacientes que redujeron el DCL, por efecto de Tibolona. Antes del tratamiento con tibolona, se encontró que el 75% de las pacientes tenían DCL, y después de 3 meses, solo el 25% lo presentaron.

### 9.3.- EFECTO DEL TRATAMIENTO CON TIBOLONA SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE MDA/4-HNE.

Se evaluó el malondialdehído y el 4-hidroxinonenal, como indicador de daño a lípidos por estrés oxidativo, hecho que está relacionado entre otras causas a enfermedades mentales.

En el estudio encontramos una reducción significativa ( $p < 0.001$ ) a los 3 meses de tratamiento, comparado con las concentraciones pre-tratamiento (figura 8).

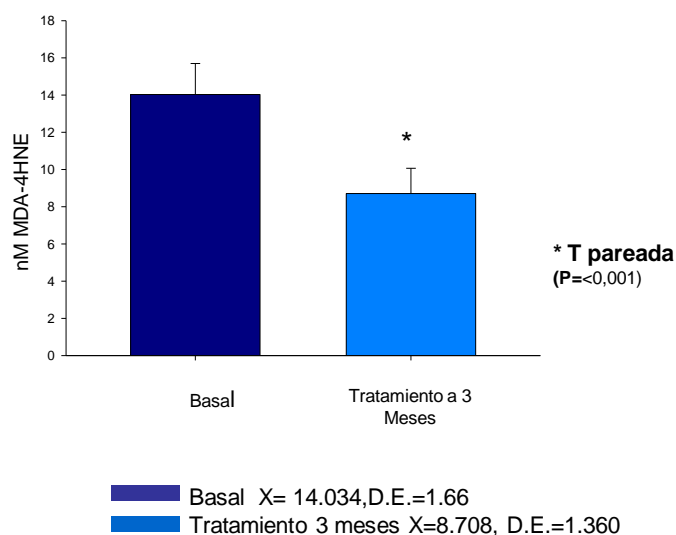


Figura 8.- Efecto del Tratamiento con tibolona sobre la concentración de MDA/4HNE plasmático. Tibolona redujo significativamente la concentración de los marcadores plasmáticos de daño a lípidos.

#### 9.4.- EFECTO DE TIBOLONA SOBRE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Con respecto a los parámetros antropométricos (IMC, %grasa e ICC) encontramos que no se modificaron con tibolona, como se observa en la tabla 4.

Tabla 4.- Efecto de Tibolona sobre variables antropométricas.

	Basal (X ± D.E.)	Tratamiento a 3 Meses (X ± D.E.)	P< 0.050
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25.678 ± 4.323	25.825 ± 4.669	No
ICC (cm cint/cm cad.)	0.893 ± 0.0436	0.885 ± 0.043	No
% Grasa (%)	37.084 ± 2.828	38.029 ± 5.39	No

En el estudio no se manifestaron efectos no deseados de tibolona en las pacientes del estudio como se observa en la tabla 5.

Tabla 5.-Porcentaje de Pacientes que tuvieron Efectos no Deseados con Tibolona

Tabla de Efectos no Deseados de Tibolona	
Dolor Abdominal	0%
Secreción Vaginal	0%
Hemorragia Postmenopáusica	0%
Sensibilidad en mamas	0%
Dolor Pélvico	0%
Micosis Vaginal	0%



El análisis de correlación mostro una relación inversa entre el Deterioro Cognitivo Leve y MDA/4HNE, tanto antes como a los 3 meses después de iniciado el tratamiento (figura 9).

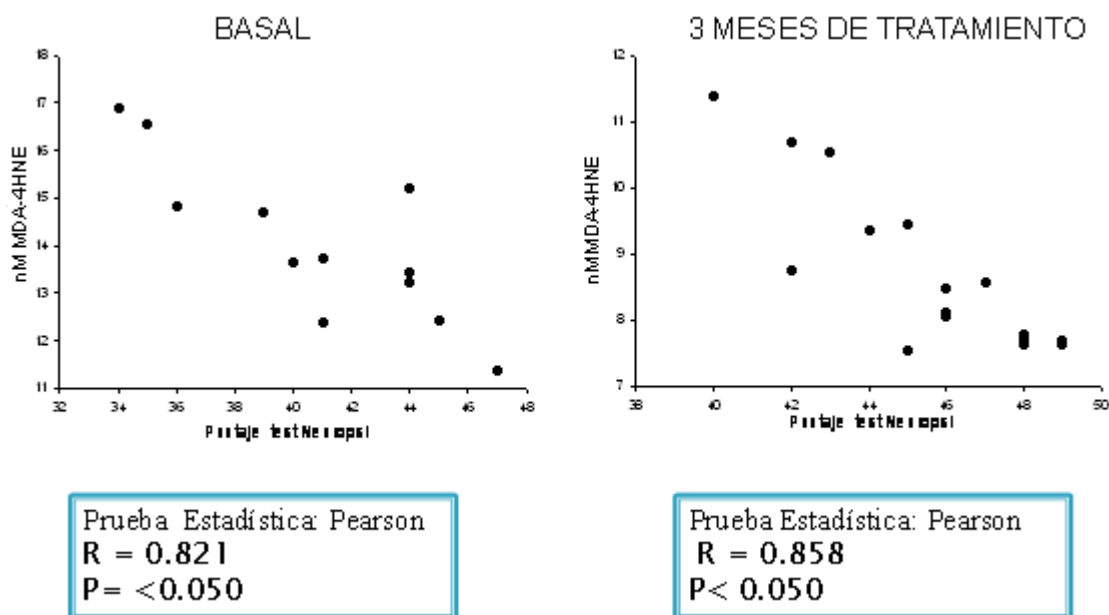


Figura 9. Correlación de DCL y MDA-4HNE plasmático Análisis de correlación (Pearson) de MDA/4HNE y puntaje del test Neuropsi. Se observa una relación inversa, es decir, que a mayor grado de daño a lípidos menor puntaje en el área de memoria.



## **10.- DISCUSIÓN**

El objetivo del presente fue evaluar el efecto de tibolona sobre el deterioro cognitivo en pacientes menopáusicas, género con mayor riesgo de desarrollarlo, en comparación con el masculino en una relación de 2:1 (Henderson, 2008); otras variables son la edad; específicamente en nuestro estudio se confirmó la menopausia con la concentraciones de Hormona Folículo Estimulante y Estradiol (FSH:16-30mUI/l, estradiol:13-18 pg/ml) que son similares a otros estudios con pacientes en la etapa de menopausia (Heidari, 2010), además, la edad en la que se presenta el Deterioro Cognitivo Leve (Graff, 2007) y la menopausia son cercanas. Los datos de paridad y de etapa fértil encontrados, refieren que las pacientes están en la media poblacional con respecto al tiempo de exposición a estrógenos, es decir, 35 años, período durante el cual tienen la protección estrogénica (Jinich, 2007); por lo que el estudio realizado es una muestra estándar de la población mexicana (Carranza, 2009). En las pacientes incluidas no hay hipertensión arterial (sistólica entre 90-130 mmHg y la diastólica entre 60-80 mmHg) la cual puede aumentar el riesgo para el deterioro cognitivo debido a la disfunción endotelial vascular disminuyendo el óxido nítrico e incrementando los radicales libres, lo cual puede condicionar estrés oxidativo y en consecuencia el daño a lípidos, lo que hubiera alterado los resultados del estudio (Nair, 2004); ya que el cambio que deseamos observar en las pacientes menopáusicas sanas o bien con enfermedad crónico degenerativa controlada, es la depleción estrogénica (Atwood, 1998).



De las áreas de la memoria estudiadas, la de codificación de imágenes (figura semicompleja no.2, ver en anexo 13.4 ) es la más afectada en comparación con el área de evocación de palabras (0% vs 50% de afectación en la población en el área correspondientemente) (tabla 3), similar a estudios previos en población abierta, en el mismo rango de edad, pero sin estratificar el estado de hipogonadismo (Smith, 2000), aunque dicha área fue la más afectada antes y después del tratamiento con tibolona, observamos que después de la administración del fármaco solo el 33.34% (tabla 3) de la población presentó dicha alteración, esto debido probablemente a que existe pocas neuronas especializadas en cerebelo por lo que tibolona tendría un efecto limitado en dicha zona. (Lewczuk, 2004).

En este mismo sentido, encontramos que Tibolona mejoró la capacidad cognitiva en un 50% de las pacientes (ya que al inicio del estudio el 75% de la población presentaba DCL y al final solo el 25% lo manifestó), determinado a nivel clínico con el Test Neuropsi, con el que se observó que las pacientes mejoraron o bien no disminuyeron su cognición (figura 7), principalmente en la memoria a corto plazo; dicha función se lleva cabo en el hipotálamo y cerebelo, en donde se han identificado los metabolitos de tibolona, lo que sugiere un efecto local del fármaco (250 ng/g\*h de  $3\alpha$ -hidroxi-tibolona,  $3\beta$ -hidroxi-tibolona) (Kloosterber, 2000). Situación semejante se observó con la administración de estrógenos (Henderson, 2008), lo que podría indicar que Tibolona tiene un mecanismo similar; recordando



que los estrógenos se unen al GSK-3 $\beta$  confiriendo neuroprotección y plasticidad sináptica (Barrera, 2008).

Con respecto al análisis del efecto de Tibolona sobre el estrés oxidativo, mostro que el fármaco redujo la concentración de MDA/4-HNE (Figura 8) y aunque los mecanismos exactos por los cuales tibolona tiene dicha acción no se conocen con exactitud, nosotros proponemos que puede ser debido a que Tibolona es metabolizado en el hígado da origen a tres principales metabolitos: el cual el 3 $\alpha$ -hidroxi-tibolona y el 3 $\beta$ -hidroxi-tibolona y el isómero  $\Delta^4$ -tibolona, de los cuales los dos primeros tienen actividad estrogénica que implica la presencia de un grupo hidroxilo en el anillo “a”, que se une al radical libre limitando el daño a biomoléculas (Zarate, 2002). Adicionalmente, dado que los estrógenos aumentan la actividad de  $\alpha$ -secretasa (enzima responsable del corte no amiloidogénico del APP), se produce una disminución neta del Beta-amiloide (Inestrosa, 2002), de esta manera también se reduce la formación de especies reactivas de oxígeno por la reacción de Fenton y de los productos de daño lipídico (MDA/4-HNE), mecanismo que podría estar llevando a cabo tibolona.

En nuestro estudio observamos que con la administración por 3 meses de tibolona, la reducción del daño a lípidos por estrés oxidativo fue inversamente proporcional a la mejoría del deterioro cognitivo leve (figura 9), esto es, que a menor concentración de MDA/4-HNE plasmático, el puntaje en el Test Neuropsi ( $r=0.858$ ,  $p<0.058$ ) aumentó, evento que podría desarrollarse a nivel cerebral con lo que tibolona actuaría como antioxidante a este nivel (Smith, 2000).



En relación a las evaluaciones antropométricas (tabla 4) no se encontró modificación alguna después de la administración de tibolona; cabe señalar que tampoco aumentaron de peso ni de porcentaje de grasa corporal; con lo cual se puede sugerir que en pacientes de esta edad y con la administración a corto plazo de este fármaco no reduce por sí solo estos parámetros; ya que al ser pacientes de mayor edad, la edad por sí misma agrega un elemento lipogénico regulado por factores diferentes a los receptores de estrógenos, además que en la menopausia disminuye el metabolismo celular e incluso cambia la distribución de grasa corporal (Carranza, 2009).

Sobre los efectos no deseados del tratamiento con tibolona, tales como dolor abdominal, micosis vaginal, hemorragia posmenopáusica entre otros (Tabla 5), en el estudio ninguna paciente los presentó, lo que indica que fue un tratamiento seguro con nula tasa de abandono, aunque hace falta corroborar con mayor número de pacientes, pues en otros estudios se han reportado efectos indeseables a partir del primer mes de la administración (Maria, 2011) , lo que hace necesaria la administración en su caso, de la terapia de rescate quedando claro que de presentarse se deberá administrar en su caso, la terapia de rescate.



## **11.- CONCLUSIONES**

- El tratamiento por 3 meses con Tibolona disminuyó el Deterioro Cognitivo Leve y la concentración de MDA/4HNE (biomarcador de daño a lípidos causado por estrés oxidativo).
- Tibolona no redujo el IMC ni el porcentaje de grasa con 3 meses de tratamiento.



## **12.- BIBLIOGRAFÍA**

**Aguilar S**, Rojas R, Gómez P, Franco A. El síndrome metabólico: concepto en evolución. *Gac Med Mex*; 140:541-8, 2004.

**Atwood C**, Huang X, Moir R, Bacarra N, Romano D, Tanzi R. Dramatic aggregation of alzheimer A $\beta$  by Cu(II) is induced by conditions representing physiological acidosis. *J BiolChem*; 273: 12821-1286, 2008.

**Barnham KJ**, Haeffner F, Ciccotosto GD, Curtain CC, Tew D, Beyreuther K, Carrington D, Masters CL, Cherny RA, Cappai R, Bush AI. Tyrosine gated electron transfer is key to the toxic mechanism of Alzheimer's disease  $\beta$ -amyloid. *FASEB J*; 18:1427-1429, 2004.

**Barrera O**, Cespedes A. Mecanismo potencial de neuroprotección y plasticidad sináptica inducidas por el estradiol a través de PI3K/GSK3beta en la isquemia cerebral. *Rev Neurol*; 46:32-39, 2008.

**Butterfield DA**, Bush A. Alzheimer's amyloid beta-peptide (1–42): involvement of methionine residue 35 in the oxidative stress and neurotoxicity properties of this peptide. *Neurobiol Aging*; 25:563-568, 2004.

**Butterfield DA**, Lauderback CM. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress. *Free Radical. Biol Med*; 32:1050-1060, 2002.

**Carr DB**, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, Shofer JB, Fish BE, Knopp RH, Kahn SE. Intra-abdominal fat is a major determinant of the national cholesterol education program adult treatment panel III criteria for the metabolic syndrome. *Endocrine Journal*; 53:2087-2094, 2004.

**Carr MC**. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab*; 88:2404-11, 2003.

**Carranza LS**, Guerrero C, Mills CA. Frecuencia del síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas mexicanas y su relación con la terapia hormonal. *Ginecol Obstet Mex*; 77:367-71, 2009.

**Church DF**, Pryor WA. Free radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Am J Clin Nutr*; 64:111-26, 2005.



**Ciccotosto** GD, Tew D, Curtain CC, Smith D, Carrington D, Masters CL, Bush AI, Cherny RA, Cappai R, Barnham KJ. Enhanced toxicity and cellular binding of a modified amyloid beta peptide with a methionine to valine substitution. *J Biol Chem*; 279:28425-42538, 2004.

**Cajaraville** MP, Bebianno MJ, Blasco J, Porte C, Sarasquete AV. The use of biomarkers to assess the impact of pollution in coastal environments of the Iberian Peninsula; Elsevier Science, 247: 295-311, 2000.

**Colenda** CC, Legault C, Rapp SR, DeBon MW, Hogan P, Wallace R, Hershey, Ockene J, Whitmer R, Phillips LS, Sarto GE. Psychiatric disorders and cognitive dysfunction among older, postmenopausal women: results from the women's health initiative memory study, *Am J Geriatr Psychiatry*; 18:177-186, 2010.

**Cranney** A, Papaioannou A, Zytaruk N, Clinical guidelines committee of osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ*; 175:52-59, 2006.

**Da Fonseca** V. Estudio y génesis de la Psicomotricidad. *Biol Med*; 13:32-33, 2000.

**Darabi** M, Ani M, Movahedian A, Zarean E, Panjehpour M, Rabbani M. Effect of hormone replacement therapy on total serum anti-oxidant potential and oxidized LDL/ $\beta$ 2-glycoprotein I complexes in postmenopausal women. *Endocrine Journal*; 57:1029-1034, 2010.

**Derstine** JL, Murray LE, Yu S, Hargrove RL, Kris PM, Beard JL. Iron status in association with cardiovascular disease risk in 3 controlled feeding studies. *Am J Clin Nutr*; 77:56-62, 2003.

**Drake** J, Link CD, Butterfield DA. Oxidative stress precedes fibrillar deposition of Alzheimer's disease amyloid beta-peptide (1-42) in a transgenic *Caenorhabditiselegans* model. *Neurobiol Aging*; 24:415-420, 2003.

**Dubey** RK, Imthurn B, Barton M, Jackson EK. Vascular consequences of menopause and hormone therapy: Importance of timing of treatment and type of estrogen. *J Cardiovasc. Res*; 66:295-306, 2005.

**Farber** SA, Nitsch RM, Schulz JG, Wurtman RJ. Regulated secretion of beta-amyloid precursor protein in rat brain. *J. Neurosci*; 15:7442-7451, 1995.

**Gillum** RF. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in mexican american men. *Int J Obes*; 25:639-645, 2001.





**Graff** R, Crook JE, Lucas J, Boeve BF, Knopman DS, Ivnik RJ, Smith GE, Younkin LH, Petersen RC, Younkin SG. Association of low plasma A<sub>42</sub>/A<sub>40</sub> with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *J Neurol*; 64:354-362, 2007.

**Greene** J. The cross-sectional legacy: A introduction to longitudinal studies of the climacteric. *Endocrine Journal*; 4: 95-101, 1992.

**Guo** S, Shumei S, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the fels longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 70:405-411, 1999.

**Haffner** S. Insulin resistance, inflammation and the prediabetes state. *Am J Cardiol*. 92:18-26, 2003.

**Han** XL, Holtzman DM, McKeel DW, Kelley J, Morris JC. Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease: potential role in disease pathogenesis. *J Neurochem*; 82:809-818, 2002.

**Henderson** M. Cognitive Changes After Menopause: Influence of Estrogen. *Clin Obstet Gynecol*; 51:618-626, 2008.

**Heidari** R, Sadeghi M, Talaei M, Rabiei K, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan healthy heart program, a population based study diabetology & metabolic syndrome. *Endocrine Journal*; 2:59, 2010.

**Hwu** CM, Fuh JL, Hsiao CF, Wang SJ, Lu SR, Wei MC, Kao WY, Hsiao LC, Ho LT. Waist circumference predicts metabolic cardiovascular risk in postmenopausal chinese women. *Endocrine Journal*; 10:73-80, 2003.

**Ian** VJ, Murray ME, Paul H. Promotion of oxidative lipid membrane damage by amyloid  $\beta$  proteins. *J Biochemistry* ; 44:12606-12613, 2005.

**Inestrosa** N, Bonnefont A. El beneficio potencial de los estrógenos en la enfermedad de Alzheimer. *Clin Obstet Gynecol*; 24:456-459, 2002.

**Iwasaki** T, Nakajima A, Yoneda M. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Endocrine Journal*; 28:2486-2491, 2005.

**Jensen** M, Hartmann T, Engvall B, Wang R, Uljon SN, Sennvik K, Näslund J, Muehlhauser F, Nordstedt C, Beyreuther K, Lannfelt L. Quantification of Alzheimer amyloid B peptides ending at residues 40 and 42 by novel ELISA systems. *Mol Medicine*; 6:291-302, 2000.



**Jinich**, Horacio B. Síntomas y signos cardinales de las enfermedades. Gaceta Med Mex; 8:96-98; 2001.

**Konigsberg** FM, Aguilar M, Bourges R, Boveris A, Bucio OL. Radicales libres y estrés oxidativo. Rev Med End; 12:3-4, 2000.

**Kloosterber** HJ, Sands R, The secret of the tissue-specificity of tibolona. J Br Menopause; 47:23-27, 2000.

**Koppaka** V, Paul C, Murray J, Axelsen PH. Early synergy between A beta 42 and oxidatively damaged membranes in promoting amyloid fibril formation by a beta 40. J Biol Chem; 278:36277-36284, 2003.

**Levy** J, Atkinson AB, Bell PM, McCance DR, Hadden DR. Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10 year follow-up of the Belfast Diet Study. Diabet Med; 15:290-296, 1998.

**Lewczuk** P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, Eikenberg O, Antz C, Krause WR, Reulbach U, Kornhuber J, Wiltfang J. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau, Neurobiol J; 25:273-81, 2004.

**Lovell** M, Robertson JD, Campell JL. Cooper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. J. Neurol. Sci; 158:47-52, 2005.

**Manzano** L , Jaime MO , "Estrés oxidativo, peptide  $\beta$ -amiloide y enfermedad de Alzheimer", Gac Méd Méx, 142: 3, 2006.

**Maria** MS, Alvaro CM, Rand M, Paulo NF, Adriana R, George A, Maria A. Safety and efficacy of tibolone and menopausal transition: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. Gynecol Endocrinol; 34:68-73, 2011

**Mattson** MP. Central role of oxyradicals in the mechanism of amyloid b-peptide cytotoxicity. Alzheimer's Dis Rev; 2:1-14, 1997.

**Montine** TJ, Markesbery WR, Morrow JD, Roberts LJ. Cerebrospinal fluid F-2-isoprostane levels are increased in Alzheimer's disease. J Neurol; 44:410-413, 1998.

**Mulder** C, Wahlund LO, Teerlink T, Blomberg M, Veerhuis R, Van GJ, Scheltens P, Scheffer PG. Decreased lysophosphatidylcholine/ phosphatidylcholine ratio in cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. J Neural Transm; 110:949-955, 2003.

**Nair** V, Turner GA. The thiobarbituric acid test for lipid peroxidation: structure of the adduct with malondialdehyde, lipids. J Biol Chem; 19:804-805; 2004.



**Nelson** TJ, Alkon DL. Oxidation of cholesterol by amyloid precursor protein and beta-amyloid peptide. *J Biol Chem*; 280:7377-7387, 2005.

**Netelbons** JC, Siregar W, Schot C, Ginkel FC, Lips P, Leeuwenkamp OR. Short-term effects of Org OD 14 and 17 b-estradiol on bone and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Maturitas*; 13:137-149, 1991.

**Netter** FH. Sistema Endocrino y Enfermedades Metabólicas. Ed Masson; 133-172, 2006.

**Nordbo** L, Bona KH, Nordoy A. Serum ferritin, sex hormones, and cardiovascular risk factors in healthy women. *Arterioscler Thromb. Gynecol Endocrinol J*; 14:857-861, 1994.

**NOM-035-SSA2-2002**, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica. Norma Oficial Mex, 2002.

**Novak** D, Howard W, Jones, Lonnie S. Ginecología de Novak. Ed McGraw- Hill Interamericana; 112-123, 2004.

**Opazo** C, Huang XD, Cherny RA, Moir RD, Roher AE, White AR, Cappai R, Masters CL, Tanzi RE, Inestrosa NC, Bush AI. Metalloenzyme-like activity of Alzheimer's disease beta-amyloid-Cu dependent catalytic conversion of dopamine, cholesterol, and biological reducing agents to neurotoxic H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J Biol Chem*; 277: 40302–40308, 2002.

**Osorno** C, Cano G, López RL, Bocanegra Y, Alarcón VP, Ocampo CM, Morales EA, Colimón N, Quiroga F, Ruiz G. Guía Colombiana para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las demencias. *Revista de la asociación colombiana de Gerontología y Geriatria*; 23:17-78. 2009.

**Ostrosky** SF, Ardila A, Roselli M. Neuropsi. Evaluación Editorial Publingenio. Neuropsicologica Breve En Español, 1-30, 2000.

**Pasantes** E, Arias C, Massiou L, Zentella A, Enfermedades neurodegenerativas. *Gaceta Med Mex*; 133-160, 1999.

**Pettegrew** JW, Panchalingam K, Hamilton RL, McClure RJ. Brain membrane phospholipid alterations in Alzheimer's disease. *Neurochem Res*; 26:771–782, 2001.



**Pratico D**, Delanty N. Oxidative injury in diseases of the central nervous system: focus on Alzheimer's disease. *Am J Med*; 109:577-585, 2000.

**Poch BJ**, Perez CM. Otorrinolaringología y patología cervico facial, Ed Panamericana, 318-319, 2005.

**Quesada MS**. Bioquímica, EUN Ed, 3 ed, 76-77, 2007.

**Reddy MB**, Clark L. Iron, oxidative stress, and disease risk. *Nutr Rev*; 62:120–124, 2004.

**Smith M**, Nunorama A, Zhu X, Takeda A, Perry G. Metabolic, metallic and mitotic sources of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Biol Chem*; 2:413-420, 2000.

**Smith MA**, Perry G. Tracking the culprit in Alzheimer disease. *Ann N.Y. Acad. Sci*; 924:35-38, 2000.

**Sinnhuber RO**, Yu TC. Characterization of the red pigment formed in the 2-thiobarbituric acid determination of oxidative rancidity. *J Biol Chem*; 23:626-34; 1998.

**Tickler AK**, Smith DG, Ciccotosto GD, Tew DJ, Curtain CC, Carrington D, Masters CL, Bush AI, Cherny RA, Cappai R, Wade JD, Barnham KJ. Methylation of the imidazole side chains of the Alzheimer disease amyloid- $\beta$  peptide results in abolition of superoxide dismutase-like structures and inhibition of neurotoxicity. *J Biol Chem*; 280:13355-13363, 2005.

**Van der DL**, Grobbee DE, Roest M, Marx J, Voorbij HA. Serum ferritin is a risk factor for stroke in postmenopausal women. *J Biol Chem*; 36:1637-1641, 2005.

**Vassalle C**, Mercuri A, Maffei S. Oxidative status and cardiovascular risk in women: Keeping pink at heart. *World J Cardiol*; 1: 26-30, 2009.

**Wang SS**, Rymer DL, Good TA. Reduction in cholesterol and sialic acid content protects cells from the toxic effects of beta-amyloid peptides. *J Biol Chem*; 276:42027-42034, 2001.

**Wolf G**. The discovery of the antioxidant function of vitamin E. *J Nutr*; 135:363-6; 2005.

**Zarate A**. Mecanismo molecular de la acción de la Tibolona sobre los tejidos, determina el efecto clínico en el reemplazo hormonal en la menopausia. *Rev. Mex End*; 34:324-327, 2002.



## **13.- ANEXOS**

### **13.1.-CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Iniciales de la paciente \_\_\_\_\_ No. de expediente \_\_\_\_\_

Texto de información para el paciente y consentimiento informado para el paciente.

#### **“EFECTO DE TIBOLONA SOBRE BIOMARCADORES ASOCIADOS A RESISTENCIA A LA INSULINA Y AL DETERIORO COGNITIVO LEVE EN PACIENTES MENOPAUSICAS”**

##### **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

Usted ha sido propuesto por su médico para que si es su deseo, participe en el estudio de investigación que a continuación se describe. Este formulario le proporcionará información detallada sobre este estudio. Léalo atentamente y si lo desea coméntelo con su familiar o pareja. Si hay algo que no entiende o si desea tener más información pregunte a su médico.

#### **OBJETIVO DE ESTUDIO:**

La insulina es una hormona que promueve la entrada de glucosa a los tejidos del cuerpo para que pueda ser utilizada y una persona desarrolle sus actividades con normalidad. Cuando las células de los tejidos no pueden reconocer a la insulina, se presenta un trastorno denominado “Resistencia a la insulina”, caracterizado por concentraciones altas de glucosa en sangre, lo cual a largo plazo predispone a Diabetes Mellitus; la aparición de la resistencia a la insulina puede presentarse en algunas mujeres a partir de la menopausia, por lo que el presente proyecto tiene por objetivo evaluar la presencia en sangre de biomarcadores asociados a resistencia a la insulina para analizar si la terapia de reemplazo puede mejorar esta condición.

#### **TEJIDO DE ESTUDIO:**

El tejido en estudio es sangre periférica, en la cual se determinará la concentración de glucosa e insulina, así como parámetros de estrés oxidativo, mismo que se relacionan con la resistencia a insulina. Al realizar lo anterior, analizaremos si existe una asociación de la reducción de la resistencia a la insulina y el tipo de terapia hormonal.

Es importante mencionar que la donación de sangre periférica no interfiere en nada con el tratamiento que ha usted se le dé.

Adicionalmente le pedimos llenar un cuestionario sobre alimentos que más consume usted.

#### **BENEFICIOS:**

Su médico la ha invitado a participar en este estudio porque está seguro que no le perjudicará y por el contrario ayudará a estudiar los trastornos de la menopausia y la manera en que la terapia de reemplazo las mejora, pues en un futuro se podría plantear opciones de prevención y/o tratamiento más específicos y eficaces.

#### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:**

Su participación en este estudio es voluntaria, por lo que usted no recibirá ningún pago. Si usted decide participar en el estudio podrá retirarse de éste en cualquier momento sin penalizaciones, ni se verá afectada su atención médica en un futuro.

Su muestra puede no ser tomada bajo las siguientes circunstancias:

- Si a usted recientemente se le detecto algún trastorno hormonal
- Si usted no regresa para las evaluaciones pertinentes
- Si usted decide en el último momento no participar



## **CONFIDENCIALIDAD**

Al firmar el “Consentimiento informado” usted autoriza tanto al personal del Hospital de la Mujer de la Secretaría de Salud, del Instituto Politécnico Nacional-Escuela Superior de Medicina y miembros del Comité de Ética para revisar su expediente clínico. Esto se realiza para revisar que el estudio se lleve a cabo correctamente.

Cualquier información recogida por las personas antes mencionadas, se mantendrá de manera confidencial.

Los datos y los resultados obtenidos durante la investigación estarán disponibles para el paciente, el médico tratante y el equipo de investigadores que realizan el proyecto.

Los documentos que lo identifican con su nombre se mantendrán de manera confidencial y si los resultados del estudio se publican, su identidad permanecerá también confidencial. Su doctor le entregará una copia del Consentimiento Informado, junto con una copia de este texto de información para el paciente.

Para cualquier duda sobre el presente protocolo se puede dirigir con su médico tratante Dra. María de la Luz Linares Pérez y los investigadores: Dra. Claudia C. Calzada Mendoza o con el M.C. Said Fernández Hernández, M.C. y P. Elia Adriana de Moral Laguna de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional a los teléfonos 5729-6300 ext. 62824 y 62820.

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Por medio de la presente certifico que voluntariamente acepto participar en el proyecto “Efecto de tibolona sobre biomarcadores asociados a resistencia a la insulina y al deterioro cognitivo leve en mujeres menopáusicas” y confirmo que he leído y recibido copia de la información para el paciente y del Consentimiento Informado.

\_\_\_\_\_  
Nombre de la Paciente  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Médico  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha





### 13.3.-HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



#### HOSPITAL DE LA MUJER S.S.A HISTORIA CLINICA DE CLIMATERIO



Nombre \_\_\_\_\_ No. Exped \_\_\_\_\_  
Fecha de inicio del estudio \_\_\_\_\_ Edo. Civil \_\_\_\_\_  
Dirección y tel. \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES FAMILIARES ( PRIMER GRADO ) :

Enfermedad cardiovascular	Tipo? _____	Quien? _____
Ca de mama o útero	Cual? _____	Quien? _____
Diabetes	Tipo? _____	Quien? _____
Osteoporosis y fracturas	Sitio? _____	Quien? _____
Otros _____		

#### ANTECEDENTES QUIRURGICOS ( mama, útero, ovario).

Diagnóstico y fecha \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS

Menarca \_\_\_\_\_ Ritmo \_\_\_\_\_ I.V.S.A \_\_\_\_\_ G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_  
A \_\_\_\_\_ C \_\_\_\_\_ Edad en el primer embarazo \_\_\_\_\_ Tiempo máximo de lactancia \_\_\_\_\_  
Anticonceptivos hormonales \_\_\_\_\_ Cual \_\_\_\_\_ Tiempo de uso \_\_\_\_\_  
Fecha y motivo de suspensión \_\_\_\_\_  
Alteraciones en el patrón de la menstruación? \_\_\_\_\_  
Edad de presentación de la U. R. \_\_\_\_\_

Señalar síntomas: bochornos ( No. e intensidad) \_\_\_\_\_  
Parestesias, irritabilidad, insomnio, depresión, llanto fácil, cefalea, modificaciones en el deseo sexual, dispareunia, vagina seca, IUE., artralgias, mialgias, otros. \_\_\_\_\_  
Recibió T. H. \_\_\_\_\_ Fecha de inicio \_\_\_\_\_ Cual \_\_\_\_\_  
Dosis y tiempo de empleo \_\_\_\_\_ Efectos colaterales? \_\_\_\_\_  
Cuales? \_\_\_\_\_

#### FACTORES DE RIESGO

##### CARDIOVASCULAR:

T.A. \_\_\_\_\_ Cintura \_\_\_\_\_ Cadera \_\_\_\_\_ Indice cintura cadera \_\_\_\_\_  
Glucosa \_\_\_\_\_ Colesterol \_\_\_\_\_ HDL \_\_\_\_\_ LDL \_\_\_\_\_  
Triglicéridos \_\_\_\_\_ Enfermedad Coronaria \_\_\_\_\_ Tipo de dieta \_\_\_\_\_  
Otros (señale) estrés, sedentarismo, tabaquismo (edad de inicio y No.) \_\_\_\_\_  
Ejercicio ( tipo y frecuencia ) \_\_\_\_\_

##### OSTEOPOROSIS :

Talla \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Indice de Masa Corporal \_\_\_\_\_ Alcoholismo \_\_\_\_\_  
Café (No. de tasas al día) \_\_\_\_\_ Empleo de (señale):  
refrescos de cola, diuréticos, corticoides, anticonvulsivos, anticoagulantes . Enfermedad renal o endocrina \_\_\_\_\_

##### R. DE CA DE ENDOMETRIO

Sangrados uterinos anormales sin diagnóstico \_\_\_\_\_ B.E. con atipias? \_\_\_\_\_  
Radioterapia previa? \_\_\_\_\_

##### R. DE CA DE MAMA

Antecedente de patología mamaria proliferativa? \_\_\_\_\_



Otras enfermedades y tratamiento \_\_\_\_\_

**EXPLORACION FISICA:**

TIROIDES \_\_\_\_\_

MAMAS \_\_\_\_\_

CARDIORESPIRATORIO \_\_\_\_\_

ABDOMEN \_\_\_\_\_

GINECOLOGICA \_\_\_\_\_

MS. PELVICOS \_\_\_\_\_

OTROS HALLAZGOS \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICO**

Factores de riesgo : C.V. ( ) Osteoporosis ( ) Ca. Útero ( ) Ca. Mama ( )  
Perimenopausia ( ) Falla ovárica prematura ( ) Amenorrea quirúrgica ( )  
Postmenopausia de \_\_\_\_\_ años de evolución.

**EXAMENES SOLICITADOS**

BH ( ) QS ( ) PERFIL DE LIPIDOS ( ) PERFIL TIROIDEO ( ) F.S.H ( ) L.H. ( )

ESTRADIOL ( ) PROLACTINA ( ) MASTOGRAFIA ( ) DENSITOMETRIA ( )

ULTRASONIDO PELVICO ( ) ULTRASONIDO DE MAMA ( ) OTROS \_\_\_\_\_

**INDICACIONES :** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_





### 13.4.- TEST NEUROPSI

**NEUROPSI**  
**EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL**  
(Dra. Feggy Ostrosky-Solis, Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli)

**RANGO DE EDAD: 51 -65      NIVEL DE ESCOLARIDAD: 0 años de estudio**  
**NOMBRE      EDAD      SEXO**

**PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS**

Puntuación normalizada	ORIENTACION			ATENCIÓN Y CONCENTRACION		MEMORIA				LENGUAJE			FUNCIONES EJECUTIVAS CONCEPTUALES Y MOTORAS				Puntuación normalizada					
	Tiempo	Lugar	Persona	Digitos	Detección Visual	20-3	Palabras	Figura semicompleja	Espontánea	Por categorías	Reconocimiento	Figura semicompleja	Denominación	Repeticion	Comprension	Fluidez verbal semántica		Similitudes	Mano derecha	Mano izquierda	Movimientos alternos	Reacciones opuestas
3				6				12				12				29						3
2				5			6	10	6			10-11.5			6	24-26						2
1				4	15-16	5	9-9.5	5	6			8.5-9			5	18-20	5-6		2			1
0	3			3	13-14	4	8-8.5	4				8	8		4	15-17	3-4					0
-1	2	1	3	2	8-12	2-3	6.5-7.5	1-3	4-5	6	6.5-7.5	7	4	3	10-14	2	1	1	2			0
-2				2	6-7	1	5.5-6	0		5	5.5-5				8-9	0-1		1			-1	
-3	1	1	0		4-5	0	4.5-5		3	4.5	6	2	5-7					0	1		-2	
					2-3	3	4	2		3-4		1				0					-3	
				0-1		2	2-3.5	1		2-2.5	5		2-4									
	1	1	0							1-1.5	3											
	0	0	0				0-1	0-1.5	0	1-4	0	0-4	0-2	0	0-1						0	

Normal Alto   Normal   Moderado   Severo

**NEUROPSI**  
**EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL**  
(Dra. Feggy Ostrosky-Solis, Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli)

**RANGO DE EDAD: 51 -65      NIVEL DE ESCOLARIDAD: 1-4 años**  
**NOMBRE      EDAD      SEXO**

**PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS**

Puntuación normalizada	ORIENTACION			ATENCIÓN Y CONCENTRACION		MEMORIA				LENGUAJE			FUNCIONES EJECUTIVAS CONCEPTUALES Y MOTORAS				Puntuación normalizada							
	Tiempo	Lugar	Persona	Digitos	Detección Visual	20-3	Palabras	Figura semicompleja	Espontánea	Por categorías	Reconocimiento	Figura semicompleja	Denominación	Repeticion	Comprension	Fluidez verbal semántica		Fluidez verbal fonológica	Similitudes	Cálculo	Mano derecha	Mano izquierda	Movimientos alternos	Reacciones opuestas
3				6																			3	
2				5	16		6					11-12			6									2
1					14-15			6	6			9.5-10.5			5	22	13-15	6	3		2	2		1
0	3			4	12-13	5	10.5-12	5	5	6	8.5-9	8			19-21	11-12	5		2				2	
-1	2	1	3	3	9-11	4	8.5-10	4	4		7-8	4	4	15-18	8-10	3-4	2	1	1	1			0	
-2				2	8	3	7.5-8	2-3		5	5.5-6.5				13-14	4-7	2	1					-1	
-3	1	1	0		6-7		6.5-7	1	3	4.5-5	7	3	11-12	0-3	1								-2	
					4-5		5.5-6	0					3	9-10			0	0	0	0	1		-3	
				1-2		3		2	3-4	3-4		2			4-8	0								
	0	0	0	0	0-3	0	0-2	0-5	0-1	0-2	0-2	0-6	0-2	0-1	0-3								0	

Normal Alto   Normal   Moderado   Severo



# Efecto de Tibolona Sobre Biomarcadores Asociados a Deterioro Cognitivo Leve en Pacientes Menopáusicas



**NEUROPSI**  
**EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL**  
(Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli)

**RANGO DE EDAD: 51-65      NIVEL DE ESCOLARIDAD: 5-9 AÑOS DE ESTUDIO**

**NOMBRE** \_\_\_\_\_ **EDAD** \_\_\_\_\_ **SEXO** \_\_\_\_\_

Puntuación normalizada		PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS																		Puntuación normalizada								
		ORIENTACION			ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN		MEMORIA			LENGUAJE			LECTURA ESCRITA			FUNCIONES EJECUTIVAS CONCEPTUALES Y MOTORAS												
		Tiempo	Lugar	Persona	Dígitos	Detección Visual	20-3	Palabras	Figura semicompleja	Esquema	Por categorías	Reconocimiento	Figura semicompleja	Denominación	Replicación	Comprensión	Fluidez verbal semántica	Fluidez verbal fonológica	Lectura		Dictado	Copiado	Similitudes	Cálculo	Secuenciación	Mano derecha	Mano izquierda	Movimientos alternos
3					6																							3
2					5																							2
1					16												19											1
0	3	2	1		12-13	5		12		6		12				15-16	16-18		3			6			2	2	2	0
-1					8-9			10	3	3		7-7.5			5	14	6-7				3	2		1				-1
-2					6-7	3		9.5	2	2		6-6.5				11-13	2-5	1			2				1	1	1	-2
-3	0-2	0	0	0	0-1	0-1	0-2	0-7	0	0-4	0-1.5	0-3	3	0-2				0	0			0						-3

Normal Alto    Normal    Moderado    Severo

**NEUROPSI**  
**EVALUACION NEUROPSICOLOGICA BREVE EN ESPAÑOL**  
(Dra. Feggy Ostrosky-Solis; Dr. Alfredo Ardila y Dra. Mónica Rosselli)

**RANGO DE EDAD: 51-65      NIVEL DE ESCOLARIDAD: 10-24 AÑOS DE ESTUDIO**

**NOMBRE** \_\_\_\_\_ **EDAD** \_\_\_\_\_ **SEXO** \_\_\_\_\_

Puntuación normalizada		PERFIL DE FUNCIONES COGNOSCITIVAS																		Puntuación normalizada								
		ORIENTACION			ATENCIÓN Y CONCENTRACIÓN		MEMORIA			LENGUAJE			LECTURA ESCRITA			FUNCIONES EJECUTIVAS CONCEPTUALES Y MOTORAS												
		Tiempo	Lugar	Persona	Dígitos	Detección Visual	20-3	Palabras	Figura semicompleja	Esquema	Por categorías	Reconocimiento	Figura semicompleja	Denominación	Replicación	Comprensión	Fluidez verbal semántica	Fluidez verbal fonológica	Lectura		Dictado	Copiado	Similitudes	Cálculo	Secuenciación	Mano derecha	Mano izquierda	Movimientos alternos
3																												3
2					6												33											2
1					5			6									31-32	22-24										1
0	3	2	1		14-16			12	6	6	6	11-12				25-27	17-19				6	3		2	2			0
-1					9-10			10.5	3	4	5	7.5-8.5				20-24	12-16	3	1	1	5	2	1	1		2	2	-1
-2					3	7-8	4	4	10		3	6-7	7	3		14-16	8-9	2										-2
-3	0-2	0-1	0	0	0-4	0-2	0-2	0-7.5	0	0	0-3	0-4	0-5	0-1	0-4	0-8	0-3	0-1	0	0	0-1	0	0					-3

Normal Alto    Normal    Moderado    Severo



### 13.5.-ESCALA DE GREEN

ANSIEDAD
1. Palpitaciones cardíacas rápidas o fuertes
2. Sensación de tensión o nerviosismo
3. Dificultad para dormir
4. Excitable
5. Crisis de pánico
6. Dificultad para concentrarse
DEPRESION
7. Sensación de cansancio o falta de energía
8. Pérdida de interés en la mayoría de las cosas
9 Sensación de infelicidad o depresión
10. Accesos de llanto
11. Irritabilidad
SOMATICA
12. Sensación de vértigo o desvanecimiento
13. Presión o tensión en la cabeza o el cuerpo
14. Adormecimiento de cuerpo
15. Dolores de cabeza
16. Dolores de músculos o articulaciones
17. Pérdida de sensibilidad en manos y pies
18. Dificultad para respirar
VASOMOTORA
19. Bochornos
20. Sudoraciones Nocturnas
SEXUAL
21. Pérdida de interés en el sexo
0= Ausentes, no hay ningún síntoma 1= Ligeros, no incomodan 2= Moderados, Incomodan, sin interferir con vida diaria 3= Severos, Incomodan e interfieren con vida diaria

## 13.6.-TRIPTICO DE INFORMACION A LA PACIENTE

### ¿Qué es lo que puedo sentir?

Existen muchos síntomas relacionados con la menopausia que varían de mujer a mujer, aunque algunos se presentan con mayor frecuencia, tales como:

- Bochornos.
- Dolor de cabeza.
- Resequedad vaginal.
- Dolor durante las relaciones sexuales.
- Problemas para dormir.
- Depresión caracterizada por fatiga, llorar fácilmente, pérdida de interés en las actividades diarias y baja autoestima.
- Cambios de humor.



### Otras alteraciones que se presentan en este periodo son:



- Osteoporosis:  
Pérdida de la densidad ósea.
- Riesgo cardiovascular:  
Mayor probabilidad de sufrir hipertensión arterial, angina de pecho e infartos.
- Resistencia a la insulina:  
Incapacidad del cuerpo para usar glucosa caracterizada por hiperglucemia y concentraciones altas de insulina, lo que puede ocasionar Diabetes Mellitus.

### ¿Existe algún tratamiento para mejorar los síntomas?

En algunas mujeres, los síntomas desaparecen solos con el tiempo,

Otras, sin embargo, presentan manifestaciones severas, por lo que en ellas si se necesita emplear un tratamiento farmacológico.



Los medicamentos usualmente contienen hormonas que los ovarios dejan de producir.

La terapia hormonal puede contener sólo estrógeno, estrógeno con progesterona o Tibolona; cada uno de ellos se emplea de acuerdo a las características de cada mujer.

### Recomendaciones!!!



La terapia de reemplazo hormonal, puede retardar enfermedades que se presentan en la menopausia y evitar sus complicaciones.

Ayuda a mejorar la calidad de vida de las personas que se encuentra en la post-menopausia.

Acude al médico para que te oriente e indique el mejor tratamiento.

No te automediques!!!!

### Realizado por:

Claudia Camelia Calzada Mendoza,  
Doctora en Ciencias en Investigación en Medicina.  
María de la Luz Linares P  
Médico especialista Ginecología y Obstetricia  
Elia Adriana del Moral Laguna.  
Médico Cirujano y Partero  
Said Fernández Hernández.  
Médico Cirujano.

### Horarios de Atención:

Jueves y Viernes,  
10:00 a.m. a 1:00 p.m.  
Laboratorio 107 "Señalización Intracelular"  
Edificio de Posgrado e Investigación  
Escuela Superior de Medicina, IPN.  
Plan de San Luis Esq. Díaz Mirón S/N  
Col. Santo Tomas, Delegación Miguel Hidalgo.  
México, D.F.  
Teléfono: 57296300 ó 57296000 Extensión: 62824

### Referencias:

- www.mimenopausia.com.
- Schnatz PF, Serra J, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Menopausal symptoms. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61 (3): 187-93.
- Obstetricia, Ginecología y Salud de la mujer. Netter, Roguer P. Smith; Edit. Masson; 2005; 378-379.
- NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer.

### CONOZCA MÁS DE LA MENOPAUSIA

#### ¿Sabías que es la Menopausia?

Es el cese permanente del sangrado menstrual durante doce meses o más; debido a un cambio fisiológico normal que experimentan las mujeres entre los 40 y 50 años.



#### ¿Por qué ocurre la Menopausia?

Se debe a la disminución en la cantidad de estrógenos (entre otras hormonas) en el cuerpo, debido a una reducción en la función de los ovarios.

Los estrógenos actúan sobre muchos órganos tales como la piel, el sistema nervioso, huesos, sistema cardiovascular y genitales.

Los síntomas de la menopausia se deben a que los niveles de estrógenos bajan en cada uno de éstos órganos.





### 13.7.- CARTA DE ACEPTACIÓN DE COMITE DE ÉTICA



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**  
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Febrero, 22, 11

**COMITÉ DE ÉTICA**  
**DE LA SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN ESM-IPN**

El Comité ha revisado el proyecto de investigación denominado:

**“Efecto de Tibolona sobre biomarcadores asociados a resistencia a la insulina y al deterioro cognitivo leve en pacientes menopáusicas”**


Nombre del investigador director del proyecto: Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza

Fecha en que se presentó el proyecto de Investigación: 15 de febrero del 2011, fecha en la que se entrega el resultado: 22 de febrero del 2011.

**DICTAMEN: ACEPTADO**

Firma de los integrantes del Comité:

  
Dr. Carlos Castillo Henkel  
PRESIDENTE

  
Dra. Adriana Becerril Montes  
SECRETARIO TÉCNICO

  
Dr. Eleazar Lara Padilla  
SECRETARIO

  
2011 Dra. Ma. de la Luz Sevilla González  
VOCAL

  
Ramses Quinto Cervantes  
VOCAL

Plan de San Luis y Díaz Mirón, C.P. 11340 México D.F. Tel. 5729-6000 Ext. 62793