



## Revisión

**Bochornos y estrés oxidativo en la postmenopausia. Una revisión narrativa***Hot flashes and oxidative stress in postmenopause. A narrative review***Ana Karen Ruiz-Rodríguez<sup>1</sup>, Jesús Aguilar-Castro<sup>2</sup> y Martha A. Sánchez-Rodríguez<sup>3</sup>**<sup>1</sup> Estudiante del posgrado en Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, UNAM<sup>2</sup> Estudiante del posgrado en Ciencias Biológicas, FES Zaragoza, UNAM<sup>3</sup> Profesora de Carrera Titular C de la Carrera de Química Farmacéutico Biológica, FES Zaragoza, UNAM**RESUMEN**

**Introducción.** Durante la etapa postmenopáusica se presentan los coloquialmente llamados bochornos con una prevalencia del 70-80%. La sintomatología vasomotora es la causante de más de un tercio de las visitas ginecológicas, debido a que la afectación puede ir desde una simple molestia hasta impedimentos para realizar actividades de la vida cotidiana como hacer ejercicio o el traslado en el transporte público. A su vez, en diversos estudios se ha observado que la menopausia es un factor de riesgo para presentar estrés oxidativo, el cual es una ruptura entre el balance de la generación de especies reactivas de oxígeno y la capacidad del sistema antioxidante para reparar los daños resultantes. Debido a ello, es necesario precisar la relación entre el estrés oxidativo y los bochornos, así como su mecanismo para facilitar el entendimiento del proceso.

**Objetivo.** Presentar el estado del arte del conocimiento sobre la relación entre los marcadores de estrés oxidativo y bochornos en mujeres postmenopáusicas. **Desarrollo.** Se identificaron los artículos que estudiaron la relación entre los bochornos y estrés oxidativo en la postmenopausia a través de una revisión exhaustiva de la literatura. Se incluyeron artículos de investigación y revisión para la evaluación de esta posible relación. **Conclusión.** Con base en la evidencia científica analizada, existe controversia acerca de la relación entre estrés oxidativo y bochornos, por lo cual es importante realizar ensayos clínicos que respondan a este vacío en el conocimiento.

**Palabras clave:** Síntomas vasomotores, climaterio, radicales libres, especies reactivas de oxígeno

**ABSTRACT**

**Introduction.** During the postmenopausal stage the commonly called hot flashes are present at a prevalence of 70-80%. The vasomotor symptoms are the main cause for more than a third of gynecological care. This is because it can affect from a simple discomfort to impediments to carry out daily life activities, such as exercising or commuting. In turn, in several studies, menopause has been considered a risk factor to oxidative stress, which is a break between the balance oxidative stress generation and the antioxidant system capability to repair the resulting damage. For this reason, it is necessary to specify the association between hot flashes and oxidative stress, as well as their mechanism to understand the process easily. **Aim.** To present the knowledge state of the art about the relationship between oxidative stress markers and hot flashes in postmenopausal women. **Narrative.** The scientific information that studied the relationship between hot flashes and oxidative stress in postmenopausal stage was identified through an exhaustive literature review. Research and review studies were included to evaluate this possible association. **Conclusion.** Based on the analyzed scientific evidence, there is a controversy about the relationship between oxidative stress and hot flashes. Hence, it is important to carry out clinical trials which try to respond to this question.

**Keywords:** vasomotor symptoms, climacteric, free radicals, reactive oxygen species.

**Correspondencia:** Martha A. Sánchez-Rodríguez  
E. mail: masanrod@yahoo.com.mx

Artículo recibido: 25 de marzo de 2020  
Artículo aceptado: 7 de mayo de 2020



## INTRODUCCIÓN

La menopausia representa un evento significativo en la vida de cada mujer ya que conlleva implicaciones médicas, psicosociales y culturales. El aumento en la expectativa de vida, principalmente en países industrializados donde la edad promedio alcanza los 80 años, ha llevado a que las mujeres pasen más de un tercio de sus vidas en estado posmenopáusico, con un incremento del estrés oxidativo por envejecimiento celular, probablemente asociado a la deficiencia estrogénica.<sup>1</sup> Se reconoce la relación entre esta deficiencia y el alto riesgo de presentar sintomatología vasomotora, atrofia urogenital, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, síndrome metabólico y deterioro cognitivo, por lo que los síntomas que acompañan a la menopausia y las morbilidades asociadas a la edad son de crucial importancia en la salud de la mujer.<sup>2</sup>

De los síntomas vasomotores, los llamados bochornos son los que más aquejan a la mujer que comienza con el envejecimiento ovárico, etapa conocida como perimenopausia. Se calcula que la prevalencia de bochornos en las mujeres postmenopáusicas es aproximadamente del 77%, enfatizándose que el

90% padecerá bochornos de severos a muy severos, los cuales provocan a su vez insomnio, cambios en el estado de ánimo y depresión, siendo estos últimos promotores de la generación especies reactivas de oxígeno y a su vez de estrés oxidativo; por lo que se habla de una posible relación entre la presencia de bochornos y el aumento del estrés oxidativo en esta etapa.<sup>1,3,4</sup> En este trabajo se hace una revisión de la posible relación entre los bochornos y el estrés oxidativo (EO), enfatizando su potencial mecanismo para el mejor entendimiento de este proceso biológico.

## MENOPAUSIA

La menopausia es una etapa en la vida de la mujer en la cual deja de menstruar y se presenta alrededor de los 50 años.<sup>1</sup> Según la OMS se define como el cese permanente de la menstruación que resulta de la disminución o depleción de la actividad ovárica folicular, el cual clínicamente es detectado después de 12 meses de amenorrea sin periodos espontáneos de sangrado y sin que exista algún daño físico o patológico (Figura 1).<sup>1,2</sup>

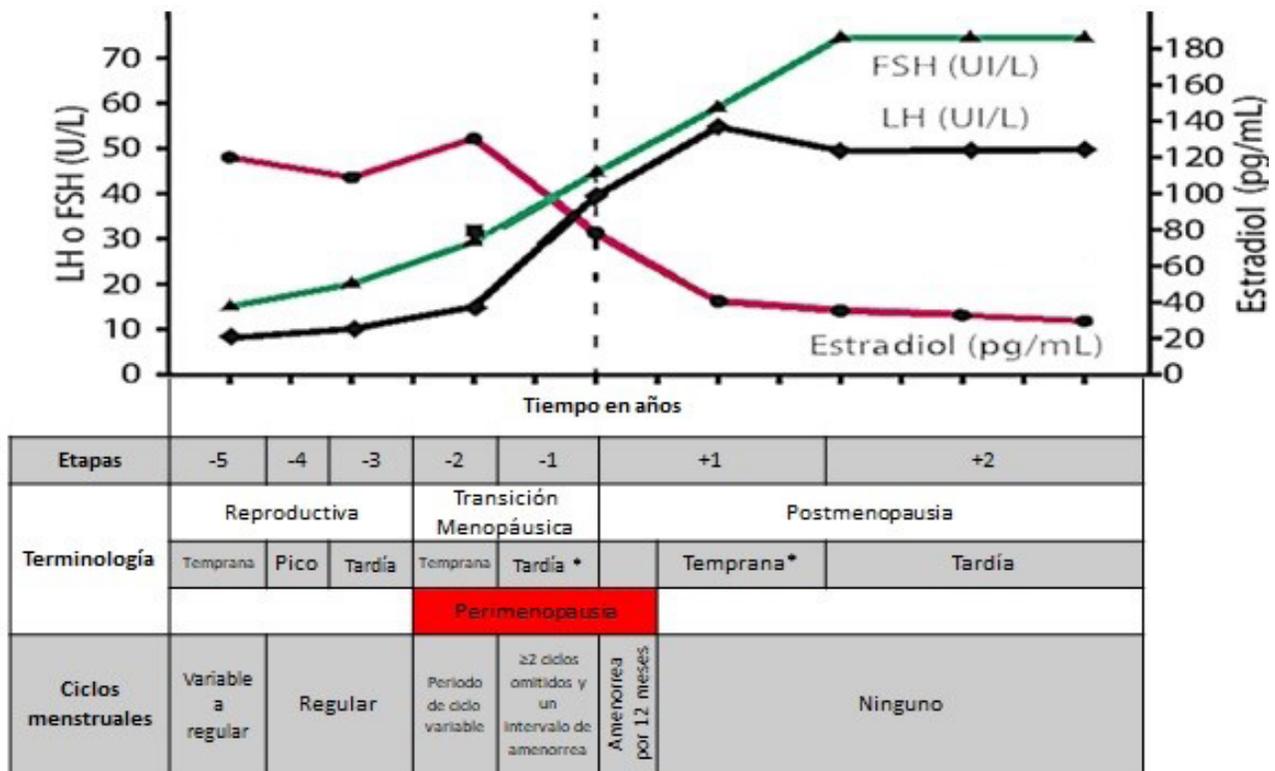


Figura 1. Etapas y niveles hormonales en el envejecimiento femenino. \*Etapas caracterizadas por la presencia de bochornos. Modificado de Harlow et al. (2011)<sup>8</sup>

Cuando una mujer tiene aproximadamente 35 años, los ovarios comienzan a variar la producción de estrógenos y progesterona marcando el decaimiento folicular, aunque es poco probable que suceda antes de los 40 años, la menopausia puede presentarse entre 35 y 50 años de edad y particularmente las mujeres fumadoras experimentan dicho suceso de manera prematura.<sup>1,5,6</sup> Sin embargo, clínicamente no es posible diagnosticar anticipadamente en qué momento sucederá, sino hasta que ya se está en ella. Previo al cese de la menstruación, se tiene un periodo denominado perimenopausia que se da cuando comienzan los cambios clínicos, biológicos y endocrinológicos, y abarca aproximadamente 12 meses previos a la amenorrea. La perimenopausia puede dividirse en tres etapas: premenopausia, climaterio y posmenopausia.<sup>7,8</sup>

Durante la menopausia se presentan cambios hormonales muy importantes, que afectan la calidad de vida de la mujer a corto, mediano y largo plazo, los cuales son:<sup>9,10</sup>

(i) A corto plazo: sintomatología vasomotora dentro de la cual se encuentran bochornos, que se presentan primordialmente desde la etapa perimenopáusica hasta la menopausia temprana, y sudoraciones profundas. Se hace referencia a que esta sintomatología se presenta en el 75% de las mujeres y 1/3 de ellas manifiestan que dichos síntomas afectan su calidad de vida. Estos síntomas vasomotores provocan la mayoría de las veces insomnio. A nivel psicológico se encuentra una tendencia a depresión o disminución del estado de ánimo y pérdida de la memoria.

(ii) A mediano plazo: se presentan alteraciones en el aparato genitourinario, ya que el estado hipostrogénico provoca una disminución en la turgencia tisular y la resistencia a la tracción, así como incontinencia urinaria y constantes infecciones de vías urinarias.

(iii) A largo plazo: se presentan enfermedades que influyen mucho en el estado de salud de las mujeres como son: osteoporosis, enfermedad cardiovascular, y afectación del sistema nervioso central (dentro de lo cual se encuentra el Alzheimer).

Biológicamente, los estrógenos tienen actividad en diferentes órganos, no solo en los ovarios, por lo cual, en la etapa postmenopáusica al haber un déficit, se provocan alteraciones prácticamente en todo

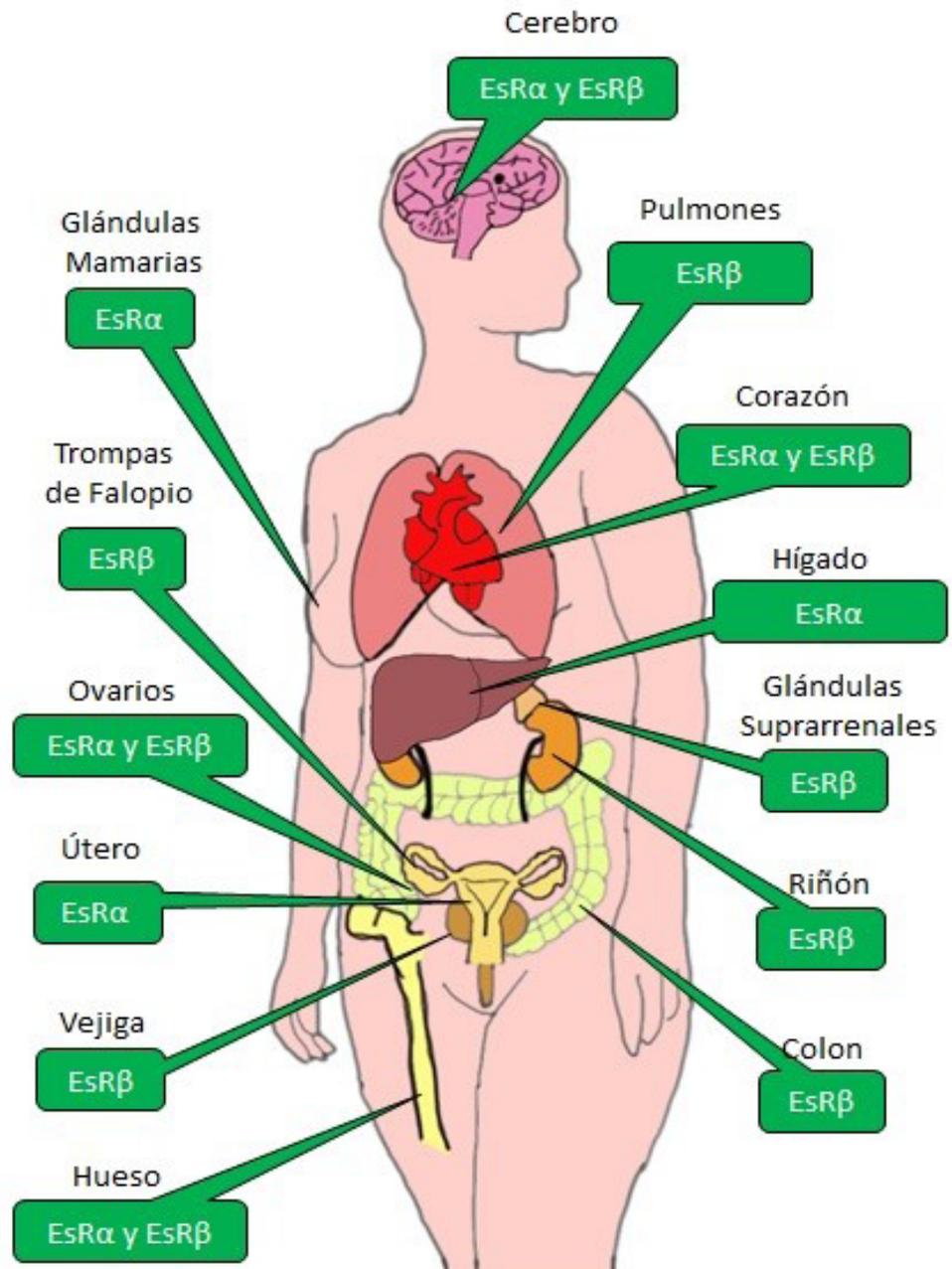


Figura 2. Localización del receptor estrógeno en el tejido humano alfa y beta. Modificado de Drummond y Fuller (2010)<sup>11</sup>



el cuerpo de la mujer.<sup>11</sup> El efecto de estas hormonas se lleva a cabo mediante dos receptores alfa y beta. De forma exclusiva, los receptores alfa actúan sobre útero, la mama, hígado y riñón; y los beta sobre hipófisis, tracto genitourinario, glándulas suprarrenales, colon y trompas de Falopio. A su vez, existen órganos y sistemas que poseen ambos receptores, como el hueso, el sistema cardiovascular, ovario y cerebro (Figura 2).<sup>12</sup>

El efecto del déficit estrogénico sobre la hipófisis provoca los síntomas más asociados con la menopausia, los vasomotores, coloquialmente llamados bochornos.

### BOCHORNOS

El término bochorno describe la sensación causada por un aumento de temperatura de manera repentina, la cual se manifiesta y observa como un incremento de calor y sudoración. Comienza en la parte superior del cuerpo (tórax) acompañado de vasodilatación periférica y enrojecimiento de la zona; dependiendo de la intensidad, puede ir acompañada de taquicardia, sensación de pánico y/o ansiedad.<sup>13,14</sup>

Los síntomas vasomotores persisten aproximadamente 7.4 años, según un estudio realizado en Estados Unidos que evaluó la salud en las mujeres, y parece estar vinculado con el riesgo cardiovascular, el deterioro cognitivo y la pérdida de hueso.<sup>15</sup> A su vez, estos síntomas han sido asociados con la disminución de la calidad del sueño, irritabilidad y dificultad para concentrarse, reduciendo la calidad de vida y propiciando un estado de salud pobre.<sup>2</sup>

Los bochornos se presentan con una prevalencia del 70-80% en mujeres postmenopáusicas, generalmente van acompañados de algún otro síntoma como: insomnio, irritabilidad, fatiga, dolores articulares, depresión, vértigo, y/o pérdida de la libido, los cuales afectan directamente la calidad de vida de las mujeres en esta etapa.<sup>12,14</sup> Actualmente se tiene la teoría de que los bochornos son los desencadenantes de estos síntomas ya que, al haber bochornos durante la noche, se presenta el insomnio, a su vez, al no dormir bien existe irritabilidad y cambios de humor, a su vez, al no haber sueño reparador pueden aparecer dolores articulares por la acumulación de radicales libres y fatiga. Lo anterior coloca a los síntomas vasomotores como una prioridad para la mujer durante la etapa postmenopáusica.<sup>17-20</sup>

La frecuencia de los bochornos es variable ya que se han encontrado estudios en los cuales entre el 16-70% de las pacientes padecen como mínimo un bochorno diario; por otro lado la intensidad de los bochornos va generalmente en una escala de leve a severo, sin embargo depende del criterio del investigador que lo esté evaluando el definir las categorías de las intensidades.<sup>19</sup> A su vez, existen factores de riesgo determinados para padecerlos como: la edad a la que se presenta la menarquia, historia de ciclos irregulares, ejercicio, consumo de alcohol y tabaco, obesidad y raza.<sup>22-24</sup>

Estos síntomas vasomotores, que son los más referidos por las mujeres occidentales, se consideran como un trastorno en la termorregulación central y se explican por la siguiente secuencia de hechos de privación estrogénica que induce a nivel hipotálamo-hipófisis el desequilibrio de diversos neurotransmisores hipotalámicos (catecolaminas, endorfinas y dopamina) los que son capaces de:

- 1) estimular el centro termorregulador, que a su vez aumenta la temperatura corporal por activación del simpático cervical (evento que inicia los sofocos), con una vasodilatación y sudoración subsecuente como resultado del ajuste de la temperatura del cuerpo por el termostato;
- 2) activar las neuronas del núcleo productor de GnRH (hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas) lo que aumenta los niveles de LH (hormona luteinizante).<sup>12,17</sup>

Se sabe que las neuronas que contienen GnRH están situadas en el hipotálamo anterior y en el núcleo arqueado, y se encuentran muy próximas a los centros de termorregulación, presentes también en el área anterior del hipotálamo, y se supone que probablemente los mismos estímulos originan simultáneamente el pulso de producción de GnRH y el flujo de calor. Por otra parte, se han encontrado receptores de estrógenos y progesterona en el hipotálamo anterior, además, se sabe que esta parte del hipotálamo inerva al ganglio cervical superior, que comprende la distribución de las sofocaciones.<sup>12</sup>

Se supone que los productores de los estímulos comunes, que originan el flujo vasomotor de calor y el pulso de GnRH y de LH serían los neurotransmisores. La caída de los estrógenos iniciaría cambios en el sistema nervioso central, a nivel del hipotálamo

anterior, produciéndose un desequilibrio de los neurotransmisores, particularmente las catecolaminas y los opiáceos endógenos, y éstos serían los responsables de los síntomas vasomotores y también de la liberación anormal de neuropéptidos hipotalámicos.<sup>12</sup>

Sin embargo, no existe información contundente acerca del mecanismo por el cual el déficit estrogénico y los bochornos están ligados, por lo que, para intentar explicar científicamente este síntoma, han surgido una serie de posibles mecanismos, los cuales se describen a continuación:

**1.** La primera hipótesis se encuentra vinculada a la sobreexpresión del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> causada por el déficit estrogénico.<sup>25</sup> Al respecto, se realizaron experimentos con ratas sobre este receptor al administrarles hormonas y se observó que la presencia de estrógenos regula su expresión; a su vez, se realizó un segundo experimento con fármacos que inducen la expresión de este receptor provocando una hipertermia.<sup>17,26,27</sup> Por lo anterior se plantea que al haber un déficit estrogénico, existe una inestabilidad de la GnRH provocando un aumento de serotonina, que a la vez propicia una sobreexpresión de este neuro receptor desencadenando un desequilibrio en el centro termorregulador del hipotálamo, el

cual se manifiesta como una elevación de temperatura llamada bochorno (Figura 3).<sup>28</sup>

**2.** Otra de las teorías apunta hacia una relación con distintos neurotransmisores como la noradrenalina, dopamina, serotonina y opiáceos endógenos, los cuales modifican la regulación del centro termorregulador por vías noradrenérgicas. Al llegar la menopausia estos neurotransmisores son mayormente expresados, lo que provoca un descenso del punto de ajuste de la termorregulación que desencadena los bochornos.<sup>28</sup>

**3.** La tercera explicación apunta a que se han observado similitudes entre el síndrome de privación de opiáceos (sofocos, enrojecimiento de la cara y tronco, transpiración, temblores y trastornos del sueño) y el déficit estrogénico. Los estrógenos estabilizan el centro termorregulador del hipotálamo al mantener la actividad opioide a dicho nivel y su déficit causa una disminución de opioides en el hipotálamo, llevando a la inestabilidad del centro termorregulador causando algo parecido a un síndrome de abstinencia.<sup>29,30</sup>

**4.** Por último, el aumento de noradrenalina y de ácidos grasos libres, sugieren una activación del sistema simpático, provocando un aumento de la lipólisis,

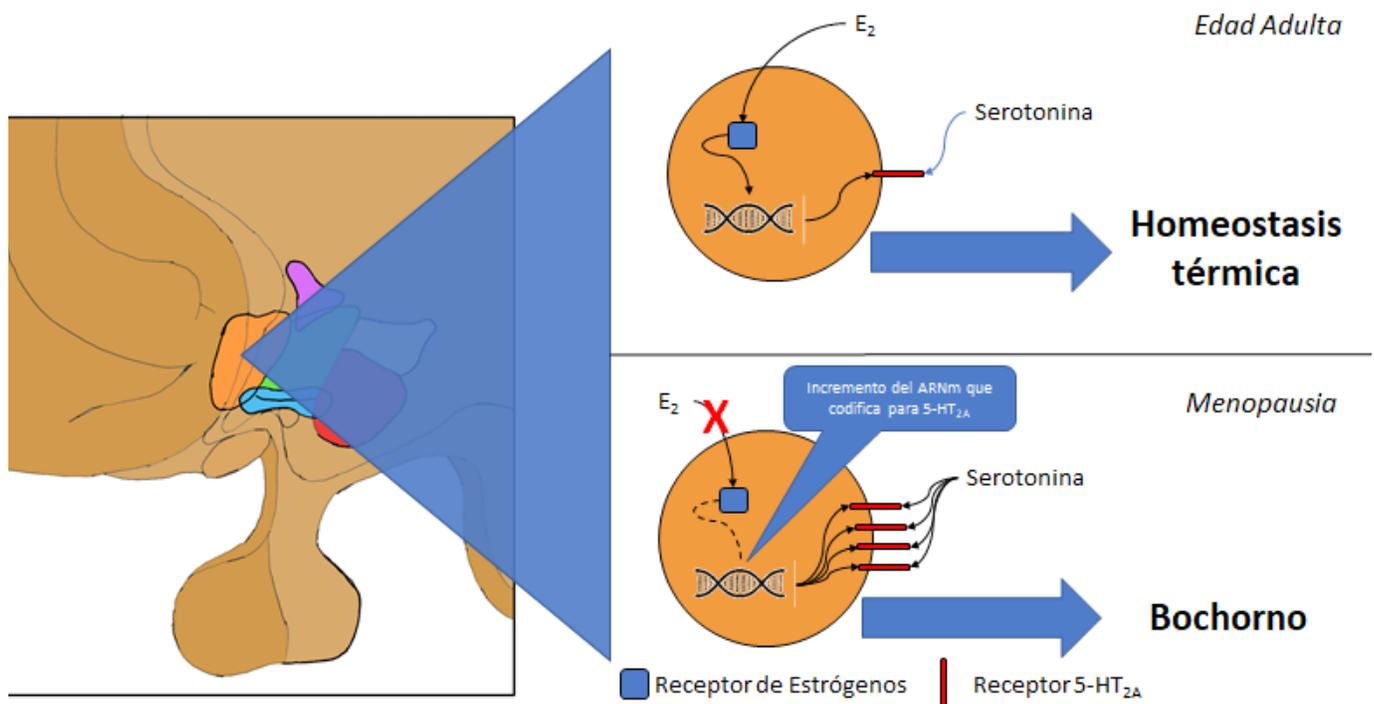


Figura 3. Propuesta del mecanismo por el cual se desencadenan los bochornos en la etapa postmenopáusica.



generando una liberación excesiva de calor, manifestándose como bochornos, la cual podría estar relacionada con una hipertrigliceridemia que tendrían especialmente aquellas mujeres que presenten mayores y más severos síntomas climatéricos.<sup>29</sup>

Como se mencionó, no todas las mujeres que tienen un déficit estrogénico van a padecer bochornos, una posible explicación puede ser lo encontrado en un estudio realizado para evaluar la asociación del genoma completo en 17,695 participantes de entre 50-79 años de ascendencia europea, hispana y africana, en la iniciativa de salud para mujeres (WHI por sus siglas en inglés), que vincularon 14 posibles polimorfismos, en el locus del receptor 3 de taquicinina del cromosoma 4, a una posible predisposición a los síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas; aunque aún no se ha descrito el posible mecanismo.<sup>15,24,31</sup>

Para la evaluación de los bochornos generalmente se utilizan diferentes tipos de instrumentos que solo detectan la presencia o frecuencia de éstos. Al ser de origen somático, presentan diferentes intensidades, ya que no todas las mujeres pueden percibirlos de la misma forma, debido a que, así como se presentan diferentes umbrales del dolor, pareciera existir un umbral de bochornos. No fue sino hasta que Sloan et al. (2001), desarrollaron una herramienta con base en las recomendaciones de la FDA y EMEA (organismo regulador americano y europeo, respectivamente, como la COFEPRIS en México,) para la evaluación de los bochornos, en la cual durante una semana se registra el número y la frecuencia por día; con la finalidad de captar tanto la intensidad como la frecuencia de éstos, dividiéndola en 3 intensidades: leve, moderado y severo.<sup>32</sup> Guttuso et al. (2012) readaptaron dicha hoja a cuatro categorías para poder tener un tamizaje más fino; quedando como opciones bochornos leves, moderados, severos y muy severos; así mismo aportaron una hoja de definiciones de cada categoría de intensidad, con lo cual limita el sesgo sensorial del instrumento, concluyendo que puede ser usado en ensayos posteriores para la evaluación de bochornos.<sup>33</sup>

Como se señaló en un principio, la depleción de estrógenos durante la menopausia está relacionada con el aumento del estrés oxidativo en esta etapa; además, se ha reportado que la intensidad de los bochornos también induce estrés oxidativo, por lo que es importante entender que es este fenómeno de oxidación y cuál es su relación con la menopausia y su principal síntoma.<sup>34,35</sup>

## ESTRÉS OXIDATIVO

El estrés oxidativo (EO) se define como un desequilibrio bioquímico entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y radicales libres (RL), y la capacidad del sistema biológico de desintoxicar rápidamente las ERO o reparar el daño resultante, denominado sistema antioxidante,<sup>36</sup> ya que como se ha mencionado, durante la etapa del climaterio y la posmenopausia el metabolismo de las mujeres cambia de forma significativa incluyendo los mecanismos que regulan el estrés oxidativo.<sup>37</sup> Este desequilibrio bioquímico provoca un daño oxidativo a las biomoléculas que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes fisiológicos normales.<sup>38</sup>

Dentro del concepto de ERO se incluyen a los RL de  $O_2$  y a otros compuestos de  $O_2$  que, si bien no pueden clasificarse químicamente como RL, sí son altamente oxidantes y capaces de generar RL durante su metabolismo. Un RL se puede definir como aquella especie química que posee un electrón ( $e^-$ ) desapareado o impar en el orbital externo, son altamente reactivos y de vida media muy corta por lo cual actúan cerca del sitio en donde se forman.<sup>39</sup>

Los RL se pueden formar a partir de átomos o moléculas por 3 vías:

- 1) ruptura homolítica del enlace covalente de una molécula, con la retención de un  $e^-$  del par de  $e^-$  compartidos por cada fragmento;
- 2) pérdida de un  $e^-$ ; y
- 3) adición de un  $e^-$ .<sup>40,41</sup>

Dentro de las ERO de importancia biológica se encuentran:

(i) Radicales libres inorgánicos o primarios. Se originan por transferencia de electrones sobre el átomo de oxígeno. Son las especies radicales de mayor interés desde el punto de vista biológico: anión radical superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxilo ( $\cdot OH$ ), óxido nítrico ( $\cdot NO$ ), radical dióxido de nitrógeno ( $\cdot NO_2$ ), radical hidroperóxido ( $HOO\cdot$ ) radical piróxilo ( $RO_2\cdot$ ) y radical alcóxido ( $RO\cdot$ ).<sup>40,41</sup>

(ii) Radicales libres orgánicos o secundarios. Se pueden originar por la transferencia de un  $e^-$  de un radical primario a un átomo de una molécula orgánica o por la reacción de 2 radicales primarios entre sí; su

vida media es más larga que los primarios; sus principales átomos de las biomoléculas son: carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

te proteínas que se unen a metales (como hierro y cobre) como la transferrina, ceruloplasmina, ferritina, albúmina y matalotioneínas; y las enzimas antioxi-

(iii) Intermediarios estables relacionados con los radicales libres de oxígeno. Son moléculas generadoras de RL o el resultado de la reducción o metabolismo de ellos, entre estas moléculas están: ácido hipocloroso (HClO), anión peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>), peróxido de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y oxígeno singlete (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>).<sup>39,40,42</sup>

Todas estas moléculas y átomos provocan daño oxidativo a las biomoléculas, pero las células presentan mecanismos de protección de manera que las ERO son transformadas a productos menos tóxicos o no tóxicos. La protección de las células contra los RL derivados del oxígeno comprende tanto la captura de estas ERO y la prevención de su formación, como la inhibición de su propagación y la reparación de las lesiones, dado por el sistema antioxidante.<sup>43</sup>

Un antioxidante se define como aquella sustancia o molécula la cual, al estar presente en pequeñas cantidades comparada con los sustratos oxidables, retarda o previene de forma significativa la oxidación de dichos sustratos.<sup>43</sup>

Para un mejor entendimiento de los sistemas antioxidantes, se han clasificado con base en su función en primarios, secundarios y terciarios (Figura 4).

Los primarios son la primera línea de defensa celular es la prevención, que implica un procedimiento que impide la formación de los RL median-



Figura 4. Clasificación de los sistemas antioxidantes. Modificado de Sánchez-Rodríguez y Mendoza-Núñez (2003)<sup>43</sup>



dantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT).<sup>44</sup>

En un segundo plano de protección se encuentran las moléculas que eliminan a los RL para suprimir su actividad nociva en la célula; y el tercer nivel son las enzimas reparadoras de las moléculas oxidadas.<sup>44</sup>

En los últimos años se le ha dado gran importancia al papel del estrés oxidativo en el envejecimiento y la génesis de algunas enfermedades, como la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular, varios tipos de cánceres, la enfermedad de Alzheimer, las cataratas y ciertas inmunodeficiencias. Sin lugar a duda, la relación entre alteraciones en el equilibrio oxidativo y la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares, parece ser la más importante desde el punto de vista epidemiológico.<sup>37</sup>

Para el caso de las mujeres, el proceso de envejecimiento es una interrelación entre los cambios hormonales, metabólicos y psicológicos que lo acompañan, de ahí que se plantee una relación entre los diferentes procesos.

### **MENOPAUSIA, BOCHORNOS Y ESTRÉS OXIDATIVO**

Como se ha descrito anteriormente, la menopausia produce cambios importantes bio-psicosociales en la mujer, siendo la sintomatología vasomotora una de las más relevantes que afectan no solo la calidad de vida, sino que se han visto asociados a diferentes patologías inherentes a la etapa postmenopáusica. Actualmente se cree que los bochornos son el síntoma desencadenante de los demás síntomas y algunas patologías como la depresión, la ansiedad, el insomnio y el síndrome metabólico; a su vez, éstos son pro-factores para la generación de ERO, aunado al incremento natural por el envejecimiento normal de las mujeres, se cree que pueden provocar una ruptura en el balance con el sistema antioxidante fisiológico, provocando EO.<sup>45-47</sup> Por otro lado, se ha señalado que la menopausia es un factor de riesgo para EO y que éste se encuentra asociado a la sintomatología severa y los bochornos,<sup>34,35</sup> esto es importante ya que tanto los bochornos como el aumento de EO en esta etapa son considerados como factores de riesgo para tener un evento cardiovascular, debido a que los bochornos aumentan el flujo sanguíneo, la presión arterial y el gasto cardíaco; mientras que EO se ve altamente ligado a la generación de ateromas debido al aumento de LDL oxidada;<sup>3</sup> por lo que un tratamien-

to médico adecuado para contrarrestar estos eventos vasomotores ayudará no sólo a mejorar la calidad de vida, sino, junto con diferentes cambios en el estilo de vida, a tener una mejor salud cardiovascular.

En el cuadro 1 se muestran los estudios encontrados en la literatura que relacionan algunos marcadores de estrés oxidativo y la presencia de bochornos. Como se puede observar, existe controversia entre los resultados obtenidos, ya que estudios como el de Leal et al. (2000) y Sánchez-Rodríguez et al. (2019), muestran una posible relación entre la presencia de bochornos y el aumento de estrés oxidativo en mujeres; sin embargo, al momento de evaluar el efecto de la terapia estrogénica se observa que sin importar la presencia de bochornos, el efecto sobre los marcadores de estrés oxidativo es el mismo, lo cual sugiere que pudieran ser eventos independientes como lo marcan Bonaccorsi et al. (2015).<sup>35, 47-49</sup>

### **CONCLUSIONES**

Debido a lo anterior se sugiere hacer ensayos clínicos que se dediquen de forma específica a responder esta pregunta, ya que los estudios que se encuentran en la literatura son escasos y presentan limitaciones entre las que destacan: el tipo de estudio y el número de pacientes, así como los marcadores de estrés que se miden, ya que a pesar de la propuesta de un constructo para evaluar marcadores tanto de daño como antioxidantes en el organismo, siguen siendo arbitrarios los marcadores que se evalúan, pudiendo haber un sesgo de medición. Otra perspectiva es que se evalúe la frecuencia e intensidad de los bochornos con respecto a la relación con estrés, ya que probablemente pudiera haber un enmascaramiento en la relación.

### **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo fue apoyado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM a través de su programa PAPIIT con número de registro IN307220. El manuscrito fue revisado y editado en el Programa para la Investigación Bibliográfica Científica sobre Salud (PIBCIS) de la FES Zaragoza, UNAM.

**Cuadro 1. Estudios sobre la relación entre los síntomas vasomotores y el estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas.**

Autor/Año	Objetivo	Tipo de estudio/ Población	N	Hallazgos
Leal et al. (2000) <sup>48</sup>	Establecer la asociación entre los bochornos durante la menopausia con el estrés oxidativo y determinar los efectos de la terapia hormonal en el estatus redox del plasma.	Ensayo clínico/ Mujeres postmenopáusicas entre 45-55 años.  Periodo de menopausia entre 1-5 años.	49 Con bochornos: 29  Sin bochornos: 20	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las mujeres postmenopáusicas con bochornos tuvieron una concentración plasmática más baja de antioxidantes totales (<math>0.9 \pm 0.01</math> vs <math>1.14 \pm 0.01</math> mmol/L), grupos sulfhidrilos reducidos (<math>145 \pm 4</math> vs <math>200 \pm 3</math> <math>\mu</math>mol/L), así como una concentración más elevada de lipoperóxidos (<math>2.88 \pm 0.04</math> vs <math>2.61 \pm 0.04</math> <math>\mu</math>mol/L) en comparación con aquellas sin bochornos.</li> <li>Después de la terapia hormonal la concentración de antioxidantes y grupos sulfhidrilos reducidos aumentaron y los niveles de lipoperóxidos disminuyeron en ambos grupos.</li> <li>La terapia hormonal disminuyó la frecuencia diaria de bochornos de <math>11.2 \pm 0.8</math> a <math>1.4 \pm 0.3</math>.</li> </ul>
Leal et al. (2000) <sup>49</sup>	Determinar si la presencia de bochornos durante la menopausia se asocia a alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico, actividad antioxidante total y otros parámetros bioquímicos. Determinar el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre el metabolismo del óxido nítrico, actividad antioxidante total y otros parámetros bioquímicos en mujeres postmenopáusicas con y sin bochornos.	Ensayo clínico/ Mujeres postmenopáusicas entre 45-55 años.  Periodo de menopausia entre 1-5 años.	63 Con bochornos: 29  Sin bochornos: 20  Control: 14	<ul style="list-style-type: none"> <li>La presencia de bochornos se asoció a un menor nivel de antioxidantes totales en plasma (<math>0.9 \pm 0.01</math> vs <math>1.14 \pm 0.01</math> mmol/L), no se encontró diferencias en la concentración de nitritos, nitratos.</li> <li>La terapia hormonal se asoció con un incremento en la concentración de nitritos-nitratos y actividad antioxidante total en ambos grupos.</li> </ul>



**Cuadro 1. Estudios sobre la relación entre los síntomas vasomotores y el estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas.**

Autor/Año	Objetivo	Tipo de estudio/ Población	N	Hallazgos
Bonaccorsi et al. (2015) <sup>47</sup>	Evaluar la asociación entre los bochornos y los marcadores séricos de estrés oxidativo en una muestra grande de mujeres edad media.	Transversal / Mujeres peri menopáusicas y postmenopáusicas tempranas entre 45-60 años.	245 Con bochornos: 71 Sin bochornos: 174	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se estudiaron los niveles de 8-iso-prostaglandin F2<math>\alpha</math>, 8-OH-deoxi-2 guanosina, AGE's, poder antioxidante total, ácido úrico, tioles y paraxonosa-1, sin encontrarse asociación significativa con la presencia de bochornos.</li> </ul>
Sánchez-Rodríguez et al. (2019) <sup>35</sup>	Evaluar la asociación entre la severidad de los bochornos y estrés oxidativo en mujeres postmenopáusicas mexicanas.	Transversal / Mujeres peri y post menopáusicas de 45-59 años originarias de la ciudad de México	315 Perimenopáusicas: 145. Postmenopáusicas: 170	<p>En mujeres postmenopáusicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El puntaje de estrés oxidativo incrementa, de manera significativa, con la severidad de los bochornos (bajo: 2.7 <math>\pm</math> 0.17, moderado 2.9 <math>\pm</math> 0.20 y severo 3.7 <math>\pm</math> 0.20).</li> <li>Se observó una correlación positiva entre la severidad de los bochornos y el puntaje de estrés oxidativo (<math>r=0.247</math> <math>p=0.001</math>).</li> <li>Los bochornos severos son un factor de riesgo para estrés oxidativo (OR= 5.12, IC 95%: 1.99-13.17, <math>p&lt;0.05</math>) en un análisis multivariado ajustado por factores prooxidantes y síntomas,</li> <li>No se encontraron asociaciones en mujeres peri menopáusicas.</li> </ul>

## REFERENCIAS

1. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
2. NAMS. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(2):1-17.
3. Leal M, Díaz J, Serrano E, Abellán J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flushes. *Obstet Gynecol*. 2000;95(6):804-809.
4. Vural P, Akgül C, Canbaz M. Effects of menopause and tibolone on antioxidants in postmenopausal women. *Ann Clin Biochem*. 2005;42(3):220-223.
5. education X-p. La menopausia. Xplain. 2012; disponible en: [www.Xplain.com](http://www.Xplain.com).
6. Mayagoitia SB. The age of menopause in Mexico. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006;14(3):133-136.
7. Alvarado-García A, Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, Negrín-Pérez MC, Ríos-Castillo B, Valencia-Pérez GU, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(2):214-225.
8. Harlow S, Gass M, Hall J, Lobo R, Maki P, Rebar R, et al. Executive summary of stages of reproductive aging workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-395.
9. Azaña MM, Goy EI. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. *Inf Terap Sist Nal Salud*. 1999;23(2):33-44.
10. Aedo S, Porcile A, Iribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71(6):402-409.
11. Drummond A, Fuller P. The importance of ERbeta signalling in the ovary. *J Endocrinol*. 2010;205(1):15-23.
12. Maure J. Síntomas vasomotores en la mujer climacterica. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2011;37(4):577-592.
13. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. *J Nutr*. 2010;140(7):1380S-1385S.
14. Branco CC, Sanjúan A, Vicente JJ, Blümel JE. Sintomatología vasomotora y terapias alternativas a la terapia hormonal de reemplazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 1999;50(2):107-111.
15. NAMS. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):1-26.
16. Salvador J. Climaterio y menopausia: Epidemiología y fisiopatología. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2008;54(2):71-78.
17. Sturdee D. The menopausal hot flush- Anything new? *Maturitas*. 2008;60:42-49.
18. Freedman R. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;142:115-120.
19. Greendale G, Lee N, Arriola E. The menopause. *Lancet*. 1999;353:571-580.
20. Gannon F, Hansel S, Goodwin J. Correlates menopausal hot flashes. *J Beh Med*. 1987;10(3):277-285.
21. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990; 592:52-86.
22. Freeman E, Sammel M, Sanders R. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian aging study cohort. *Menopause*. 2014; 21(9):924-932.
23. Philp H. Hot flashes- a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches. *Alternative Med Rev*. 2003;8(3):284-302.



24. Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict JC, Borgeest C, Flaws JA. Risk factors for hot flashes in mid-life women. *J Wom Health*. 2003;12(5):459-472.
25. Aedo S, Alliende R, Matte C, Cabrera M, CAMPO-DONI-CO I. Fisiopatología del síndrome climatérico. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse*. 2012;8(1):27-35.
26. Guldesky G, Koenig J, Meltzer H. Thermoregulatory responses to serotonin (5HT) receptor stimulation in the rat. *Neuropharmacol*. 1986;25(12):1307-1313.
27. Biegon A. Effects of steroid hormones on the serotonergic system. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;600:427-432.
28. Pérez L, Rojas I. Menopausia: panorama actual de manejo. *Rev Med*. 2011;19(1):56-65.
29. Cobin RH, Goodman NF. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-880.
30. Freedman R. Physiology of hot flashes. *Am J Hum Biol*. 2001; 13(4): 453-464.
31. Miller VM, Kling JM, Files JA, Joyner MJ, Kapoor E, Moyer AM, et.al. What's in a name: are menopausal "hot flashes" o symptom of menopause or a manifestation of neurovascular dysregulation? *Menopause*. 2018;25(6):700-703.
32. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol*. 2001;19(23):4280-4290.
33. Guttuso Jr T, DiGrazio WJ, Reddy SY. Review of hot flash diaries. *Maturitas*. 2012;71(3):213-216.
34. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Correa-Muñoz E, Mendoza-Núñez VM. Menopause as risk factor for oxidative stress. *Menopause*. 2012;19(3):361-367.
35. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Association between hot flashes severity and oxidative stress among Mexican postmenopausal women: A cross-sectional study. *PLOS ONE*. 2019;14(9):1-13.
36. Pacheco J. Estrés oxidativo en la mujer climatérica. *Rev Per Ginecol Obstetr*. 2010;56(2):85-86.
37. Escalante-Gómez C, Quesada-Mora S, Zeledón-Sánchez F. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: Papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. *Acta Med Costarric*. 2009;51(4): 2006-2012.
38. Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2. Diabetes y menopausia. *Rev Endocrinol Nutr*. 2004;12(2 Supl 1):S50-S56.
39. Venereo Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cubana Med Militar*. 2002;31(2):126-133.
40. Martínez-Sánchez G. Especies reactivas del oxígeno y balance redox, parte I: aspectos básicos y principales especies reactivas del oxígeno. *Rev Cubana Farm*. 2005;39(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152005000300009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300009)
41. Reyes GC, Sánchez IR, Calzada-Mendoza CC, Olivares-Corichi IM. Disfunción endotelial y estrés oxidativo. *Rev Endocrinol Nutr*. 2006;14(4):233-236.
42. Sánchez-Rodríguez MA, Osorio-Santiago E, Vargas LA, Mendoza-Núñez VM. Propuesta de un constructo para evaluar integralmente el estrés oxidativo. *Bioquímica*. 2004;29(3):81-90.
43. Sánchez-Rodríguez M, Mendoza-Núñez V. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes. México: FES Zaragoza, UNAM. 2003:15-17.
44. González-Torres MC, Betancourt-Rule M, Ortiz-Muñiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica*. 2000;25(1):3-9.
45. Sánchez-Rodríguez MA, Zacarías-Flores M, Arronte-Rosales A, Mendoza-Núñez VM. Efecto de la terapia hormonal con estrógenos en el estrés oxidativo y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81(01):11-22.
46. Godínez-Gutiérrez SA, Marmolejo-Orozco GE, Márquez-Rodríguez E, Siordia-Vázquez JJ, Baeza-Camacho R. La grasa visceral y su importancia en obesidad. *Rev Endocrinol Nutr*. 2002;10(3):121-127.

47. Bonaccorsi G, Romani A, Cremonini E, Bergamini CM, Castaldini MC, Fila E, et al. Oxidative stress and menopause-related hot flashes may be independent events. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(3):290-293.

48. Leal M, Díaz J, Serrano E, Abellan J, Carbonell L. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol.* 2000; 95 (6): 804-809.

49. Leal M, Abellan J, Carbonell L, Díaz J, Gracia F, Martínez J. Influencia de la presencia de sofocos durante la menopausia sobre el metabolismo del óxido nítrico. Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo. *Med Clin.* 2000;114(2):41-45.

50. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative stress indexes for diagnosis of health or disease in humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019:1-32. doi: 10.1155/2019/4128152. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/4128152/>