

PREVENOX: UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO NO HORMONAL DE MUJERES POSMENOPÁUSICAS CON OSTEOPOROSIS

PREVENOX: ALTERNATIVE FOR THE NON-HORMONAL TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Yenney Reyes Nuñez ^{a,*} (0000-0001-7784-0268)
Alicia de la Caridad Duquesne Chávez^a (0000-0002-0966-1740)

^a Centro Nacional de Investigaciones Científicas.

*yenney.reyes@cnic.cu

Recibido: 14 de marzo de 2022;

Aceptado: 22 de junio de 2022;

RESUMEN

Durante la etapa del climaterio y la posmenopausa ocurren importantes cambios físicos y psicológicos que cursan con manifestaciones clínicas y enfermedades, donde podemos encontrar la Osteoporosis; enfermedad silenciosa que se le ha denominado "La epidemia silenciosa del siglo XXI". En los últimos años se han incrementado las evaluaciones de los estudios sobre la terapéutica hormonal menopáusica y los efectos de la terapia hormonal de reemplazo y no hormonal en la prevención y tratamiento de la Osteoporosis. El Prevenox es una mezcla de ácidos primarios alifáticos de muy alto peso molecular obtenida de la cera de caña, con efectos hipolipemiantes, antioxidantes, antiagregantes plaquetarios, demostrados en estudios preclínicos y clínicos. También ha mostrado efectos pleiotrópicos beneficiosos sobre blancos vasculares y extravasculares (y dentro de estos últimos se destacan sus efectos osteoprotectores), así como ha resultado seguro y muy bien tolerado. El objetivo de esta revisión es abordar el Prevenox como una alternativa para el tratamiento no hormonal de las mujeres posmenopáusicas con Osteoporosis. Se concluye que el Prevenox constituye una alternativa para el tratamiento no hormonal de mujeres posmenopáusicas con Osteoporosis. Futuros estudios clínicos, randomizados, a largo plazo, comparativos y con un mayor tamaño muestral, deberán confirmar esta hipótesis.

Palabras Claves: Prevenox, climaterio, menopausia, posmenopáusica, osteoporosis.

ABSTRACT

During the climacteric stage and postmenopause important physical and psychological changes occur that occur with clinical manifestations and diseases, where we can find Osteoporosis; silent disease that has been called "The silent epidemic of the 21st century". In recent years, evaluations of studies on menopausal hormonal therapy and the effects of hormonal and non-hormonal replacement therapy in the prevention and treatment of Osteoporosis have increased. Prevenox is a mixture of very high molecular weight aliphatic primary acids obtained from cane wax, with lipid-lowering, antioxidant, anti-platelet aggregation effects, demonstrated in preclinical and clinical studies. It has also shown beneficial pleiotropic effects on vascular and extravascular targets (and within the latter, its osteoprotective effects stand out), as well as being safe and very well tolerated. The objective of this review is to address Prevenox as an alternative for the non-hormonal treatment of postmenopausal women with osteoporosis. It is concluded that Prevenox constitutes an alternative for the non-hormonal treatment of postmenopausal women with osteoporosis. Future clinical, randomized, long-term, comparative studies with a larger sample size should confirm this hypothesis.

Keywords: Prevenox, climacteric, menopause, postmenopausal, osteoporosis.

INTRODUCCION

Al finalizar el periodo fértil de la mujer ocurre una serie de modificaciones morfológicas y funcionales que llevan a un nuevo estado biológico no reproductivo: la menopausia. El aumento progresivo de la esperanza de vida, además de los avances terapéuticos durante el siglo XXI, han determinado que cada vez sea mayor el número de mujeres que llegan a la edad del climaterio y viven un tercio de su vida en la posmenopausia. (Torres *et al.*, 2018)

Los términos menopausia y climaterio, debemos diferenciarlos, ya que no significan lo mismo; la menopausia se designa como la fecha de la última menstruación en la vida de la mujer y se debe a que los ovarios disminuyen la producción de hormonas tales como estrógenos y progesterona. Para poder determinar la menopausia, se requieren 12 meses consecutivos sin menstruación. Se reconoce entonces, en forma retrospectiva, por lo que es un evento natural que marca el fin de la fertilidad, y antes de los 40 años, su aparición se denomina menopausia precoz. (Shayo, 2019)

El climaterio es el tiempo durante el cual se pasa de la vida reproductiva a la no reproductiva. Según criterios actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Sección de Climaterio y Menopausia de la Sociedad Cubana de Ginecología, publicados en el Consenso Cubano de Climaterio y Menopausia, esto ocurre entre los 45 y 59 años de edad, se inicia unos años antes de la menopausia (perimenopausia) y se extiende unos años después (posmenopausia). Otros estudios entienden por posmenopausia todo el tiempo de vida de la mujer con posterioridad al cese de la función reproductiva del ovario. (Torres *et al.*, 2018)

Durante la transición desde la etapa reproductiva hasta la menopausia y posmenopausia ocurren importantes cambios físicos y psicológicos. Resulta difícil, tanto para las mujeres como para los clínicos, diferenciar los cambios relacionados con el envejecimiento ovárico de los vinculados con la senectud general. En esta etapa de la mediana edad sobrevienen diversos padecimientos y factores de riesgo de morbilidad futura, muchos de ellos asociados con los cambios endocrinos de la transición a la menopausia: ganancia de peso, obesidad, hipertensión arterial, diabetes, dislipidemias, pérdida de masa ósea, sarcopenia, atrofia urogenital, entre otras. (Bravo *et al.*, 2019).

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas del síndrome climatérico implican la expresión de cambios neuroendocrinos (hipoestrogenismo y aumento de las gonadotropinas) secundarios al cese de la función ovárica. Los trastornos menstruales del climaterio se deben a la producción alterada de progesterona, como resultado de una fase lútea inadecuada, lo que ocasiona crecimiento y cambios en el endometrio con descamación anormal. Al acentuarse la insuficiencia ovárica e iniciarse la anovulación se produce una fase de estrogenismo persistente con efectos en el endometrio. (Alvarado, 2015)

La menopausia ocurre en todas las mujeres, sin embargo, cada una experimentará su climaterio en forma distinta. Esto dependerá de muchos factores, entre ellos la personalidad, el significado que tiene para cada una esta nueva etapa, el rol social que tiene la mujer en esta etapa en las distintas culturas, es un momento de grandes cambios, tanto desde el punto de vista físico y emocional como sociocultural. (Apolo *et al.*, 2018)

Los síntomas que pueden aparecer en el climaterio son: (Shayo, 2019)

- ✓ Irregularidades en el ciclo
- ✓ Sofocos, a veces acompañados por taquicardia y sudoración
- ✓ Trastornos en el sueño
- ✓ Trastornos psicológicos: irritabilidad, ansiedad, angustia, mayor labilidad emocional
- ✓ Dificultad en la concentración, memoria y aprendizaje
- ✓ Sequedad de piel y mucosas
- ✓ Dolor con las relaciones sexuales
- ✓ Disminución del deseo sexual
- ✓ Mayor riesgo de enfermedad cardiovascular
- ✓ Mayor riesgo de desarrollar osteoporosis.

Desde el punto de vista social, la mujer es el centro de la dinámica familiar y de la administración económica del hogar; en este contexto aumenta su responsabilidad como cuidadora de padres, suegros (adultos mayores) o nietos, y si sumamos estos factores a los cambios fisiológicos que se producen en el climaterio, conllevará una sobrecarga física y mental determinante para la salud y cuyo resultado será el aumento del gasto social relacionado con complicaciones o deterioro de su salud. (Domínguez *et al.*, 2019)

El climaterio constituye una etapa en la vida de la mujer que demanda una preocupación especial en su salud, ya sea para mantener o mejorar su calidad de vida y no ser una simple espectadora de la vida, razón por la que

en los últimos años ha aumentado el interés en el estudio del síndrome climatérico y en la detección oportuna de padecimientos que pueden deteriorar la calidad de vida (Moreno et al, 2019)

En este periodo relacionado con el climaterio y la menopausia, un grupo importante de mujeres sufren algunas manifestaciones clínicas y enfermedades, donde se encuentra la Osteoporosis; enfermedad silenciosa, que se desarrolla a través de décadas, y resulta en fragilidad de los huesos y fracturas, y dado el envejecimiento demográfico, es un problema en progresión. Se le ha denominado “la epidemia silenciosa del siglo XXI”. Silenciosa en su desarrollo, pero contundente en sus consecuencias clínicas. (Yedavally-Yellayi et al, 2019). Las fracturas osteoporóticas deterioran la calidad de vida de los pacientes, impactan en su mortalidad y conllevan un gasto en el sistema de salud de cualquier país. (Polanco, 2019)

Diversos autores han señalado, que es mucho más eficaz y eficiente prevenir la Osteoporosis que tratar las fracturas. (Yedavally-Yellayi, 2019)

Esta enfermedad afecta a una de cada cinco mujeres de más de 45 años, y a cuatro de cada diez mujeres de más de 75. Entre el 30 y el 50 % de las mujeres posmenopáusicas están afectadas de Osteoporosis y se describe que una de cada dos mujeres y uno de cada cinco hombres sufrirán un hueso fracturado. (Jordán, (2021) Se puede afirmar que la Osteoporosis es un problema de salud, debido a que impone severas restricciones a la calidad de vida y en el caso de fracturas de las caderas, aumentan el riesgo de mortalidad. (Carballo, 2018)

Cada vez son más las investigaciones enfocadas al estudio de factores de riesgo asociados a las diversas manifestaciones clínicas y enfermedades presentes en un creciente número de mujeres en la transición a la menopausia

y posmenopausia causados por el déficit hormonal, así como al estudio de terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que prevengan la aparición de sintomatología o la erradiquen, mejorando la calidad de vida de estas mujeres. (Ayala-Peralta, 2020).

En las últimas tres décadas se ha avanzado mucho en cuanto a mejorar su salud con múltiples opciones, entre las cuales figura el uso de la terapia hormonal de reemplazo (THR); mecanismo que restablece el nivel de estrógenos en el organismo femenino que carece de estos, a fin de recuperar el equilibrio endocrino perdido y disminuir o eliminar las manifestaciones dependientes de esa insuficiencia, erradicando síntomas y signos climatéricos y previniendo la osteoporosis, la cardiopatía isquémica y la enfermedad de Alzheimer. (Torres, 2018)

Los estrógenos inhiben la resorción ósea y aumentan la liberación del factor de crecimiento transformante-beta en los osteoblastos, favoreciendo la reabsorción ósea, por lo que los estrógenos juegan indirectamente un papel importante en la regulación del calcio sérico. (Papadakis, 2018)

Las primeras terapias fueron llevadas a cabo con estrógenos solamente, pero se comprobó que esta se asociaba al desarrollo de hiperplasia y adenocarcinoma endometrial por lo que continuaron los estudios hasta que, en los años 70, se publicaron varios artículos que recomendaban el uso de tratamiento combinado, estrógenos con gestágenos, para prevenir el riesgo del cáncer endometrial. (Utian, 2011)

Las vías de administración de la THR han sido ampliamente difundidas, pero por mucho tiempo su uso dependerá de la preferencia y estado físico de la paciente, así como de la experiencia del galeno, quien escogerá la que mejor se adapte a la paciente e incluso buscará otras modalidades, hasta encontrar la más adecuada, que puede ser: oral, parenteral, transdérmica (parches, implante) y local (cremas y óvulos). (Eastell, 2019)

Para prevenir los llamados efectos secundarios de dicho tratamiento, se deben realizar chequeos periódicos que incluyen examen clínico, pruebas funcionales hepáticas, lipidograma, ultrasonografía transvaginal y medición del grosor endometrial. Anualmente y mientras dure la terapia se realizarán mamografías, y la THR se debe usar durante el menor tiempo posible con la dosis eficaz para aliviar los síntomas (Utian, 2011)

Cuando está contraindicado la THR son recomendados los fitoestrógenos, compuestos químicos naturales derivados de ciertas plantas, tienen actividad estrogénico y en algunos casos, actividad antiestrogénica o antiandrogénica en animales y humanos. Los dos grupos más importantes encontrados en la alimentación humana son las isoflavonas y las lignonas, las primeras se encuentran en la soja, frutas cítricas, piel de la uva y el vino; las segundas en los granos enteros, linazas y ciertos frutos y verduras, las isoflavonas también tienen propiedades antioxidantes y se han estudiado por su efecto aterogénico en los lípidos de la sangre. (Belardo, 2018)

En un estudio realizado en Cuba, a 520 mujeres con síntomas climatéricos, a las que se les aplicó THR según su esquema hormonal óptimo, tan solo el dolor óseo no decreció sustancialmente, pues aunque lo hizo en 7,4 %, la proporción resultó baja en comparación con los demás síntomas, aunque esto se debe que su presencia está muy relacionada con la osteoporosis, en cuya aparición intervienen otros importantes factores y no exclusivamente el déficit estrogénico, entre estos se encuentran: hábitos tóxicos, sedentarismo, utilización de determinados medicamentos como los esteroides, y aspectos nutricionales que pueden condicionar una deficiente formación ósea, pues aunque se atribuye un efecto protector del hueso a la THR empleada a largo plazo, no restituye la masa ósea perdida; de ahí que este hallazgo sea perfectamente comprensible. (Utian, 2011)

El proceso que ocurre durante el envejecimiento hormonal se ha estratificado en varias etapas: (Escobar, 2021).

- 1.Reproductiva: temprana, media y tardía
- 2.Transición menopáusica: inicial y avanzada
- 3.Menopausia: temprana y tardía con sus cambios hormonales y sus manifestaciones clínicas.

Con la menopausia y el descenso del estradiol ocurren las manifestaciones típicas, en donde la manifestación orgánica más precoces es la pérdida de masa ósea como consecuencia de la mayor resorción alrededor de 2 a 3% por año y en las perdedoras rápidas de 2 a 5% por año, proceso que ocurre durante los 3 a 5 primeros años. Es la llamada «ventana de oportunidad», en donde la THM desempeña un gran papel protector óseo, además de otros componentes de la fisiología de la mujer: endotelial, cardiovascular, sistema nervioso central, etc. En años posteriores la pérdida ósea se calcula en un 0,5 a 1%, pérdida que se ha valorado por los N-telopéptidos en suero o en orina. (Escobar, 2021).

En la senectud; los niveles de estradiol se han agotado (niveles tan bajos como menos de 10 pg/ml) concomitantemente con la disminución de su proveedor natural, los andrógenos. Es en este momento cuando ocurre un mayor número de fracturas, pues desaparece, tanto en mujeres como en hombres, el estrógeno, la hormona protectora, que es el esteroide sexual dominante que regula el metabolismo óseo. (Escobar, 2021).

En la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de la Osteoporosis de la Asociación Americana de Endocrinología, la THR se encuentra contemplada como de primera línea en las pacientes con Osteoporosis dentro de los primeros 10 años de la menopausia, tengan o no síntomas climatéricos, y como segunda línea en pacientes que no toleren las terapias convencionales, no presenten efectos positivos, o tengan contraindicaciones y sean mayores de 60 años. (Eastell *et al.*, 2019)

Factores de riesgo para terapéutica hormonal menopáusica (THM): (Los factores de riesgo no dependen tanto de la terapia, sino de la paciente)

- Edad: Las mujeres mayores de 60 años o con más de 10 años de menopausia tienen mayor riesgo con el uso de la THM, no por la terapia, sino por las condiciones propias de la paciente.
- Inicio de la THM: Las mujeres que inician la THM con más de 10 años de menopausia, pasando la ventana de oportunidad, tienen más riesgo al usar la THM.
- Riesgo de trombosis venosa profunda: Se debe estar atento a las pacientes que puedan ser protrombóticas como las poliglobúlicas, las obesas, las fumadoras, las que presenten várices, las que tengan antecedente de pérdidas recurrentes del embarazo (en las que habría que estudiar trombofilias) y las que hayan tenido complicaciones trombóticas durante la vida reproductiva, etc.
- Enfermedad coronaria: En las pacientes en las que se sospeche enfermedad coronaria (diabéticas, con herencia familiar y con enfermedad autoinmune) hay que realizar una evaluación minuciosa y, de acuerdo con los resultados obtenidos, se tendrá un factor de riesgo o, más bien, una contraindicación.
- Cáncer de mama: En aquellas pacientes con herencia de primera línea de cáncer de mama, este se constituye un factor de riesgo, más no en una contraindicación, y en ellas habría que seleccionar muy bien el tipo de terapia. (Escobar, 2021).

Contraindicaciones para el inicio de la THM (Stuenkel C, 2016) (Escobar, 2021).

- Cáncer de mama en la paciente.
- Tromboembolismo venoso o trombofilia documentada en la paciente.
- Sangrado vaginal inexplicado que puede ser transitorio, ya que hay que estudiarlo y descartar una hiperplasia o cáncer endometrial. Descartadas estas alteraciones, se podría habilitar para dar THM.
- Enfermedad coronaria.
- Enfermedad hepática activa.

Efecto de la THM sobre la Osteoporosis

El tema de la Osteoporosis también se correlaciona con la deficiencia de estrógenos y el incremento del riesgo de fracturas a medida que pasa el tiempo desde la menopausia pero uno de los aspectos interesantes del Women Health Initiative (WHI) fue la demostración de la disminución del riesgo de fracturas tanto de cadera y/o vertebrales en las pacientes de la THM en un 40%, y aplica tanto para estrógenos solos como combinados con medroxiprogesterona. También hay estudios con otras terapias desarrollado con tibolona en mujeres mayores, que disminuye el riesgo de fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, así como el estradiol con otros progestágenos mejora la densidad mineral ósea (DMO), lo mismo que las combinaciones con dosis ultrabajas de estrógenos. (Howard *et al.*, 2016) (Escobar, 2021).

Tratamiento hormonal

El tratamiento debe plantearse a largo plazo, inicialmente para al menos 12 meses, con el objetivo de prevenir, tratar, o ambos, y su alteración puede conducir a fracasos terapéuticos o a efectos secundarios. Es necesario prescribir complementos de calcio y vitamina D para ingestión diaria, recomendar la práctica diaria de ejercicio, no fumar, evitar el alcohol y las bebidas que contengan cafeína y, previamente, identificar y eliminar los factores de riesgo, además seleccionar adecuadamente a la paciente que debe ser tratada de acuerdo con su riesgo de fractura y medicarse de manera correcta. (Villaseca, 2015)

PREVENOX (D 003- CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN)

El Prevenox es una mezcla de ácidos primarios alifáticos de muy alto peso molecular obtenida de la cera de caña, cuyo principal componente es el ácido octacosanoico (C₂₈), y que también contiene los ácidos tetracosanoico (C₂₄), pentacosanoico (C₂₅), hexacosanoico (C₂₆), heptacosanoico (C₂₇), nonacosanoico (C₂₉), triacontanoico (C₃₀), hentriacontanoico (C₃₁), dotriacontanoico (C₃₂), tritriacontanoico (C₃₃), tetratriacontanoico (C₃₄), pentatriacontanoico (C₃₅) y hexacotriacontanoico (C₃₆). (Ceballos *et al.*, 2013)

El Prevenox presenta efectos reductores de colesterol, antioxidantes, antiagregantes plaquetarios, y otros efectos pleiotrópicos beneficiosos sobre blancos vasculares y extravasculares. (Carbajal *et al.*, 2004)

Dentro de los efectos extravasculares del Prevenox se destacan sus efectos osteoprotectores, en tal sentido, ha sido demostrado que el Prevenox administrado durante 3 meses post-ovariectomía aumentó el número y espesor de las trabéculas y disminuyó significativamente el espacio intertrabecular en 5ta vértebra y en fémur proximal y distal con relación a las ratas controles ovariectomizadas (ovx), lo que indica que previno la pérdida y el aumento de la resorción ósea inducida por la ovariectomía, y revela un efecto favorable sobre la arquitectura ósea en estas regiones. Por su magnitud, los efectos en ratas ovx han sido comparables a los del alendronato y el estradiol, y moderadamente superiores a los de la pravastatina. (Mendoza *et al.*, 2005)

Además, el Prevenox disminuyó el número y superficie de los osteoclastos (OC) en las tres estructuras óseas estudiadas, lo que avala su acción antiresortiva, sin modificar el número y superficie de los osteoblastos (OB), lo que indica que no modifica la formación ósea en la rata ovx, deficitaria en estrógenos. Tanto el efecto sobre el hueso trabecular como sobre los parámetros de resorción de la rata ovx han mostrado ser modo dosis-dependiente y persistentes tras tratamiento a largo plazo (1 año). El efecto antiresortivo del Prevenox se asocia a un aumento de la apoptosis de OC, mientras reduce la apoptosis de OB y osteocitos. (Noa *et al.*, 2008)

El prevenox también previene la Osteoporosis inducida por glucocorticoides en ratas, modelo en el cual mostró efectos favorables sobre las variables histomorfométricas del hueso trabecular en ratas, redujo el número y superficie de OC y no afectó el número y superficie de OB, de modo consistente a sus efectos en la rata ovx (Noa *et al.*, 2008)

El Prevenox (10 mg/d) administrado durante 6 meses a mujeres post-menopáusicas con densidad mineral ósea (DMO) reducida, redujo significativamente (33,7 % versus placebo) la excreción urinaria de DPD/creatinina (marcador de la resorción ósea) sin afectar la concentración sérica de FAHE (marcador de la formación ósea), mostrando además favorables efectos sobre el perfil lipídico de las mujeres de estudio, resultados consistentes con los datos preclínicos. Además, después de 3 años de tratamiento, el Prevenox indujo efectos beneficiosos sobre la densidad mineral ósea vs grupo placebo, considerada como una de las variables duras en este tipo de estudio. (Ceballos *et al.*, 2011)

Por otra parte, el Prevenox administrado durante tres meses mejoró la percepción de la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas con riesgo de moderado a alto de Osteoporosis, produciendo beneficios adicionales sobre el perfil lipídico. Estos resultados sugieren que el Prevenox puede ser útil en el manejo de mujeres postmenopáusicas con riesgo de padecer Osteoporosis. (Ceballos *et al.*, 2013)

Puente *et al.*, (2018) destacan que el tratamiento con Prevenox + Omega-3, administrados durante 3 meses mejoró la percepción de la calidad de vida relacionada con afectaciones por la Osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, produciendo beneficios adicionales sobre el perfil lipídico (reducción de colesterol total, LDL-C y aumento de HDL-C). Estos resultados preliminares sugieren que el tratamiento con Prevenox + Omega-3 puede ser útil en el manejo de mujeres postmenopáusicas con riesgo moderado o alto de padecer Osteoporosis.

Un estudio realizado por Martín *et al.*, (2019), donde se evaluó el efecto del Prevenox sobre la calidad de vida, reportó que su administración mejoró significativamente, sin evento adverso asociado a su uso.

El Prevenox se recomienda como suplemento nutricional en la dieta diaria con el objetivo de reducir el impacto del estrés oxidativo que ocurre durante el envejecimiento sobre diferentes sistemas del organismo, principalmente orientado a personas de edad media y avanzada, incluidas las mujeres posmenopáusicas. Los estudios clínicos realizados han mostrado que el Prevenox es seguro y muy tolerado (Martín *et al.*, 2019)

Con el conocimiento de los elementos esenciales del climaterio y la menopausia, nos permite mirar con optimismo el futuro de las mujeres climáticas, y confiar en que durante la menopausia es posible mantener una buena calidad de vida.

Para esto es importante seguir las pautas orientadas en el control de los factores de riesgo que pueden llegar a desencadenar trastornos importantes, como la Osteoporosis, así como tener en cuenta mediante la asistencia médica, la (THM), y la no hormonal, y en ésta, la utilización del Prevenox como suplemento nutricional, por sus efectos beneficiosos y sobre todo por sus efectos sobre la densidad mineral ósea, lo cual puede ayudar a estas mujeres climáticas con riesgo de padecer Osteoporosis, a tener una mejor calidad de vida.

CONCLUSIONES

El Prevenox constituye una alternativa para el tratamiento no hormonal de mujeres posmenopáusicas con Osteoporosis. Futuros estudios clínicos, randomizados, a largo plazo, comparativos y con un mayor tamaño muestral, deberán confirmar esta hipótesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alvarado G. (2015). Diagnóstico y tratamiento de la menopausia y la posmenopausia. *Rev Med Int Mex* ;53(2):214-225
- Apolo, D. C. A., Cruz, M. G., & de los Ángeles Sánchez, M. (2018). Conocimientos y mitos de la menopausia. *Enfermería Investiga*, 3(4), 198-202.
- Ayala-Peralta, F. D. (2020). Estrategias de manejo durante el climaterio y menopausia. *Guía práctica de atención rápida. Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 9(2), 34-41.
- Belardo, M. A., Starvaggi, A., Cavanna, M. M., & Pilnik, S. (2018). Estrategias no farmacológicas para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(1), 61-67.
- Bravo Polanco, E., Águila Rodríguez, N., Benítez Cabrera, C. A., Rodríguez Soto, D., Delgado Guerra, A. J., & Centeno Díaz, A. (2019). Factores biológicos y sociales que influyen en la salud de la mujer durante el climaterio y la menopausia. *MediSur*, 17(5), 719-727.
- Carbajal D, Noa M, Molina V, (2004) Effect of D-003 on sub-convulsive dose of kainic acid in rats. *Drug R &*; 5(6):331-336.
- Carballo García, A. L. (2018). Análisis epidemiológico de la osteoporosis posmenopáusica: influencia de la salud ósea sobre otras condiciones de la salud de la mujer y factores que determinan el uso de tratamientos hormonales y otros antiresortivos.
- Ceballos A, Illnait J, Fernández JC, Mendoza S, Fernández L, Mas R, Gámez R, Mesa M, Cruz Y. (2013) Efectos del D-003 sobre la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas con riesgo de osteoporosis de moderado a alto. *Investigaciones Médico Quirúrgicas*, 5(1):25-43.
- Ceballos A, Castaño G, Mendoza S, González J, Más R, Fernández L, Illnait J, Mesa M, Gámez R, Fernández JC, Telles R, Marrero D, Gómez M, Ruiz D, Jardines Y. (2011) Effect of D-003 (10 mg/day) on the bone mineral density of the lumbar spine and femoral neck in postmenopausal women: a randomized, double-blinded study. *Korean J InternMed*, 26(2):168–178.
- Domínguez, A. M. P., Bernal, F. J. N., & Casamitjana, A. B. (2019). Programa de educación sexual en el climaterio. *Hygia de enfermería: revista científica del colegio*, (100), 67-70.
- Eastell R, Rosen C, Black D, (2019) Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An EndocrineSociety Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1; 104(5):1595-1622.
- Escobar, F. S., Beltz, C. R., Awad, D. V., Moreno, B., Castañeda, G. B., & Tabares, G. G. (2021) *Terapia Hormonal de la Menopausia . revista colombiana*, 24.
- Howard N, Hodis, Wendy J, Mack, Victor W, Henderson, Donna Shoupe, Matthew J, Budoff, Juliana Hwang-Levine, Yanjie Li, Feng, Laurie Dustin, Naoko Kono, Frank Z. Stanczyk, Robert H. Selzer, and Stanley P. Azen, (2016) Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *N Engl J Med*; 374(13):1221-1231

- Jordán Padrón, M., Blanco Pereira, M. E., Saavedra Jordán, L. M., Valenzuela Cordero, E., & Valenzuela Cordero, A. (2021). Osteoporosis, un problema de salud de estos tiempos. *Revista Médica Electrónica*, 43(2), 3192-3201.
- Martín-Quesada, Yunia Dalina, Pérez-Calleja, Norma Ciriaca, Cordero-Gutiérrez Alisnuvia, Méndez-Ortega Ivonne. (2019) *Revista Médica Electrónica de Ciego de Avila. Editorial Ciencias Médicas.*;25(4) octubre-diciembre. ISSN: 1029-3035. rmps: 1821
- Mendoza S, Noa M, Mas R. (2005) A comparison of the effects of D-003, a mixture of high molecular weight aliphatic acids from sugarcane wax, and pravastatin, on bones and osteoclast apoptosis of ovariectomized rats. *Drugs Exp Clin Res*, 31: 181-191.
- Moreno, K. L. C., Martínez, D. A. V., Martínez, K. E. R., & Tapia, S. C. R. (2019). Calidad de vida de mujeres en etapa de climaterio. *RECIAMUC*, 3(3), 391-408.
- Noa M, Mendoza S, Mas R, (2008) Long term effects of D-003, a mixture of high molecular weight acids from sugarcane wax, on bones of ovariectomized rats: a one year study. - *Die Pharmazie*; 63: 486-488.
- Papadakis GE, Hans D, Rodriguez EG, Vollenweider P, Waeber G, Marques-Vidal P, Lamy O. (2018) Menopausal Hormone Therapy Is Associated With Reduced Total and Visceral Adiposity: The OsteoLaus Cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. May 1;103(5):1948-1957
- Polanco Coronado, S. (2019). Análisis sobre la calidad de vida de la mujer climaterica influenciado por su perfil antropométrico Hospital Universitario Maternidad Nuestra Señora de la Altagracia, Febrero-Agosto, 2019.
- Puente R, López E, Illnait-Ferrer J, Fernández-Dorta L, Carbajal-Quintana D, Fernández-Travieso JC, Mendoza-Castaño S, Ferreiro-Más R, Mesa-Angarica M. (2018) Efectos del D-003 (10 mg/día) y los Ácidos Grasos Omega-3 sobre la calidad de vida en mujeres post-menopáusicas con riesgo de osteoporosis. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 49, (1) 018-027.
- Shayo S. (2019) Asociación Argentina Para el Estudio de Climaterio (011) 4371-3169 isbn 978-950-9124-72-1
- Stuenkel C. (2016). An introduction to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on treatment of symptoms of the menopause. *Post Reprod Health.*; 22(1):6-8.
- Torres Jiménez, A. P., & Torres Rincón, J. M. (2018). Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 61(2), 51-58.
- Utian WH. (2011) Rol de la hormonoterapia a largo plazo en el contexto de la medicina preventiva para la mujer posmenopáusica. [Consultado: 15 de Febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.climaterio.cl/>
- Villaseca P. (2015) El ovario desde la gestación a la senectud .En : Arteaga E, editor. *Manual de Endocrinología Ginecológica*. Rev Santiago, Chile: editorial Mediterráneo.
- Yedavally-Yellayi S, Ho AM, Patalinghug EM, (2019) Update on Osteoporosis. *Prim Care.*; 46(1): 175-190.