

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
VICERRECTORÍA ACADÉMICA

CARRERA DE FARMACIA

**ANALISIS DE LA EFECTIVIDAD DE LA *CIMICIFUGA*
RACEMOSA, COMO TERAPIA SUSTITUTIVA EN EL
TRATAMIENTO DE LOS BOCHORNOS Y PREVENCION DE
OSTEOPOROSIS, EN COMPARACION CON LA TERAPIA
HORMONAL SUSTITUTIVA EN MUJERES EN CLIMATERIO**

MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

KAREN CANO DUARTES

TUTORA:

MELISSA MARTINEZ DOMINGUEZ

SEDE ARANJUEZ

JULIO, 2019

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	10
Planteamiento del problema.....	10
Objetivos	15
Objetivo General.	15
Objetivos Específicos.....	15
Justificación	16
Antecedentes.....	19
Antecedentes internacionales	22
Antecedentes nacionales	25
Proyecciones	25
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	27
Anatomía del aparato reproductor femenino	27
Anatomía del útero.....	27
Anatomía de las trompas de Falopio.....	28
Anatomía del ovario.....	28
Anatomía de la vagina.....	28
Anatomía de la vejiga urinaria	28
Fisiología del aparato reproductor femenino	29
Funciones de las hormonas	33
Función de los estrógenos	33
Función de la progesterona	34
Función de la relaxina	34
Función de las inhibinas y activinas.....	35

Función de la prolactina.....	35
Función de la hormona foliculoestimulante (FSH).....	35
Función de la hormona luteinizante (LH).....	36
Función de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).....	36
Función de la hormona antimulleriana.....	36
Generalidades de la menopausia y el climaterio.....	37
Proceso fisiológico de la menopausia.....	38
Etapas de la menopausia.....	39
Premenopausia.....	40
Transición de la menopausia.....	40
Perimenopausia.....	41
Insuficiencia ovárica primaria.....	41
Menopausia prematura y temprana.....	44
Postmenopausia.....	44
Menopausia inducida.....	44
Fisiopatología de la menopausia.....	45
Síntomas del climaterio.....	46
Síntomas vasomotores.....	51
Síntomas vaginales.....	51
Síntomas urinarios.....	55
Síntomas Mamarios.....	56
Síntomas en el estado de ánimo.....	56
Síntomas referentes a la sexualidad.....	57
Síntomas Cognitivos.....	59
Síntomas musculoesqueléticos.....	60

Problemas de salud relacionados con la menopausia	61
Riesgo de osteoporosis.....	61
Enfermedad cardiovascular.....	66
Tratamiento en la menopausia	68
Terapia hormonal sustitutiva con estrógenos.....	70
Valerianato de estradiol.....	70
Estrógenos equinos conjugados.....	71
Terapia hormonal sustitutiva con progestágenos	74
Progesterona micronizada.	76
Dydrogesterona.....	79
Medrogestona.	80
Acetato de medroxiprogesterona.....	81
Levonorgestrel y Norgestrel.	82
Acetato de Noretisterona y Noretisterona.	84
Terapia con tibolona.....	85
Riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva	88
Tratamiento alternativo.....	90
Fitoestrógenos	91
Mecanismo de acción de los fitoestrógenos.....	101
Riesgos y beneficios del tratamiento alternativo	101
Características y generalidades de la <i>Cimicifuga racemosa</i>	105
Mecanismo de acción de la <i>Cimicifuga racemosa</i>	106
Beneficios y riesgos del uso de la <i>Cimicifuga racemosa</i>	107
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	109
Método.....	109

Fuentes de información.....	110
Categorías de análisis.....	115
Categoría 1: Menopausia.....	115
Categoría 2: Fitoestrógenos (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	116
Categoría 3: Terapia hormonal sustitutiva (THS).....	116
Categoría 4: Bochornos.....	116
Categoría 5: Prevención de Osteoporosis	117
CAPITULO IV: ANALISIS DE RESULTADOS	118
Variable N° 1. Eficacia del uso de la <i>C. racemosa</i> vs la THS en el tratamiento de los bochornos.....	118
Variable N° 2. Eficacia del uso de la <i>C. racemosa</i> vs. la THS en la prevención de la osteoporosis	127
Variable N° 3. Seguridad de la <i>C. racemosa</i> vs. la THS	133
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	145
REFERENCIAS	148

Tablas

Tabla 1. Causas de no iniciar la terapia hormonal sustitutiva	11
Tabla 2. Factores asociados y efectos secundarios del abandono de la terapia hormonal sustitutiva	12
Tabla 3. Causas del abandono de la terapia hormonal	12
Tabla 4. Índice menopáusico de Blatt-Kupperman	49
Tabla 5. Escala climatérica de Greene	50
Tabla 6. Diagnóstico diferencial de atrofia vulvovaginal	54
Tabla 7. Síntomas y signos urinarios en la menopausia.....	55
Tabla 8. Síntomas y factores de riesgo de depresión mayor	57
Tabla 9. Factores que afectan los síntomas de la memoria durante la mediana edad	59
Tabla 10. Factores de riesgo para la osteoporosis	64
Tabla 11. Escala de Black	65
Tabla 12. Terapia hormonal sustitutiva (THS).....	69
Tabla 13. Clasificación de los progestágenos.....	75
Tabla 14. Propiedades de la progesterona y los progestágenos sintéticos	78
Tabla 15. Pautas para la administración de tibolona: Cuándo preferir tibolona sobre la THS	85
.....	
Tabla 16. Contraindicaciones de la terapia hormonal para la menopausia	89
Tabla 17. Isoflavonas contenidas en diferentes alimentos	93
Tabla 18. Dosis recomendadas de isoflavonas	94
Tabla 19. Fitoterapia para el insomnio	97
Tabla 20. Fuentes de información.	110
Tabla 21. Disminución de los síntomas vasomotores, grupo vs. tiempo	124
Tabla 22. Eficacia de <i>C. racemosa</i> y THS	126
Tabla 23. Eficacia de <i>C. racemosa</i> vs. THS en la osteoporosis	133
Tabla 24. Causantes de síndrome metabólico.	140
Tabla 25. Seguridad de la <i>C. racemosa</i> y la THS	144

Figuras

Figura 1. Mecanismo y causas espontáneas que provocan insuficiencia ovárica primaria	43
Figura 2. Representación de la retroalimentación entre el ovario y el eje pituitario- hipotalámico	45
Figura 3. Menopause Rating Scale (MRS).....	48
Figura 4. Mecanismo de la atrofia vaginal	53
Figura 5. Cambios hormonales característicos en la menopausia en comparación con las mujeres premenopáusicas	58
Figura 6. Cambios relacionados con la masa muscular y la menopausia	61
Figura 7. Efectos del estrógeno en la reabsorción ósea	63
Figura 8. Elección de la terapia hormonal	69
Figura 9. Estructura química del valerato de estradiol	71
Figura 10. Estructura química de los estrógenos equinos conjugados	73
Figura 11. Estructura química de la dydrogesterona	80
Figura 12. Estructura química de la medrogestona	81
Figura 13. Estructura química del acetato de medroxiprogesterona.....	82
Figura 14. Estructura química del levonorgestrel.....	83
Figura 15. Estructura química del norgestrel.....	84
Figura 16. Efectos de los metabolitos de tibolona en tejidos específicos.....	87
Figura 17. Estructura química de la tibolona.....	88
Figura 18. Estructura química de la daidzeína y genisteína	93
Figura 19. Estructura química del cumestrol.....	95
Figura 20. Fitoterapia para el estrés.....	97
Figura 21. Fitoterapia para síntomas osteomusculares	99
Figura 22. Fitoterapia para la protección cardiovascular.....	100
Figura 23. Acción de las isoflavonas sobre la enfermedad cardiovascular	104
Figura 24. Resultados basados en el índice de Kupperman.....	120
Figura 25. Porcentaje de eficacia de la <i>C. racemosa</i>	122
Figura 26. Disminución de los síntomas vasomotores según el grupo.....	125
Figura 27. Eficacia de la <i>C. racemosa</i> y la THS de acuerdo con los artículos consultados	127
Figura 28. Reducción de los marcadores de degradación ósea	129
Figura 29. Aumento de los marcadores de formación ósea.....	129
Figura 30. Efectos de la <i>Cimicifuga racemosa</i> sobre el hueso	131

Mi mayor agradecimiento y a quien también dedico esta tesis es a Dios, que ha movido su mano a mi favor desde el día uno en que inicie esta carrera y es quien me ha dado la fuerza, la sabiduría y la inteligencia para acabarla, la honra y gloria sea para EL.

Dedicada también a mis padres Omar y Ana, gracias por su apoyo incondicional, el sacrificio que han hecho por mí de una u otra forma y el amor a lo largo de estos años no tiene precio, por lo que este logro es de ustedes también. Agradezco a Dios por sus vidas, los amo.

A mis hermanos Ger y Gaby gracias por alegrarme la existencia. Especialmente a Gaby, por todas esas veces en que me ayudo a estudiar y siempre estar ahí para mí en este proceso; a los dos los amo. A Caro mi prima, gracias por ser mi apoyo en los días buenos y malos, por siempre entenderme y ayudarme en todo. A Mel gracias por ser una tía tan especial y por todo su apoyo especialmente en estos años de estudio.

Todo lo puedo en Cristo que me fortalece. Filipenses 4:13

Resumen

El presente tema de investigación consiste en un análisis de la efectividad de la *Cimicifuga racemosa*, como terapia sustitutiva en el tratamiento de los bochornos y prevención de osteoporosis, en una comparación con la terapia hormonal sustitutiva en las mujeres en etapa de climaterio.

El objetivo principal de esta investigación es el de determinar la efectividad de la *Cimicifuga racemosa* como terapia sustitutiva para el tratamiento de los síntomas del climaterio, por medio de una revisión bibliográfica. Los objetivos específicos consistieron en examinar la eficacia del uso de la *Cimicifuga racemosa* para tratar los bochornos en mujeres menopáusicas, en comparación con la terapia hormonal sustitutiva; analizar la eficacia del uso de la *Cimicifuga racemosa* en la prevención de la osteoporosis en mujeres menopáusicas, en comparación con la terapia hormonal sustitutiva; determinar la seguridad en general del uso de la *Cimicifuga racemosa*, en comparación con la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopáusicas. Esta investigación fue realizada por medio de una revisión bibliográfica, a través de artículos científicos.

Dentro de los criterios de inclusión y exclusión, fueron incluidos aquellos artículos que brindaran información sobre efectividad, beneficios, usos, tratamiento y prevención del uso de la *Cimicifuga racemosa* en la menopausia; así mismo, aquellos que brindaran información de la terapia hormonal sustitutiva, para lograr hacer una correcta comparación entre ambos. Se utilizaron los estudios clínicos que abarcaran la población en etapa de menopausia, y se tomaron en cuenta los documentos más importantes publicados durante los años comprendidos entre el 2002 y el 2019. Se excluyeron los documentos que no tenían ningún respaldo científico, y artículos incompletos o que carecieran de resultados concretos.

Entre las principales conclusiones, se encuentra que una dosis diaria de 40mg de *C. racemosa* durante al menos 3 meses, es eficaz en disminuir las puntuaciones de las diferentes escalas utilizadas para medir la intensidad de la sintomatología climaterica, como los bochornos y proporcionarles un efecto preventivo ante la osteoporosis, además de darles una mejor calidad de vida al mejorar estos síntomas. Entre las principales recomendaciones, está la de promover una atención interdisciplinaria en los centros de salud y una correcta atención farmacéutica en el caso de mujeres menopáusicas, con el fin de que estas pacientes presenten una evolución satisfactoria con el tratamiento.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo se describirán las generalidades de este trabajo de investigación, en el cual se mostrará la problemática por la cual se desarrolla el tema, los objetivos que se desarrollarán en el transcurso de la misma, y un panorama generalizado del proyecto.

Planteamiento del problema

Las mujeres mayores de 45 años que presentan o presentarán algún grado de déficit estrogénico a corto plazo comprenden un gran grupo poblacional. Por tal motivo, es necesario comprender los cambios en esta etapa de sus vidas, de tal manera que se deben propiciar las mejores estrategias de prevención y tratamiento de las manifestaciones clínicas para este grupo de personas.

Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud (2016) muestran que en pocos años se alcanzará la cifra mundial de 750 millones de mujeres posmenopáusicas; la longevidad actual de estas mujeres puede constituirse en más del 33% de la vida de la población femenina. Por estos datos, es importante que este sector de la población sea el centro de atención de ginecólogos, epidemiólogos, cardiólogos, reumatólogos, psiquiatras, geriatras, entre otros.

Aunado a lo antes mencionado, es sabido que una gran población femenina en etapa de menopausia no presenta un apego al tratamiento estrogénico, y de acuerdo con Arena (2005) existen bajos índices de aceptación general de las mujeres, y en las pacientes que ya lo utilizan, se presenta un alto índice de abandono de forma precoz. A pesar de que existe un grado de conciencia de las afecciones provocadas por el climaterio, muchas de estas mujeres consideran que este es un proceso natural de la vida, el cual no requiere de terapia alguna para mejorar estas afecciones o sintomatologías, ya que es considerado como “antinatural”. (pp. 187-188).

Según menciona Arena (2005), hay un porcentaje de mujeres menor al 60% que reconoce los beneficios de la terapia hormonal sustitutiva y tienen cierta noción sobre los efectos secundarios que esta produce, entre los cuales se mencionan aumento de peso, miedo al cáncer de mama y de útero, debido a que la gran mayoría de ellas consideró que no cuentan con la información suficiente

para emitir un criterio válido, ya que sus fuentes de información suelen ser revistas o la televisión. (p. 188).

Se debe tomar en cuenta que alrededor del 30-40% de las mujeres, en algún momento de su etapa de climaterio, recibieron indicación de iniciar la terapia hormonal; sin embargo, alrededor de un 9% de ellas nunca cumplió el tratamiento, y las que sí lo hicieron lo cumplieron durante tiempos variables, y en promedio la duración fue de 7 meses. Estos datos están ligados al hecho de la creencia de que solo las mujeres que presentan los síntomas expresamente, son las que deben iniciar con dicho tratamiento. (Arena, 2005, pp. 188-189).

Dados estos datos, se apreció que más del 50% de las pacientes no inició la terapia hormonal a pesar de presentar sintomatología. Algunas de las razones dadas sobre este comportamiento fueron la poca importancia a la presencia del síndrome climatérico, al hecho de que la menopausia es un proceso natural, y con un mayor porcentaje de respuesta (24%) fue el miedo existente a los efectos secundarios de la terapia hormonal sustitutiva. En la siguiente tabla se pueden observar con claridad estas causas, y el porcentaje de respuesta obtenido por parte de las pacientes consultadas, en un estudio clásico realizado en Suecia con 5950 pacientes. (Arena, 2005, p. 189).

Tabla 1. Causas de no iniciar la terapia hormonal sustitutiva

Causas	Porcentaje de respuestas
La menopausia es un proceso natural	21%
Se minimizo la presencia del síndrome climatérico	23%
Existe miedo a los efectos secundarios	24%
Su médico de cabecera desaconsejo su uso	7%
Otras causas no especificadas	22%

Nota: Arena, 2005, p. 189.

Con respecto a las mujeres que sí iniciaron la terapia hormonal, los datos de abandono durante el primer año de tratamiento rondan el 40%; de estas, un 10% lo tomó de forma esporádica e irregularmente y un 20% interrumpió la medicación en los primeros nueve meses. Los factores asociados, además de los efectos secundarios producto del uso de la terapia hormonal y el posterior abandono, se pueden detallar en la tabla 2, y las causas generalizadas por las que estas pacientes dejaron la terapia se pueden observar en la tabla 3. (Arena, 2005, pp. 191-192).

Tabla 2. Factores asociados y efectos secundarios del abandono de la terapia hormonal sustitutiva

Efectos secundarios	Otros factores
Sangrados periódicos	Edad de inicio mayor a 56 años
Cáncer	Elevado costo económico
Cefaleas	Falta de información y de seguimiento
Retención hídrica	Rechazo del concepto de tratar una etapa fisiológica
Tensión mamaria	
Aumento de peso	

Nota: Arena, 2005, p. 191.

Tabla 3. Causas del abandono de la terapia hormonal

Causas	Porcentaje de respuestas
Temor a los efectos colaterales	23%
Ganancia ponderal	13%
Ausencia de síndrome climatérico	15%
Presencia de sangrados genitales	13%
Consejo médico	9%
Otras	27%

Nota: Arena, 2005, p. 192.

De acuerdo con Sánchez & Álvarez (2008), los síntomas que afectan la calidad de vida de mujeres, en etapa de menopausia, se debe a los cambios hormonales y el proceso de envejecimiento que ocurre en esta etapa, para lo cual existe tratamiento hormonal de reemplazo, consistente en la sustitución de los estrógenos y progestágenos naturales que se pierden durante este proceso, con el fin de evitar o mitigar los síntomas. (p. 2).

Según Davis et al. (2015), entre los síntomas más frecuentes que presentan las mujeres con menopausia, se encuentran los vasomotores, los cuales aparecen en el transcurso de este periodo, y la prevalencia de estos es de entre un 30% y un 75% en los países desarrollados. Según Sánchez & Álvarez (2008) entre las complicaciones presentes en esta etapa se encuentra el riesgo cardiovascular, ya que este se incrementa en la edad menopaúsica en 10 veces más. (pp. 4-5). Ballesteros & Guiraldo (2012) reafirman el hecho de que la menopausia aumenta el riesgo cardiovascular, debido a los cambios producidos en el organismo, y uno de los factores que aumenta este riesgo es el incremento de LDL, a causa de la disminución de estrógenos, ya que esto

provoca la oxidación del LDL, y alteraciones en el metabolismo de la insulina, favoreciendo la aterogénesis. (p. 149).

Ballesteros & Guiraldo (2012) mencionan que la administración de 17 β -estradiol potenciaba la vasodilatación en mujeres menopáusicas; así mismo, se demostró que la terapia estrogénica era capaz de reducir la actividad del sistema nervioso simpático, uno de los principales reguladores de la presión arterial. Por lo antes mencionado, se podría decir que la disminución de los estrógenos endógenos, producto de la menopausia, son la causante de las alteraciones fisiológicas que conllevan a un aumento del riesgo cardiovascular y, por lo tanto, el uso de la terapia hormonal disminuiría estos efectos, como antes se mencionó. (p. 150).

Según Sánchez & Álvarez (2008), otra de las principales complicaciones que se pueden generar por la falta de tratamiento es la osteoporosis, ya que el uso de la terapia hormonal incrementa la densidad mineral ósea; sin embargo, se estableció que después de 10 años de suspender el tratamiento hormonal, la densidad mineral ósea y el riesgo de padecer fracturas fueron similares a los de mujeres que nunca habían consumido hormonas sustitutivas. (p. 4).

Según Franic & Verdenik (2018), el 30% de las mujeres mayores de 50 años sufren osteoporosis. La deficiencia de estrógeno en la menopausia es la causa principal de un mayor riesgo de padecer esta enfermedad. Después de la menopausia, se produce una disminución del ancho del hueso trabecular, seguido de una disminución del grosor del hueso cortical después de los 70 años. La densidad mineral ósea (DMO) máxima se alcanza a los 30 años, después de lo cual la reabsorción ósea supera la formación ósea en aproximadamente 0,7 % por año, y una mujer pierde el 37% de la masa ósea trabecular y el 6% de la masa ósea cortical antes de los 50 años. (p. 34).

La disminución más significativa, en la DMO, se da aproximadamente en un 5% por año en los primeros años después de la menopausia, y en el 1-1.5% anual en los siguientes años. Las fracturas debidas a osteoporosis son un importante problema epidemiológico, ya que, después de los 50 años, el riesgo de fracturas por osteoporosis es del 40%, y aproximadamente el 11,5% de las mujeres de 50 a 54 años y el 35% de las de 75 a 79 años sufren al menos una fractura vertebral. (Franic & Verdenik, 2018, p. 34).

La prevención de la osteoporosis debe ser una de las tareas más importantes en estas pacientes, ya que el tratamiento de esta enfermedad representa una significativa carga económica para los sistemas de salud de cada país.

Según Tu et al. (2018), en los Estados Unidos los costos médicos directos totalizaron \$637.5 millones por lesiones fatales, y \$31.3 mil millones por lesiones no fatales. Las hospitalizaciones costaron un promedio de \$30,550 por admisión, totalizando \$17,8 mil millones. Para el 2025, se espera que el costo de las fracturas supere los \$25 mil millones cada año, para tratar más de tres millones de fracturas previstas. (p. 92).

En la región de Asia los gastos en salud son elevados; en Australia se calcula que los costos totales para el 2017 eran de \$1700 millones, y se estima que para el 2022 sean de \$2000 millones; en China los costos proyectados para los años 2015 y 2050 son de \$11000 millones y \$25000 millones respectivamente; en Japón los costos alcanzaron los \$8000 millones, y en la República de Corea los costos se estimaron en \$149 millones. (Cooper & Ferrari, 2017, p. 43).

Para la Unión Europea, en el 2010 se calculó que el costo de la osteoporosis fue de \$106000 millones. Con respecto a América Latina, los costos son significativos, y se espera que estos aumenten en las próximas décadas. Para poner esto en contexto, en Argentina, para el 2009, los costos de hospitalización por fracturas fueron de \$190 millones por año; en Brasil en 2014 el gasto fue de \$92 millones; en Colombia y México el gasto hospitalario para el 2010 fue de \$51 y \$256 millones respectivamente, y para este último se estima que los costos aumenten a \$364 millones para el 2020. (Cooper & Ferrari, 2017, pp. 48, 52).

Según la Asociación Costarricense de Climaterio Menopausia y Osteoporosis (2012), no se cuenta con estadísticas específicas. Sin embargo, se estima que en las mujeres posmenopáusicas costarricenses existe un 40% que tiene osteopenia y un 22% padece osteoporosis. En el 2004 se informó de 2.015 fracturas de cadera, de las cuales 1.492 se registraron entre la población de más de 60 años. Se estima que aproximadamente el 75% de estas fracturas se tratan quirúrgicamente, y los costos relacionados son cubiertos por el seguro social o por compañías privadas de seguro. El costo hospitalario directo para tratar una fractura de cadera se calcula en \$8.000 a nivel privado. (pp. 1-2). A nivel público Salazar (2008) menciona que los costos generados para el sistema de salud pública en los hospitales centrales de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS),

producto de fracturas de cadera, ascendió a los \$3697, sin incluir los costos por la medicación, rehabilitación o complicaciones que pudieran presentar. (p. 77).

Si bien la terapia hormonal constituye el tratamiento más efectivo para los síntomas climatéricos, queda en evidencia que solo un bajo porcentaje de mujeres a nivel mundial adoptan este tipo de terapia, sin contar las mujeres que sí inician un tratamiento, pero lo abandonan a los pocos meses de haberlo hecho; por lo que se hace evidente la necesidad de disponer de otros tratamientos que alivien los síntomas climatéricos. En este caso es cuando el uso de terapias alternativas o naturales toma relevancia.

Según Belardo, Starvaggi, Cavanna & Pilnik (2018), los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos derivados de las plantas, y representan el mayor tipo de terapia alternativa para tratar los síntomas de la menopausia. (p. 63). Ante esta situación, se plantea ofrecerle a la población femenina, en esta etapa, alternativas viables de un tratamiento que pueda brindar un apego farmacológico y, de esta forma, obtener los beneficios esperados en el manejo de los síntomas del climaterio, sin los efectos secundarios y/o adversos que presenta la terapia hormonal, por lo que, en esta investigación, se espera obtener resultados viables en cuanto a un tratamiento efectivo para disminuir los “bochornos” y prevenir la aparición de osteoporosis.

Dados los datos presentados, se plantea la siguiente pregunta: ¿Resulta efectivo el uso de la *Cimicifuga racemosa* como terapia sustitutiva en el tratamiento de los bochornos y en la prevención de la osteoporosis en mujeres menopáusicas?

Objetivos

Objetivo General.

Determinar la efectividad de la *Cimicifuga racemosa* como terapia sustitutiva para el tratamiento de los síntomas del climaterio.

Objetivos Específicos.

- ~ Examinar la eficacia del uso de la *Cimicifuga racemosa* para tratar los bochornos en mujeres menopáusicas, en comparación con la terapia hormonal sustitutiva.

- ~ Analizar la eficacia del uso de la *Cimicifuga racemosa* en la prevención de la osteoporosis en mujeres menopáusicas, en comparación con la terapia hormonal sustitutiva.
- ~ Determinar la seguridad en general del uso de *la Cimicifuga racemosa*, en comparación con la terapia hormonal sustitutiva en mujeres menopaúscas.

Justificación

En esta investigación, se pretende proporcionar información relevante sobre tratamientos alternativos a la terapia hormonal sustitutiva para el manejo de la sintomatología climatérica, especialmente para el manejo de los bochornos y la prevención de la osteoporosis, que son afecciones características de esta etapa. La terapia alternativa que se estará investigando en este documento es la planta *Cimicifuga racemosa*, y se aspira a determinar su efecto fitoterapéutico para los síntomas antes mencionados. Además de esto, se desea proporcionar el uso de esta terapia como una opción, que represente una mayor adherencia y menos efectos secundarios que su contraparte hormonal.

Es sabido que la salud femenina ha sido una preocupación mundial durante muchas décadas. El enfoque de los investigadores en temas de salud, así como el personal médico, se ha desplazado hacia las mujeres posmenopáusicas, ya que las tendencias recientes sugieren un aumento en su número y esperanza de vida. Según las tendencias demográficas actuales, la salud menopáusica y posmenopáusica se ha convertido en un importante tema de salud pública en el mundo, debido a la mejora de las condiciones económicas, los rápidos cambios en el estilo de vida y el aumento de la longevidad. (Kumar, 2011, p. 233).

La menopausia representa un proceso de cambio en la vida de las mujeres; entre estos se pueden observar cambios de tipo social, psicológico y cultural; por lo tanto, su abordaje debe realizarse de forma integral, por lo que los sistemas de salud deben proporcionar la información necesaria para afrontar de manera natural esta etapa de la vida, ya que la menopausia representa un evento biológico natural que acontece a todas las mujeres alrededor de los 50 años. (López & Méndez, 2006, p. 1).

Este es un proceso natural, lento y variable en cada mujer, el cual se va a desarrollar de forma progresiva, constituyendo una etapa más del proceso evolutivo y de desarrollo femenino.

Durante esta etapa se van a presentar cambios hormonales que conllevarán, en su gran mayoría, a problemas de salud, por lo que es importante identificarlos y conocer las opciones terapéuticas eficaces y seguras para su tratamiento, tanto farmacológicas como no farmacológicas. (Alonso et al., 2007, p. 11).

En general, las mujeres tienen un proceso de envejecimiento más complejo y estresante que los hombres, como consecuencia de los cambios hormonales que se producen durante la transición menopáusica. El inicio de este desarrollo fisiológico no solo marca el final de la función reproductiva de las mujeres, sino que las hace más vulnerables a un nuevo conjunto de problemas de salud, como anteriormente se mencionaba, incluyendo enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, entre otras. (Kumar, 2011, p. 233).

Se estima que para el año 2030 las mujeres con menopausia sean alrededor de 1200 millones, y su expectativa de vida después de los 50 años es de aproximadamente entre 27-32 años, alcanzando un promedio de 83 años en los países desarrollados. Por lo tanto, la tendencia actual para esta población es la de mejorar la calidad de vida, porque, como ya se ha mencionado, esta etapa, aunada al aumento de la longevidad, trae consigo un conjunto de necesidades especiales, donde se presentan patologías crónicas que afectan su bienestar y calidad de vida. (López & Méndez, 2006, p. 1).

Uno de los mayores problemas al que se enfrentan las mujeres en esta etapa es el tratamiento tradicional, el cual consiste en terapia hormonal estrogénica sustitutiva, ya que esta representa un tema de interés en el campo de la salud femenina, por sus múltiples efectos, tanto benéficos como adversos, que han creado controversia en cuanto a su utilización, dado que, en gran cantidad de casos, esta presenta altos índices de desapego, debido a muchos factores, entre los cuales se pueden mencionar la falta de conocimiento sobre ventajas y desventajas de su uso, efectos secundarios, creencias de la población femenina y, últimamente, por publicaciones de estudios que de cierta manera reafirman estos temores en las mujeres para no consumir estos fármacos. (Arena, 2005, pp. 189-192).

Sin embargo, este periodo fisiológico debe de tratarse, ya es considerado como una endocrinopatía fisiológica, debido a que conlleva a una insuficiencia funcional de una glándula endocrina como lo es el ovario, lo que genera un déficit de las hormonas producidas por este, como los estrógenos y la progesterona. Por lo tanto, la medicalización en esta etapa se da entendiendo

que la reposición de las hormonas faltantes sustituye la ausencia fisiológica de las mismas. (Arena, 2005, p. 188).

Como consecuencia del abandono de la terapia y la necesidad de sustituir la ausencia de estrógenos, es que en las últimas décadas se ha generado un mayor interés en hallar terapias alternativas para estos síntomas producto de estas falencias. Se ha descrito que las mujeres asiáticas sufren menos oleadas de calor que las mujeres occidentales, y se ha dilucidado que la razón de esto puede estar relacionada con un mayor consumo de alimentos que contienen fitoestrógenos. (Díaz & Munévar, 2009, p. 275).

Se ha observado que el consumo diario de fitoestrógenos, por al menos tres meses, ha disminuido la gravedad y la frecuencia de los bochornos, debido a la combinación de los efectos estrogénicos y antiestrogénicos. De la misma forma, su uso ha mostrado generar efectos favorables en el grosor, grado de calcificación, proliferación condrocitaria, menor pérdida de recambio óseo y un incremento en la producción de vitamina D, aumentando la densidad mineral ósea. (Berríos, González & Yang, 2017, pp. 45-46).

A partir de lo antes expuesto, es donde viene a colación el uso de la *Cimicifuga racemosa*, que es un tipo de fitoestrógeno, el cual tradicionalmente se ha relacionado con múltiples indicaciones terapéuticas, entre los que se mencionan sus propiedades para mejorar los síntomas menopáusicos. A pesar de que es un derivado fitoestrogénico, su mecanismo de acción no está ligado a los receptores estrogénicos, sino a su acción sobre el sistema dopaminérgico y serotoninérgico a nivel intracerebral. (Branco Flores et al., 2006, pp. 55,58).

Sin embargo, es una alternativa válida a los estrógenos a dosis bajas, ya que esta terapia generalmente es bien tolerada por hasta seis meses, en dosis de 20-40mg dos veces al día, y puede ser usada en pacientes que presenten afectaciones por el síndrome, climatérico que no deseen y/o no pueden utilizar la terapia hormonal sustitutiva, por los diferentes factores que esta conlleva. (Branco Flores et al., 2006, pp. 56-57).

Por lo tanto, con esta investigación se pretende brindarle, al lector, el conocimiento sobre alternativas menos invasivas para tratar la sintomatología que presenta la etapa del climaterio, con el fin de ofrecerle a la mujer un tratamiento con el cual pueda tener adherencia farmacológica, seguridad y eficacia.

Antecedentes

De acuerdo con Vélez & Figueredo (2016), desde los inicios de la humanidad, en los papiros egipcios, se han registrado eventos en los cuales se menciona la postmenopausia que se presenta en la vida de las mujeres, y posteriormente filósofos como Aristóteles, Hipócrates y Galeno realizaron sus aportes en el estudio del proceso del climaterio y la menopausia, con los cuales llegaron a la conclusión de que el cese de las menstruaciones se produce alrededor de los 50 años, aproximadamente.

Según Baber & Wright (2017), el término "menopausia" se utilizó por primera vez en un artículo escrito en 1821 por C. P. L. de Gardanne. Sin embargo, la comprensión de la vida post-reproductiva se remonta a más de 2000 años, cuando Aristóteles (384–322 a.C.) observó que la mayoría de las mujeres perdían su fertilidad a la edad de 40 años. A partir de eso, los textos médicos de los siguientes 1000 años se referían regularmente a la pérdida de fertilidad o al cese de la menstruación. (p. 85).

La corta esperanza de vida de las mujeres, en aquellos tiempos, significaba que esta observación carecía de relevancia para la mayoría de las mujeres y para la mayoría de los médicos y curanderos más antiguos. De hecho, no fue hasta finales del siglo XIX cuando se hizo evidente y se logró comprender el vínculo entre el final de la menstruación, la pérdida de la función ovárica y los síntomas experimentados por las mujeres en esa etapa de sus vidas. Los tratamientos fueron en su mayoría ineficaces, a menudo peligrosos y generalmente en desventaja para las mujeres. (Baber & Wright, 2017, p. 85).

En esos tiempos, Edward Tilt, un célebre ginecólogo británico y fundador de la London Obstetric Society, creía que la menopausia era un tipo de locura que residía en el útero. Llegó a la conclusión de que la extirpación del útero resolvería el problema, pero usualmente se equivocaba, y esto se percibía cuando las cirugías fallaban. Por otro lado, los victorianos también desconfiaban de la salud reproductiva de las mujeres, y creían que había un vínculo directo entre la matriz y el cerebro, lo que predisponía a las mujeres a la locura y, por lo tanto, el entusiasmo por la encarcelación de las mismas. (Baber & Wright, 2017, p. 85).

El psiquiatra británico Henry Maudsley también creía que la menopausia daba lugar a inestabilidad mental y, a veces, a la ninfomanía posmenopáusica, la cual, a su juicio, requería el internamiento en un asilo. Las mujeres fueron admitidas por todo tipo de razones ilegítimas, como irritabilidad, excitación mental, lectura de novelas, entusiasmo religioso, un interés demasiado grande o demasiado pequeño por el sexo y el momento de la vida. Dada la mala interpretación de los síntomas, surgieron tratamientos en los cuales se incluían sedantes, emplastos de belladona, opio, inyecciones vaginales de plomo y, finalmente, pulverizaron los ovarios de las vacas, ya que los médicos empezaron a relacionar la causa y el efecto de los síntomas. (Baber & Wright, 2017, p. 85).

Fue la revolución del siglo XX, en la endocrinología reproductiva, la que cambió drásticamente el tratamiento de la menopausia. En 1923, Allen y Doisy lograron aislar el estrógeno. En 1929, Butenandt ganó el Premio Nobel por aislar los estrógenos de la orina de las mujeres embarazadas e identificar la fórmula estructural de la sustancia pura conocida como estrona. En 1934, la progesterona se extrajo de los cuerpos lúteos de los ovarios de la cerda. (Baber & Wright, 2017, pp. 85-86).

El precio de producir progesterona a partir de esta fuente era prohibitivo, y no fue hasta que Russell Marker ideó una forma económica de producir progesterona a partir de diosgenina, utilizando una técnica llamada Marker Degradation, que la progesterona estuvo disponible a un precio comercialmente adecuado. Por supuesto, la progesterona se absorbió de manera deficiente por vía oral, y no fue hasta que Carl Djerassi sintetizó la noretindrona en 1951, cuando estuvo disponible una progestina activa por vía oral. (Baber & Wright, 2017, p. 86).

Posteriormente, el tratamiento de los síntomas, producto de la deficiencia de estrógeno en la menopausia, llegó con el conocimiento del "reemplazo de estrógeno", producto del descubrimiento de que los estrógenos podrían extraerse en grandes cantidades de la orina de yeguas preñadas. Aislado por primera vez a fines de la década de 1930 en la Universidad de Toronto, este compuesto, cuya actividad biológica residía principalmente en sus componentes de sulfato de estrona y sulfato de equilin, llegó a conocerse como Premarin, y apareció como un producto farmacéutico en Canadá en 1941 y en Estados Unidos en 1942. (Baber & Wright, 2017, p. 86).

La terapia de estrógenos fue promovida con entusiasmo y la menopausia, finalmente, se describió como una enfermedad por deficiencia de estrógenos, dejando atrás las referencias

establecidas en la antigüedad. Se sugirió que las mujeres menopáusicas deben tomar estrógenos, para su propio beneficio. El tratamiento estrogénico de las mujeres mayores inhibirá la osteoporosis y prevendrá las fracturas; los senos y los órganos genitales no se marchitarán. En 1966, Robert Wilson publicó 'Femenine Forever', en el que dijo que la menopausia es una enfermedad de deficiencia hormonal, curable y totalmente prevenible, y que cada mujer puede vivir una vida completamente sexual por el resto de su vida. (Baber & Wright, 2017, p. 86).

Según Mackey & Eden (1998), los estrógenos de plantas no esteroideas se identificaron por primera vez a principios de la década de 1930, pero su potencial para la actividad biológica era desconocido, hasta que se observó, en la década de 1940, que se había desarrollado un problema de infertilidad significativo en el pastoreo de las ovejas hembras que pastaban *Trifolium subterraneum*, una especie de trébol en el oeste en Australia occidental, y se encontró que los animales tenían ovarios quísticos, endometriosis e infertilidad. (p. 304).

Dada esta condición encontrada en las ovejas, se realizó un análisis del trébol, y reveló que presentaba varios compuestos de fitoestrógenos, encontrándose que la enfermedad del trébol era causada por el metabolito de isoflavona equol. (Mackey & Eden, 1998, p. 304). Pero no fue hasta 1946 cuando, asociados a sus efectos similares a los de los estrógenos, comenzaron a valorarse los efectos de estas sustancias denominadas fitoestrógenos. Sin embargo, el interés científico por el análisis y estudio de los fitoestrógenos y sus efectos tuvo su origen en 1982, con Axelson, y en 1984 con Setchell, considerándoseles a ambos responsables de la identificación de las isoflavonas en orina de humanos. (González Jiménez, Cañadas de la Fuente, Fernández Castillo, Álvarez Ferre & González Antón, 2010, p. 202).

Como ya se ha mencionado, en los años ochenta quedó en evidencia que los fitoestrógenos producían efectos biológicos en los seres humanos, ya que estos están presentes en los alimentos de origen vegetal consumidos por los seres humanos, lo cual generó que se realizaran investigaciones sobre la identidad química, las concentraciones y propiedades de estos compuestos. (Hughes & Woods, 2003, p. 17). Por tal motivo, hasta la actualidad serán numerosos los estudios epidemiológicos orientados a profundizar más sobre las potencialidades clínicas y terapéuticas de estas sustancias, centrándose en un gran número de casos en procesos relacionados con la mujer, concretamente con el climaterio. (González Jiménez, Cañadas de la Fuente, Fernández Castillo, Álvarez Ferre & González Antón, 2010, p. 202).

Antecedentes internacionales

En el estudio de Rossouw et al. (2002) “Riesgos y beneficios del estrógeno más progestina en mujeres posmenopáusicas sanas: resultados principales del ensayo controlado aleatorizado de la Iniciativa de salud de la mujer”, tenían como objetivo evaluar los principales beneficios y riesgos para la salud de la preparación hormonal combinada más utilizada en los Estados Unidos, se concluyó que los riesgos generales para la salud superaron los beneficios del uso de estrógeno combinado con progestina, para un seguimiento promedio de 5.2 años entre mujeres de Estados Unidos sanas y posmenopáusicas. (p. 321).

Shumaker et al. (2003), en el estudio “Estrógeno más progestina y la incidencia de demencia y deterioro cognitivo leve en mujeres posmenopáusicas” tenían como objetivo evaluar el efecto del estrógeno más progestina en la incidencia de demencia y deterioro cognitivo leve en comparación con el placebo, por medio de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el cual se concluyó que la terapia con estrógeno más progestina aumentó el riesgo de demencia probable en mujeres posmenopáusicas de 65 años o más. Además, la terapia de estrógeno más progestina no previno el deterioro cognitivo leve en estas mujeres, lo cual respalda el hecho de que los riesgos de estrógeno más progestina superan los beneficios. (p. 2651).

Beral & Million Women Study Collaborators (2003), en el estudio “El cáncer de mama y la terapia de reemplazo hormonal en el estudio Million Women Study”, tenían como objetivo investigar los efectos de tipos específicos de terapia de reemplazo hormonal en el cáncer de mama incidente y mortal, y concluyeron que el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama incidente y fatal; el efecto es sustancialmente mayor para las combinaciones de estrógeno y progestágeno que para otros tipos de TRH. (p. 419).

W. Wuttke, Seidlová-Wuttke & Gorkow (2003), en el estudio “La preparación de Cimicifuga BNO 1055 frente a estrógenos conjugados en un estudio doble ciego controlado con placebo: efectos sobre los síntomas de la menopausia y los marcadores óseos”, tenían como objetivo comparar los efectos terapéuticos de la preparación de *Cimicifuga racemosa* sobre las afecciones climateriales; el metabolismo óseo y el endometrio se compararán con los de los estrógenos conjugados (CE) y el placebo, concluyendo que los resultados relativos a las quejas del

climaterio y al metabolismo óseo indican un efecto equipotente de *C. racemosa* BNO 1055, en comparación con 0,6 mg de CE por día. (p. 67).

Anderson et al. (2004), en el estudio “Efectos del estrógeno equino conjugado en mujeres posmenopáusicas con histerectomía: ensayo controlado aleatorizado de Women's Health Initiative”, se tenía como objetivo evaluar los efectos en las tasas de incidencia de la enfermedad principal de la terapia hormonal posmenopáusica más utilizada en los Estados Unidos, por medio de un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, para la prevención de la enfermedad, y realizado en 40 centros clínicos de Estados Unidos, en el cual, a partir de 1993, se inscribieron 10 739 mujeres posmenopáusicas, de 50 a 79 años, y en el que se concluyó que el uso de estrógenos equinos (CEE) conjugados aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular, disminuye el riesgo de fractura de cadera y no afecta la incidencia de cardiopatía coronaria en mujeres posmenopáusicas con histerectomía previa durante un promedio de 6.8 años. Por lo tanto, la CEE no debe recomendarse para la prevención de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas. (p. 1701).

Frei-Kleiner, Schaffner, Rahlfs, Bodmer & Birkhäuser (2005), en el artículo “*Cimicifuga racemosa* extracto etanólico seco en la menopausia trastornos: un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo”, tenían como objetivo comparar la eficacia y la seguridad del extracto de raíz de cohosh negro Cr 99 con placebo en mujeres con afecciones del climaterio, el cual se realizó por medio de un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, en grupos paralelos en 122 mujeres menopáusicas con ≥ 3 sofocos al día, y en el cual se concluyó que los resultados demostraron una superioridad del extracto de *Cimicifuga racemosa* probado, en comparación con el placebo en pacientes con trastornos menopáusicos de al menos moderada intensidad. (p. 397).

En un estudio realizado en China por Bai et al. (2007), y llamado “Eficacia y tolerabilidad de un medicamento que contiene un extracto de cohosh negro isopropanólico en mujeres chinas con síntomas de menopausia: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado de forma paralela versus tibolona”, por medio de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado de 3 meses en 5 centros de 3 ciudades en China, se tenía como objetivo investigar el equilibrio eficacia-seguridad del extracto isopropanólico de la *Cimicifuga racemosa*, en comparación con la tibolona en mujeres chinas con afecciones del climaterio, y del cual se concluyó que la eficacia de *C. racemosa* es tan

buena como la tibolona para el tratamiento de las afecciones del climaterio, incluso para los síntomas moderados a severos, por lo que la claramente superior en cuanto al perfil de seguridad. (pp. 31-32).

En la publicación “Eficacia de *Cimicifuga racemosa* para el tratamiento de la clínica vasomotora y psíquica en pacientes menopáusicas” realizada por Arriaza, Arévalo, Grandas & Olleros (2008), el objetivo era investigar, mediante un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, la eficacia y la seguridad de un extracto isopropanólico estandarizado de *Cimicifuga racemosa* para tratar la clínica climatérica, y en el cual concluyeron que el tratamiento con *C. racemosa* con una dosis de 40 mg/día en las pacientes con clínica climatérica es una alternativa segura y eficaz en los casos en que las pacientes no puedan, o no quieran, recibir terapia hormonal. (p. 20).

Yang, Li, Yuan & Liu (2013), en el estudio del “Efecto de la terapia de reemplazo hormonal en resultados cardiovasculares: un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios”, tenían como objetivo determinar la influencia de la terapia hormonal sobre las enfermedades cardiovasculares; en este se concluyó que la terapia de reemplazo hormonal no afecta la incidencia de eventos coronarios, infarto de miocardio, muerte cardíaca, mortalidad total o revascularización. Sin embargo, podría contribuir con un papel importante en el riesgo de accidente cerebrovascular incidente. (p. 1).

En el estudio “Eficacia del cohosh negro (*Cimicifuga racemosa* L.) en el tratamiento de los síntomas tempranos de la menopausia: un ensayo clínico aleatorizado”, de Mohammad-Alizadeh-Charandabi, Shahnazi, Nahae & Bayatipayan (2013), se tenía como objetivo evaluar la eficacia de la *Cimicifuga racemosa* en el tratamiento de los síntomas menopáusicos tempranos, por medio de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 84 mujeres post menopáusicas tempranas, en el cual se concluyó que la *C. racemosa* redujo la puntuación total de la escala climatérica de Greene (GCS), y todas las puntuaciones de la subescala GCS; es decir, síntomas vasomotores, psiquiátricos, físicos y sexuales durante 4 y 8 semanas de tratamiento. (p. 1).

Tanmahasamut et al. (2015), en el estudio “Extracto de *Cimicifuga racemosa* para aliviar los síntomas de la menopausia: un ensayo controlado aleatorio”, realizado en Tailandia, y mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en una clínica de menopausia

de un hospital universitario, tuvo como objetivo evaluar la efectividad del extracto de cohosh negro 40 mg/día para aliviar los síntomas menopáusicos de moderados a graves, y mejorar la calidad de vida en las mujeres de ese país, se concluyó que la efectividad del extracto de *C. racemosa* no era mayor al placebo para aliviar los síntomas menopáusicos de moderados a graves, o mejorar las puntuaciones de calidad de vida en mujeres tailandesas. (p. 79).

En el artículo “Evaluación de la eficacia y seguridad del extracto de *Cimicifuga foetida* en mujeres menopáusicas” realizado por Gao et al. (2017), se llevó a cabo un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado con un total de 96 mujeres posmenopáusicas tempranas, en el cual se tenía como objetivo evaluar la efectividad y seguridad a largo plazo del extracto de *C. foetida*, una especie del género *Cimicifuga*, en el tratamiento de los síntomas de la menopausia en China, llegando a la conclusión de que el extracto de *C. foetida* es seguro y eficaz para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en mujeres posmenopáusicas.

Antecedentes nacionales

Se realizó una búsqueda en las bibliotecas de la Universidad Latina de Costa Rica, Universidad Internacional de la Américas (UIA), Universidad de Costa Rica (UCR), Universidad de Iberoamérica (UNIBE) y Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED) y no se encontró ningún antecedente relacionado con la presente investigación.

Proyecciones

Con este proyecto de tesis se pretende brindar información relevante a la población, especialmente a la femenina y al personal de salud que la consulte, sobre los beneficios del uso de los fitoestrógenos, específicamente el uso de la *Cimicifuga racemosa* como tratamiento para los bochornos y la prevención de la osteoporosis en mujeres en etapa de climaterio.

Se pretende una concientización de los aportes que brinda la fitoterapia en el tratamiento de la sintomatología de la menopausia por medio del consumo de fitoestrógenos; así mismo, se

pretende eliminar mitos sobre estos productos, por medio de artículos científicos, en los cuales se hace mención de estudios realizados con la *C. racemosa* y los beneficios que esta pueda brindar.

Se busca que la población femenina en etapa de menopausia, que no toma el tratamiento hormonal sustitutivo tradicional a base de estrógenos, tenga una opción más de tratamiento, con el uso de la *C. racemosa* como terapia sustitutiva en esta etapa, ya que es importante que la deficiencia estrogénica sea suplementada, y con esta opción, que sea de forma segura y eficaz, lo cual le permita una adherencia terapéutica y una buena calidad de vida en esta etapa.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

En el presente capítulo se le brindará al lector y se desarrollará el contenido del tema de investigación, iniciando desde lo más general hasta los más específicos del tema, con el fin de que el tema pueda ser comprendido.

Anatomía del aparato reproductor femenino

Según Parrondo, Pérez & Álvarez (2009), el aparato genital femenino se compone de dos partes: los genitales externos y los genitales internos. (p. 15).

En las partes de los genitales externos se va a encontrar la vulva, constituida por las partes del aparato que son visibles en la región perianal. Entre las partes que componen esta, se encuentra el monte de Venus, el cual está por encima del pubis; aquí también se hallan los labios mayores, los cuales rodean a los labios menores, estos formados por pliegues cutáneos, delgados, pigmentados y con glándulas sebáceas y sudoríparas, y en su parte delantera forman el prepucio del clítoris y en su parte trasera forman la horquilla perianal. (Parrondo et al., 2009).

Otra parte que compone los genitales externos es el vestíbulo vaginal, en el cual se encuentra el himen, una membrana cutáneo-mucosa, delgada y vascularizada, que separa el vestíbulo de la vagina; además, se encuentran las glándulas de Skene y las glándulas de Bartolino. En cuanto a la anatomía de los genitales internos, estos se encuentran constituidos por el útero, la vagina, los ovarios y las trompas de Falopio. (Parrondo et al., 2009, p. 15).

Anatomía del útero

Este es un órgano muscular hueco, el cual está compuesto por un cuerpo y el cuello uterino, separados entre sí por un ligero estrechamiento que constituye el istmo uterino. El cuerpo uterino está formado por tres capas: el endometrio, que es la capa mucosa interna, el miometrio, que es la

capa de músculo liso y el perimetrio, que se encarga de cubrir la cara superior de la vejiga. (Parrondo et al., 2009, p. 16).

Anatomía de las trompas de Falopio

Estas son las encargadas de comunicar las cavidades uterinas y peritoneales. Se pueden dividir en tres zonas: la porción intersticial, que es la que se introduce en los cuernos uterinos y se abre en la cavidad, la porción ístmica y la porción ampular, la zona más gruesa, que termina en las fimbrias y constituye la zona de contacto entre trompa y ovario. (Parrondo et al., 2009, p. 16).

Anatomía del ovario

Es un órgano situado bilateralmente, cada uno en la fosa ovárica. Este cuenta con un polo superior, el cual está en contacto con la trompa de Falopio. Mientras el polo inferior se orienta hacia el útero, por su borde anterior se encuentra unido a la hoja posterosuperior del ligamento ancho por el meso del ovario, que es por donde llega la inervación y vascularización ovárica. (Parrondo et al., 2009, p. 16).

Anatomía de la vagina

Esta es un músculo membranoso, que se encuentra entre la vejiga y el recto. Atraviesa el suelo pélvico y acaba abriéndose en el vestíbulo entre los labios menores. (Parrondo et al., 2009, p. 16).

Anatomía de la vejiga urinaria

Esta se encuentra detrás de la sínfisis del pubis y por delante del útero y de la vagina. Los uréteres llegan a la misma por los dos ángulos posterolaterales, mientras que su ángulo inferior se

prolonga a la uretra. Su superficie superior se halla tapizada en toda su extensión por el peritoneo, en contacto con el cuerpo y cuello uterino. (Parrondo et al., 2009, p. 16).

Fisiología del aparato reproductor femenino

De acuerdo con Barrantes (2016) la mujer se encuentra en una constante autodestrucción ovárica, dado que mientras se encuentra en el vientre materno durante el embarazo, cuenta con alrededor de 6 millones de células germinales, pero al nacer, esta cifra se reduce a aproximadamente 1-2 millones, y sigue disminuyendo conforme la fémina se va desarrollando, ya que, al llegar la adolescencia, esta cifra se habrá disminuido a 300 mil, mientras que en la edad reproductiva contará solamente con 400 óvulos. (p. 1).

Por tal razón, cuando la mujer se encuentra en el proceso de ovulación, este inicia con 1000 folículos, de los cuales solo uno va a crecer, desarrollarse y eventualmente producir la ovulación, mientras que los 999 folículos restantes se atrofiarán. Esta pérdida acelerada de folículos se da alrededor de los 37 años, cuando aún quedan alrededor de 25 mil, y este número se reducirá aproximadamente a mil, cuando inician los ciclos anovulatorios alrededor de los 42 y 48 años, para dar inicio al proceso de menopausia; es decir alrededor de los 50 años. (Barrantes, 2016, p. 1).

Barrantes (2016) menciona que la fisiología del aparato reproductor femenino cuenta con un eje hormonal liderado por las hormonas liberadora de gonadotropinas (GnRH), la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH). Las hormonas LH y FSH son dos glicoproteínas formadas por dos cadenas alfa y dos cadenas beta, cada una de ellas. Estas hormonas se secretan de forma coordinada, con el fin de favorecer el crecimiento folicular, la ovulación y el sostén del cuerpo lúteo. (pp. 1-2).

La GnRH es sintetizada por el núcleo arcuato del hipotálamo, y es liberada de forma pulsátil. Ciertas catecolaminas se hallan involucradas en su inhibición y estimulación, como es el caso de la norepinefrina, la cual se encarga de estimular la liberación, mientras que la dopamina, serotonina, y la endorfina la van a inhibir. Cuando la GnRH llega a la hipófisis se encarga de producir las hormonas gonadotrópicas FSH y LH; por lo que, si hay una secreción constante de

GnRH, va a haber una mayor secreción de LH, mientras que, si la secreción es corta e intermitente, la célula interpreta que debe producir FSH. (Barrantes, 2016, p. 1).

Barrantes (2016) menciona que dentro de la fisiología se encuentra el ciclo ovárico, el cual cuenta con tres etapas, las cuales se dividen en fase folicular o preovulatoria, fase ovulatoria, y fase lútea o postovulatoria. (p. 2).

La fase folicular, a su vez, cuenta con cinco fases: folículo primordial, folículo primario, folículo secundario, folículo terciario y folículo de Graaf. En esta fase es donde ocurre la mitosis de las células germinales, mientras la mujer se encuentra dentro del vientre materno, en el cual a las 20 semanas de embarazo cuenta con 6 millones de células germinales, como ya se mencionó anteriormente; después de estas 20 semanas de gestación inicia la meiosis, la cual se queda detenida hasta que inicia la ovulación en la adolescencia; sin embargo, esta vuelve a ponerse en pausa hasta la fertilización. (Barrantes, 2016, p. 2).

Esta fase, específicamente en el folículo secundario, se encuentra formada por células granulosas, las cuales pueden sintetizar estrógenos, andrógenos y progesterona. La presencia de la hormona FSH estimula el crecimiento de folículos, por lo cual, entre los días 5 y 7 del ciclo se va a dar un aumento en los niveles de estradiol, donde se va dar la selección de un óvulo, este va a ser el que contenga una mayor cantidad de estrógenos que le permitan sobrevivir y seguir creciendo, a pesar de la retroalimentación negativa que se da posteriormente, y que provoca que bajen los niveles de FSH, provocando la atrofia de los demás folículos. (Barrantes, 2016, pp. 2-3).

El proceso de ovulación se va a dar cuando haya una ruptura de la corteza ovárica, provocada por el empuje del antro hacia el folículo, para que este se coloque en la periferia del ovario. Además, cuando hay elevados niveles de estradiol se va a dar una estimulación de la secreción de GnRH, en vez de una retroalimentación negativa del eje, lo que va a ocasionar un viraje en el cambio en la producción de FSH a LH, debido a la secreción constante y más prolongada de GnRH, lo que provoca un pico de esta hormona a mitad del ciclo, que genera la ovulación. (Barrantes, 2016, p. 4).

Esta ovulación, generada por el pico de LH, se va a producir alrededor de las 9 a 12 horas después de este pico, el cual produce un aumento del nucleótido adenosin monofosfato cíclico (AMPC) intrafolicular, con lo que se induce el reinicio del ciclo a partir de donde se había quedado

detenido. Este pico de LH favorece que se dé la luteinización de las células de la granulosa, con las que se forma el cuerpo lúteo y se da la secreción de progesterona a partir de sus células, provocando una disminución de la secreción de LH, generada por una retroalimentación negativa al eje. El AMPc va a favorecer la ruptura de la circunferencia del ovario, por medio de un aumento de enzimas proteolíticas, para que se dé la liberación del óvulo. (Barrantes, 2016, p. 4).

En cuanto a la fase lútea, Barrantes (2016) menciona que el cuerpo de esta fase se produce después del proceso de ovulación, y corresponde a la parte remanente del folículo que se desarrolló en la fase folículo secundario; este va a ir disminuyendo su tamaño alrededor del día 7-8 después de la ovulación, y en el día 21 del ciclo empieza a perder su función excretora, debido a la disminución de los niveles de estradiol y el aumento de los niveles de progesterona, la cual llega a su pico máximo en ese día, generando un proceso de lisis del cuerpo lúteo. (Barrantes, 2016, p. 4).

En esta fase se da también un proceso de involución del cuerpo lúteo, el cual se da por la secreción del cuerpo lúteo de estrógenos, progesterona e inhibina, generando un efecto de retrocontrol negativo del eje hipofisario, dándose que este se frene y provocando la disminución de los niveles de FSH y LH, causando la degeneración completa del cuerpo lúteo. Este proceso se da dos días antes de la menstruación; es decir, el día 26 del ciclo, y dada la falta total de estrógenos, progesterona e inhibina, la retroalimentación negativa en la hipófisis se elimina, generando el inicio de la menstruación. (Barrantes, 2016, p. 5).

Según Barrantes (2016) en el útero se van a presentar tres fases: la proliferativa, la secretora y la menstruación, que corresponden al llamado ciclo uterino. (p. 5).

La fase proliferativa abarca los primeros 14 días del ciclo, y este se ve influenciado principalmente por los estrógenos; aquí es cuando el endometrio se regenera a partir de un estrato basal que estaba destruido, y se pueden tener tres tipos diferentes de endometrio: el tipo A que es lineal, el tipo B que es en gota, y el tipo C que es trilaminar. En cuanto a la fase secretora, esta se da después de la ovulación y se ve influenciada tanto por los estrógenos como por la progesterona, y es cuando el endometrio se vuelve congestivo, compacto, vascularizado y edematoso, y es en esta fase donde las células empiezan a producir sustancias para prepararse para el embarazo. (Barrantes, 2016, p. 5).

En cuanto a la fase de menstruación, en esta se mantiene el estrato basal y se desprenden 2/3 superficiales del endometrio; el 75% de la sangre menstrual es arterial y el otro 25% es venoso. En este proceso se encuentra una enzima proteolítica llamada fibrinolisisina, la cual se encuentra a nivel uterino y es la encargada de deshacer los coágulos, con el fin de que, al expulsar la sangre, este proceso no sea doloroso y pueda fluir de manera correcta; sin embargo, cuando se presentan flujos excesivos, este mecanismo se rompe y con él se acaba la materia prima (fibrinolisisina), provocando que no se logre bloquear completamente la producción de coágulos. (Barrantes, 2016, p. 6).

Por ende, la presencia de coágulos al momento de menstruar no es normal y representa un excesivo sangrado, como ya se mencionó anteriormente. El tiempo de duración comprendido de la menstruación es de aproximadamente 2-6 días, y entre un ciclo y el siguiente es de 21-25 días, mientras que la cantidad normal de sangrado es de 20-60mL, y de 80mL o más cuando se presenta un sangrado excesivo. Los primeros 5 días del ciclo corresponden a la menstruación, cuando los niveles de estradiol y progesterona son muy bajos; después de esto, comienza a proliferar y engrosarse el endometrio, para que, en el día 14, con la evolución, este endometrio proliferativo esté bien formado. (Barrantes, 2016, p. 6).

Barrantes (2016) también menciona que se va a presentar un ciclo cervical en el cual van a ocurrir cambios a nivel de la secreción del cérvix, cuando se esté cerca de la ovulación; estos cambios van a comprender secreciones más viscosas, diluidas y alcalinas, para favorecer la entrada de los espermatozoides y que puedan seguir el camino correcto; estos cambios van a estar dados por efecto de los estrógenos, y luego, por efecto de la progesterona, estas secreciones se vuelven más espesas y compactas. (p. 6).

Algunas de las señales que se pueden considerar para determinar el periodo de la ovulación son las siguientes: cambios en la consistencia del moco, ya que este se vuelve más filante, elevación de la temperatura corporal basal, que está dada por la progesterona que tiene un efecto termogénico; sin embargo, es un método que está en desuso; una menstruación regular es otra de las señales, ya que, si esta es constante, se podría asegurar que se está ovulando el pico de progesterona y la elevación de LH urinario, la cual se va a medir durante 5 días y de día de por medio. (Barrantes, 2016, p. 9).

Funciones de las hormonas

Función de los estrógenos

Barrantes (2016) menciona que el estradiol es el principal estrógeno secretado y entra en equilibrio con la estrona, la cual origina el estriol, el estrógeno menos potente. El estradiol va a ser sintetizado a partir de la testosterona formando el E2, el cual es el más potente de los estrógenos; el 2% de este estradiol es libre, lo que quiere decir que este es el porcentaje que tiene efecto biológico; el 60% va a estar unido a la albúmina, y el 38% va a estar ligado a la globulina ligadora de gonadotropinas (GBG). El metabolismo de estos estrógenos va a estar a cargo de la circulación enterohepática, y su excreción va a estar dada por bilis. (p. 9).

Antes de la ovulación se van a dar los picos de estrógenos; estos van a favorecer la ovulación, y durante la fase lútea se va a favorecer el reclutamiento de receptores de LH, los cuales van a facilitar el crecimiento de folículos, un aumento en la movilidad de las trompas de Falopio y del flujo sanguíneo uterino, disminución de la secreción de FSH por medio de retroalimentación negativa, aumento de la secreción de angiotensinógeno, el cual es importante en pacientes hepatópatas que no pueden degradar correctamente los estrógenos por vía enterohepática, tiene efecto catabólico, provoca cierre de la epífisis de los huesos; por lo tanto, cuando una niña comienza a menstruar muy joven, esta menstruación debe bloquearse, ya que provocará que ella se quede pequeña. (Barrantes, 2016, p. 6).

Hay aumento de la libido mediado principalmente por la testosterona, disminución del Alzheimer; produce crecimiento de los conductos mamarios, el volumen mamario y pigmentación areolar; también produce las características de la figura femenina; provoca que haya una distribución de la grasa corporal en las mamas y glúteos; retención de sodio y agua por un aumento en la secreción de aldosterona; reduce el colesterol total, la vasodilatación, y estabiliza la placa ateromatosa, y a nivel cardiaco hay menor incidencia de infartos antes de la menopausia, y después de esta la incidencia se iguala a la de los hombres, ya que los estrógenos aumentan el HDL y los triglicéridos y disminuyen el LDL. (Barrantes, 2016, p. 6).

Hay dos tipos de receptores de estrógenos: están los alfa que se van a encontrar en útero, testículos, hipófisis, riñón, epidídimo y suprarrenal, mientras que los receptores beta van a estar en ovario, próstata, pulmón, vejiga, cerebro y hueso. Estos estrógenos se van a mezclar con sus receptores en el núcleo celular, y se van a unir al ADN, para producir el ARN necesario para la síntesis de proteínas. (Barrantes, 2016, p. 6).

Función de la progesterona

De acuerdo con Barrantes (2016), la hormona progesterona es secretada principalmente por el cuerpo lúteo y la placenta; esta hormona tiene una tendencia a ser androgenizante, ya que a partir de ella se forman los andrógenos. El 2% de esta hormona se encuentra en su forma libre (biológicamente activa), el 80% se encuentra ligado a albúmina, y el 18% restante se encuentra ligado a la globulina ligadora de glucocorticoides. El metabolismo de la progesterona es hepático, y su excreción se va a dar por medio de la bilis, en forma de ácido glucorónico. (p. 10).

Entre las funciones de esta hormona se va a encontrar que va a disminuir el número de receptores estrogénicos en el endometrio, y va a favorecer la conversión del estradiol a estrógenos menos potentes; también cuenta con un efecto termogénico y antiestrogénico, en el que va a disminuir la excitabilidad y sensibilidad a la oxitocina, lo que va a evitar contracciones prematuras en una mujer embarazada, inhibe la secreción de LH y potencia los efectos de inhibición de los estrógenos, además de que estimula la respiración. (Barrantes, 2016, p. 10),

Función de la relaxina

Según menciona Barrantes (2016), esta hormona es secretada por el cuerpo lúteo, y su función está dada en la labor de parto; es de gran importancia, ya que inhibe las contracciones uterinas, evitando partos prematuros; además de esto, se encarga de relajar la sínfisis púbica, otras articulaciones, y el cérvix. (p. 10).

Función de las inhibinas y activinas

Estas hormonas están conformadas por subunidades alfa, beta A o B. Las inhibinas A se van a formar a partir de la unión de una subunidad alfa con una beta A; las inhibinas B por medio de la unión de una subunidad alfa con una beta B; estas van a inhibir la secreción de FSH en la hipófisis, mientras que las activinas se van a formar a partir de la unión de dos unidades beta, que pueden ser beta A-B, A-A, o B-B, y estas se encargarán de estimular la secreción de FSH. (Barrantes, 2016, pp. 10-11).

Función de la prolactina

Esta hormona en cierta cantidad es secretada por el endometrio y la placenta, y tiene una vida media de veinte minutos. La prolactina es la encargada de promover la secreción de leche en la mujer lactante, e inhibe los efectos de las gonadotropinas. A nivel hipotalámico, la precursora para la secreción de la prolactina es la hormona liberadora de tirotrópina (TRH), y se ve inhibida por efecto de la dopamina. Algunos estímulos para su secreción son el ejercicio, el estrés, el sueño, la estimulación de los pezones y el parto, en el cual se observa su máxima concentración. (Barrantes, 2016, p. 11).

Función de la hormona foliculoestimulante (FSH)

La FSH es una glicoproteína que desempeña un papel central en la reproducción y el desarrollo de los mamíferos. En el ovario, la FSH regula la foliculogénesis, la selección de ovocitos y la síntesis de hormonas esteroideas sexuales, preparando, así, el tracto reproductivo para la fertilización, la implantación y el embarazo. La hormona es secretada por las células gonadotropas de la pituitaria, luego de la regulación pulsátil por la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH), y actúa sobre la superficie de las células diana localizadas en las gónadas, donde se desencadenan señales relacionadas con la proliferación celular inducida por hormonas y la apoptosis. (Casarini & Pascale, 2019, pp. 1-2).

Función de la hormona luteinizante (LH)

La LH es una hormona glicoproteica que se secreta, junto con la hormona foliculoestimulante, por las células gonadotrofinas en la adenohipófisis. Es parte de una vía neurológica que comprende el hipotálamo, la glándula pituitaria y las gónadas. En esta vía, la liberación de LH es estimulada por la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) e inhibida por el estrógeno en las mujeres. Esta hormona tiene varias funciones; entre ellas, que contribuye a la maduración de las células germinales primordiales, en las mujeres desencadena la creación de hormonas esteroides a partir de los ovarios; además, ayuda a regular la duración y el orden del ciclo menstrual, al desempeñar funciones tanto en la ovulación como en la implantación de un óvulo en el útero. (Nedresky & Singh, 2019, párr. 1).

Función de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

La GnRH es el principal regulador hipotalámico del eje hipotalámico hipofisario-gonadal hipotalámico, pero se encontró que ejerce funciones adicionales, debido a la amplia distribución de sus receptores, tanto en el sistema nervioso central desde la corteza hasta la médula espinal como en los órganos y tejidos periféricos. También tiene un efecto directo de la GnRH sobre la síntesis de colesterol y estrógeno en células neuronales humanas, como un mecanismo involucrado en la actividad de protección neurológica. (Maggi, 2016, p. 1).

Función de la hormona antimulleriana

La hormona antimulleriana (AMH), también conocida como "MIS" para "Sustancia inhibidora de Müller") es un miembro de la superfamilia beta del factor de crecimiento transformante (TGF), cuyo principal papel fisiológico ocurre durante la embriogénesis. Es secretada en mujeres y producida exclusivamente por las células de la granulosa de pequeños folículos en crecimiento. Este perfil refleja la reserva ovárica, ya que el reclutamiento folicular inicial parece ser continuo a lo largo de la vida reproductiva de la mujer, y proporcional al número

de folículos primordiales que quedan en los ovarios. (Sonigo, Beau, Binart & Grynberg, 2019, p. 1).

La AMH es detectable en humanos desde las 36 semanas de gestación hasta la menopausia. Aunque se libera en la sangre y es detectable en el plasma, su actividad fisiológica es esencialmente ovárica. Está involucrada en la regulación del reclutamiento de folículos primordiales y en el crecimiento folicular. (Sonigo, Beau, Binart & Grynberg, 2019, p. 1).

Generalidades de la menopausia y el climaterio

Para comprender las generalidades entre climaterio y menopausia, es necesario diferenciar el trasfondo que envuelven estas dos palabras. Es por esta razón que Blümel, Lavín, Vallejo & Sarrá (2014) mencionan que la palabra menopausia proviene del francés (mes = meses y pausis = cesación), y es una expresión que fue creada en el siglo XIX por el médico Charles de Gardanne, para referirse a la cesación vaginal posterior a la degradación endometrial fisiológica. (p. 238).

De acuerdo con estos autores, el proceso natural de menopausia se reconoce al presentarse un periodo de doce meses consecutivos de amenorrea, ya que ocurre con la finalización del periodo menstrual y la fertilidad; este reconocimiento se determina de esta forma, debido a que no hay un marcador biológico adecuado para determinarlo; sumado a esto, el hecho de que no hay otra causa patológica o fisiológica obvia para este evento. (Blümel et al., 2014, p. 238).

Con respecto al concepto de climaterio (Blümel et al., 2014), esta palabra deriva del griego (klimater = paso), la cual se define como la fase de envejecimiento de las mujeres, que marca la transición desde la fase reproductiva hasta la no reproductiva. De acuerdo con Yanelkis Sariol Corrales et al. (2015) el climaterio es un periodo que antecede, acompaña y continúa el proceso del cese definitivo de la menstruación, lo cual significa la pérdida de la función reproductiva de los ovarios, como ya se mencionó anteriormente. (Blümel et al., 2014, p. 239).

Yanelkis Sariol Corrales et al. (2015) mencionan que el proceso del climaterio se divide en dos etapas, las cuales conforman la perimenopausia, que está constituida desde el inicio de los síntomas climatéricos hasta la etapa de menopausia, y también la etapa de la posmenopausia, la cual está establecida desde la menopausia hasta los 64 años; esta etapa cuenta con dos

subdivisiones, la primera, donde se presenta la etapa temprana, que se refiere a los primeros cinco años de posmenopausia, y la segunda, que es la etapa tardía, la cual abarca cinco años después de la menopausia hasta los 64 años. (p. 139).

Por lo tanto, y de acuerdo con Blümel et al. (2014), climaterio y menopausia aún son términos utilizados, indistintamente, para nombrar eventos clínicos esperados relacionados con la disminución y/o cese de la función ovárica natural. Sin embargo, globalmente es más común escuchar la utilización de la palabra menopausia que la palabra climaterio; es por esto que se hace énfasis en que la palabra menopausia refiere a un evento específico, el cese de las menstruaciones, mientras que la palabra climaterio se refiere a cambios graduales en la función ovárica, los cuales inician años antes de la menopausia y continúan aún años después de esta. (pp. 239-240).

Estos cambios de la función ovárica, asociados al climaterio, representan cambios hormonales que dan inicio antes de la menopausia, como ya se mencionó anteriormente, y se producen en asociación a síntomas que producen efectos metabólicos y deterioran la calidad de vida, ya que aumentan el riesgo de enfermedades crónicas; por lo tanto, el uso de la palabra climaterio es el más adecuado para referirse a este conjunto de síntomas, y el término menopausia solo debería utilizarse para nombrar el cese de las menstruaciones, lo cual sucederá después. y como consecuencia de la declinación casi total de la actividad ovárica. (Blümel et al., 2014, pp. 239-240).

Proceso fisiológico de la menopausia

De acuerdo con Blümel et al. (2014), Treolar fue el primero en definir el concepto de transición a la menopausia, la cual se da precisamente por la transición de un ovario completamente funcional a un ovario posmenopáusico, que representa un proceso fisiológico que conlleva años y se produce antes y después del final del periodo menstrual, reflejando así el estado de la función hipotálamo-pituitaria-ovario. Esta transición se considera con base en la pérdida de la periodicidad de las menstruaciones, la cual inicia alrededor de los 45.5 años, y el cese de la menstruación alrededor de 4.8 años después. (p. 240).

Estas alteraciones están dadas por cambios en el patrón rítmico de sangrado uterino, lo que significa cambios en el nivel de producción de las hormonas ováricas durante el ciclo menstrual,

que posteriormente va a cambiar el patrón de la degradación endometrial; sin embargo, estos cambios en los niveles hormonales pueden preexistir por años, hasta que haya un cambio real en el patrón menstrual. (Blümel et al., 2014, p. 240).

Blümel et al. (2014) mencionan que, en mujeres durante su vida reproductiva, y con ciclos ovulatorios regulares, se puede detectar un aumento en las concentraciones de la hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), debido a que hubo un aumento significativo en los niveles de FSH en edades entre los 29-30 años, los cuales continuaron a través de los 30, convirtiéndose en un valor más marcado en los inicios de los 40; mientras tanto, los niveles de la LH mostraron un aumento significativo en edades entre los 35-36 años, la cual se mantuvo hasta los 40 años, seguido por un mayor aumento en las mujeres mayores de 40 años. (p. 240).

De acuerdo con estos autores, el estudio de cohorte de la Women's Health ha demostrado cambios no específicos relacionados con la edad en la concentración media de FSH y estradiol; sin embargo, sí están relacionados con los años previos y posteriores al final del periodo menstrual. Los niveles de FSH comienzan a aumentar gradualmente siete años antes del fin del periodo menstrual, con una tendencia hacia arriba más pronunciada dos años antes, mientras que el estradiol presentó una marcada disminución dos años antes del fin del periodo menstrual; la tendencia de estos valores se mantiene dos años después de la menopausia, después de lo cual los niveles de cada una de estas hormonas se estabilizan. (Blümel et al., 2014, p. 241).

Etapas de la menopausia

Como bien se ha mencionado anteriormente, la menopausia es un proceso natural que atraviesa toda mujer alrededor de los cincuenta años, debido al envejecimiento natural de todos los seres humanos, en el cual se van a presentar cambios fisiológicos, y en esta etapa de la mujer no es la excepción; por lo tanto, se abordarán las diferentes etapas que este proceso conlleva.

Premenopausia

Batrinós (2013) menciona que esta etapa se da cuando hay un aumento de la hormona foliculoestimulante y se presenta una mayor variabilidad en la duración de la menstruación. Este periodo se puede dividir en cinco etapas, en las cuales van a haber tres reproductivas; es decir, con ciclos ovulatorios (temprano, medio y tardío), y dos etapas premenopáusicas (tempranas y tardías). Las características biológicas presentes en la menopausia se dan debido a alteraciones del circuito hormonal, encargado de las funciones endocrinas y reproductivas de los folículos ováricos. (p. 335).

Adicional a lo antes descrito, los autores (Luis & Enzo, 2016) mencionan que la premenopausia es un periodo que tiene una duración de aproximadamente de cinco años, ya que puede variar de dos a diez años, a partir de la última fecha de menstruación, la cual es determinada por el inicio de los síntomas presentes debidos al déficit de estrógenos, y se extiende hasta la menopausia. (p. 33).

Transición de la menopausia

De acuerdo con (Greendale & Sowers, 1997), la transición de la menopausia es un periodo que se da de forma gradual, durante el cual los folículos ováricos y sus ciclos de retroalimentación hormonal asociados experimentan una serie de cambios que pueden distinguirse de la función folicular normal de la vida reproductiva anterior.

La transición de la menopausia según Santoro, Epperson & Mathews (2015) se da cuando una mujer, con ciclos regulares previos, experimenta una omisión en unos de sus ciclos menstruales, o una variación de su intervalo intermenstrual por más de seis días. Este proceso se divide en dos etapas, las cuales son la temprana y la tardía: generalmente la mujer se encuentra en la etapa temprana hasta que experimenta amenorrea mayor a sesenta días; en este momento es cuando pasa a la etapa tardía, caracterizada por una amenorrea prolongada, en la que los ciclos son menos frecuentes, lo que conlleva al final del periodo menstrual o menopausia. (p. 497).

Perimenopausia

Contestabile & Derzko (2002) describen esta etapa como un periodo de transición entre la vida reproductiva y post reproductiva, la cual se caracteriza por fluctuaciones en los niveles hormonales, irregularidades en el ciclo menstrual y varios otros signos y síntomas. La perimenopausia comprende de dos a ocho años antes de la menopausia y el primer año después del último periodo menstrual; este proceso por lo general da inicio alrededor de los cincuenta años, cuando se notan por primera vez las características endocrinológicas, biológicas y clínicas de la menopausia que se aproxima. (p. 12).

Los mismos autores mencionan que, entre los cambios clínicos, provocados por las características antes mencionadas, se van a encontrar variaciones en el patrón del ciclo menstrual, una tasa acelerada de agotamiento folicular, variaciones erráticas en los niveles de estrógeno circulante, que por lo general tienden a disminuir sustancialmente, niveles de progesterona circulantes más bajos, con fases lúteas cortas o insuficientes, que a menudo preceden a la anovulación, incrementan gradualmente los niveles de la hormona foliculoestimulante, mientras que los niveles de hormona luteinizante permanecen normales, se presentan niveles disminuidos de inhibina A y B en suero, la cual es responsable de la supresión de FSH. (Contestabile & Derzko, 2002, p. 12).

Insuficiencia ovárica primaria

De acuerdo con Nelson (2009), esta etapa también es conocida como hipogonadismo hipergonadotrópico, y se presenta cuando una mujer menor de cuarenta años ha tenido amenorrea durante cuatro meses o más. El proceso de esta etapa se produce a través de dos mecanismos principales, como lo son la disfunción del folículo y el agotamiento del folículo. La disfunción del folículo indica que los folículos permanecen en el ovario; sin embargo, un proceso patológico impide su función normal, mientras que el agotamiento del folículo indica que no quedan folículos esenciales en el ovario; esto puede ser producto de la falla de un conjunto inicial adecuado de

folículos esenciales para establecerse en el útero, a un gasto acelerado de los folículos o a la destrucción autoinmune o tóxica de los folículos. (pp. 606-607).

(Rudnicka et al. (2018) mencionan que esta etapa se asocia con hipoestrogenismo y pérdida de folículos residuales, los cuales conducen a anomalías menstruales, fallas en el embarazo y una disminución en la calidad de vida relacionada con la salud. Se menciona que la prevalencia de la insuficiencia ovárica primaria se estima en un 1% de la población general femenina, por lo que los criterios diagnósticos son de gran importancia para identificarlos; estos incluyen amenorrea u oligomenorrea durante al menos cuatro meses, como ya se mencionó anteriormente, y niveles aumentados de la hormona foliculoestimulante con valores mayores a 25 UI/l, de mediciones con un intervalo de cuatro semanas. (p. 608).

Sin embargo, hay muchas otras razones que pueden generar una insuficiencia ovárica primaria, estas se mostrarán en la siguiente figura:

Figura 1. Mecanismo y causas espontáneas que provocan insuficiencia ovárica primaria

Mechanism and cause	Comments
Ovarian follicle dysfunction	
<i>Signal defect</i> FSH-receptor mutation	Presence of ovarian follicles confirmed by biopsy; founder effect; rare order outside of Finland.
Luteinizing hormone- receptor mutation	Ovarian follicles present on ultrasound examination; rare disorder.
G- protein mutation	Secondary amenorrhea, elevated gonadotropin levels, and hypoestrogenemia that responded to gonadotropin therapy developed in-patient with pseudo hypoparathyroidism rare disorder
<i>Enzyme deficiency</i> Isolated 17, 20-lyase deficiency	Ovarian follicles present on biopsy, "moderate ovarian enlargement" due to block in estradiol synthesis; rare disorder
Aromatase deficiency	Ovarian enlargement or hyperstimulation due to inability of the ovary to aromatize androstenedione to estradiol; rare disorder.
<i>Autoimmunity</i> Autoimmune lymphocytic oophoritis	Antral follicles with lymphocytic infiltration into theca, primordial follicles spared, multifollicular ovaries, accounts for 4% of cases of 46, XX primary ovarian insufficiency, associated with evidence of adrenal autoimmunity.
<i>Sufficient follicle number</i> Luteinized graafian follicles	Antral follicles imaged by ultrasonography in 40% of patients with idiopathic spontaneous 45, XX primary ovarian insufficiency; on the basis of histologic findings, at least 60% antral follicles imaged in these patients are luteinized, a major mechanism of follicle dysfunction in these women.
<i>Ovarian follicle depletion</i> Insufficient initial follicle number Blepharophimosis, pteris, epicanthus inversus syndrome	Mutation in FOXL2 is a mechanism of familial primary ovarian insufficiency and disruption of the mouse gene causes a pervasive block in primordial follicle development rare disorder
<i>Spontaneous accelerated follicle loss</i> Turner's syndrome	Although a normal complement of primordial follicles is established in the ovary during fetal development, follicle loss through apoptosis is accelerated so that the store of primordial follicles is typically depleted before puberty, in oocytes, both X chromosomes must be present and remain active to prevent accelerated follicular atresia; the individual genes responsible for this ovarian syndrome have not been identified.
<i>Environmental- toxin- induced follicle loss</i> Industrial exposure to 2-bromopropane	Exposure to cleaning solvent associated with primary ovarian insufficiency in 16 Korean women

Nota: Nelson, 2009, p. 608.

Menopausia temprana y temprana

De acuerdo con Shuster, Rhodes, Gostout, Grossardt & Rocca (2010), la menopausia temprana se refiere a la menopausia que ocurre antes de los 40 años de edad, y la menopausia temprana se refiere a la menopausia que ocurre a la edad de 45 años o antes; ambos rangos están muy por debajo de la edad media de la menopausia natural, que es a la edad de 51 años. (p.162).

Okeke, Anyaehie & Ezenyeaku (2013) mencionan que la menopausia temprana se debe a una insuficiencia ovárica temprana, o debido a falla ovárica presente antes de la edad de la menopausia. Esta etapa se identifica por la amenorrea, el aumento de los niveles de gonadotropina y la deficiencia de estrógenos. La menopausia temprana puede ser de dos tipos, la espontánea o la inducida, la cual puede deberse a intervenciones médicas o quirúrgicas. Esta etapa afecta a alrededor del 1% de las mujeres menores de cuarenta años; es por esto que independientemente de la causa, las mujeres que experimentan deficiencia de estrógenos a una edad temprana antes de la menopausia natural, tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad prematuras. (p. 90).

Postmenopausia

Greendale & Sowers (1997) mencionan que después de la menopausia, la producción promedio de estronas es de 40mcg/día y la de estradiol de 6mcg/día, debido a la aromatización de androstenediona y testosterona.

De acuerdo con el Instituto Mexicano del Seguro Social (2013), en esta etapa es cuando se da un marcado descenso de las concentraciones circulantes de estrógenos, generando la aparición de los síntomas psicosomáticos. (p. 15).

Menopausia inducida

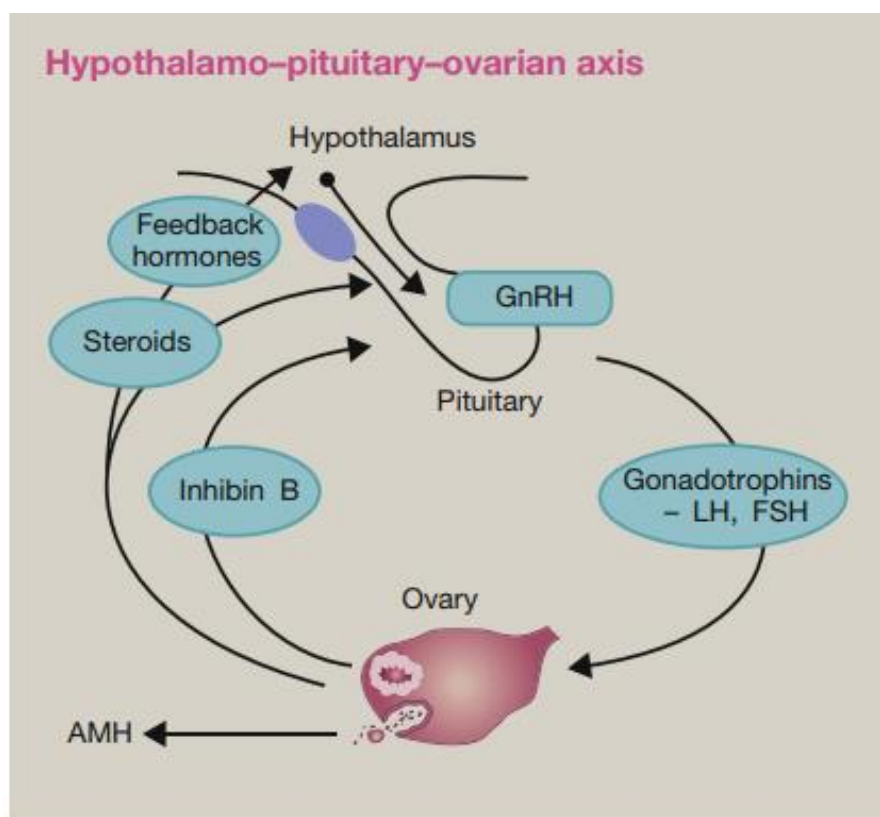
De acuerdo con Batrinos (2013), la menopausia inducida es aquella en la que se da el cese definitivo de la menstruación, provocada por un daño irreversible en las gónadas por exéresis

quirúrgica, radioterapia o quimioterapia; es decir, debido a la remoción quirúrgica de ambos ovarios por medio de ooforectomía bilateral con histerectomía o sin esta. (p. 335).

Fisiopatología de la menopausia

De acuerdo con O'Neill & Eden (2017), el proceso endocrinológico en la fisiopatología de la menopausia es complejo, y varía grandemente de mujer a mujer. En este proceso hay una disminución en el número de folículos ováricos, lo cual es un marcador para el envejecimiento reproductivo. La complicada retroalimentación entre el ovario y el eje pituitario-hipotalámico es aún un desafío para comprender la endocrinología del envejecimiento reproductivo. (p. 304). (Véase la figura 2).

Figura 2. Representación de la retroalimentación entre el ovario y el eje pituitario-hipotalámico



Nota: O'Neill & Eden, 2017, p. 305.

Las gonadotropinas regulan la secreción de los esteroides ováricos como el estradiol (E_2), progesterona y testosterona, y de las hormonas peptídicas como las inhibinas A y B; los niveles de esta última son paralelos al número de folículos ováricos en desarrollo. La hormona antimulleriana (HAM) es producida por las células de la granulosa ovárica, independientemente de las gonadotropinas. Durante la transición menopáusica temprana, la disminución en el número de folículos alcanza un nivel crítico, y las concentraciones de inhibina B de la fase folicular disminuyen y aumenta la FSH. (O'Neill & Eden, 2017, p. 304).

Este aumento de FSH se ha atribuido a una disminución en la producción de inhibina B en el folículo antral. Esta interrupción del sistema de retroalimentación es compleja, e implica un cambio de ciclos ovulatorios, predominantemente normales, a ciclos ovulatorios o anovulatorios predominantemente anormales, hasta el fin del periodo menstrual. (O'Neill & Eden, 2017, p. 304).

Sin embargo, y a pesar de la disminución general del número de folículos durante la transición a la menopausia, el aumento de la FSH estimula los folículos ováricos residuales, y continúa manteniendo los niveles normales de estradiol en suero hasta la transición menopáusica tardía. Los cambios en los niveles de gonadotropina hipofisaria y la hormona antimulleriana pueden resultar en una ovulación intermitente, variabilidad en la duración del ciclo y características de la transición menopáusica. (O'Neill & Eden, 2017, p. 304).

Síntomas del climaterio






Según mencionan Marzo et al. (2005), los síntomas presentes en la etapa de climaterio se deben a los cambios hormonales que se dan durante esta etapa. Estos síntomas, si bien no son una amenaza grave para la salud y son autolimitados, llegan a interferir en las actividades cotidianas de la mujer que los padece, y eventualmente llegan a afectar su calidad de vida. (p. 1).

Según Monsalve, Reyes, Parra & Chea (2018), los principales grupos sintomáticos son: el somático, caracterizado por los bochornos, sudoraciones, dolores osteoarticulares y musculares; luego está el psicológico, en el cual se abarcan síntomas como insomnio, ánimo disminuido, irritabilidad, sensación de tensión, ansiedad y fatiga, y por último el grupo de los síntomas urogenitales, en el cual se presenta sequedad vaginal, incontinencia urinaria y disfunción sexual.

Por lo que, para medir la presencia de signos y síntomas relacionados con el proceso climatérico, hay diversidad de instrumentos, y uno de estos es el cuestionario Menopause Rating Scale (MRS), con el cual se puede realizar una evaluación rápida y sencilla a cualquier mujer en esta etapa. (pp. 44-45). (Véase la figura 3).

Para determinar la intensidad de la sintomatología se establecieron valores de severidad por medio de los puntos obtenidos en la evaluación, en la cual se clasifica como asintomática o escasa una puntuación de 0-4 puntos, leve de 5-8 puntos, moderada de 9-15 puntos y severa más de 16 puntos, por lo que el puntaje total oscila entre 0 (asintomática) y 44 (severa). (Monsalve et al., 2018, p. 45).

Figura 3. Menopause Rating Scale (MRS)

¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad? Marque solamente una casilla en cada uno de los 11 grupos de síntomas		No siente molestia	Siente molestia leve	Siente Molestia moderada	Siente molestia importante	Siente demasiada molestia
						
		0	1	2	3	4
1	Bochornos, sudoración, calores.					
2	Molestias al corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión al pecho).					
3	Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones, dolores reumáticos).					
4	Dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco).					
5	Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste a punto de llorar, sin ganas de vivir).					
6	Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa, sentirse intolerante).					
7	Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta, tendencia al pánico).					
8	Cansancio físico y mental (rinde menos, se cansa fácil, olvidos frecuentes, mala memoria, le cuesta concentrarse)					
9	Problemas sexuales (menos ganas de sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales, menor satisfacción sexual).					
10	Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia al orinar, se le escapa la orina).					
11	Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en los genitales malestar o dolor con las relaciones sexuales).					

Somático (1 al 4) **Psicológico (5 al 8)** **Urogenital (9 al 11)** **Total**

Uso del profesional

Nota: Monsalve et al., 2018, p. 45.

Otro de los instrumentos es el índice de Kupperman, el cual es un cuestionario de síntomas menopáusicos de 11 ítemes, que se ha utilizado en cientos de estudios clínicos, para determinar la prevalencia de los síntomas menopáusicos y evaluar la eficacia de una variedad de terapias destinadas a aliviar los síntomas menopáusicos. También ha sido utilizado como base para la validación de otros cuestionarios. (Davis, 2019, párr. 1).

La calificación para esta sintomatología está dada en una escala de cuatro puntos desde 0 = ninguno, hasta 3 = grave. Estas calificaciones se sumaron en los 11 ítemes, y la puntuación se clasificó de la siguiente manera: ninguno 0-5, leve 5-10, moderado 10-15, grave +15. Sin embargo, luego se introdujeron las ponderaciones, y las puntuaciones se clasificaron de la siguiente manera: leve 15-20, moderada 20-35, grave +35. (Alder, 1998, p. 20).

Tabla 4. Índice menopáusico de Blatt-Kupperman

Síntomas	Ejemplo		
	Factor	Severidad	Factor de conversión numérico x severidad
Vasomotores	4	M	8
Parestesias	2	+	6
Insomnio	2	+	6
Nerviosismo	2	M	4
Melancolía	1	+	3
Vértigo	1	S	1
Debilidad/Fatiga	1	S	1
Artralgia y mialgia	1	M	2
Dolores de cabeza	1	S	1
Palpitaciones	1	+	+3
Formicación	1	0	0
Índice de menopausia (suma)			35
Codificación de los síntomas	0 = Ninguno M (moderado) = 2		S (ligero) = 1 + (severo) = 3

Nota: Alder, 1998, p. 21.

Otro importante método es la escala climática de Greene, que mide un total de 21 síntomas. Cada síntoma es calificado por la mujer misma, de acuerdo con su gravedad actual, mediante una escala de calificación de cuatro puntos: nada en absoluto = 0; un poco = 1; bastante = 2; extremadamente = 3. Los síntomas 1-11 abordan los síntomas psicológicos divididos en una medida de ansiedad (una suma de los síntomas 1-6) y de depresión (una suma de los síntomas 7-11). Los aspectos somáticos se tratan en los síntomas 12 a 18, y los síntomas vasomotores en los puntos 19 y 20. El síntoma 21 explora la disfunción sexual. La puntuación total de la escala climática de Greene, para una mujer, es la suma de las 21 puntuaciones. (Sierra, Hidalgo & Chedraui, 2005, p. 238).

Tabla 5. Escala climatérica de Greene

Síntomas	Nada	Un poco	Bastante	Intensamente	Puntaje
1. El corazón le palpita rápido o fuertemente					
2. Sentimientos de tensión o nerviosismo					
3. Dificultad para dormir					
4. Excitable					
5. Ataques de pánico					
6. Dificultad para concentrarse, se le olvidan las cosas					
7. Sentirse cansada o carente de energía					
8. Pérdida de interés en la mayoría de las cosas					
9. Sentimiento de infelicidad o depresión					
10. Grita, llora					
11. Mal genio					
12. Sensación de mareos o desmayos					
13. Presión u opresión en la cabeza o cuerpo					
14. Siente hormigueo o se le duermen diferentes partes del cuerpo					
15. Dolor de cabeza					

16. Dolores musculares o articulares					
17. Pérdida de sensibilidad en manos o pies					
18. Dificultad para respirar					
19. Calores, bochornos o sofocos					
20. Sudores nocturnos					
21. Pérdida de interés en el sexo					
Total	1-6 = Ansiedad 7-11 = Depresión 12-18 = Somático 19-20 = Vasomotor 21 = Sexualidad				

Nota: Sierra, Hidalgo & Chedraui, 2005, p. 244.

Síntomas vasomotores

De acuerdo con Marzo et al. (2005), este tipo de síntomas es generalmente conocido por la presencia de bochornos y sofocos; estos se presentan como una sensación subjetiva de calor, y se encuentra relacionada con una vasodilatación cutánea, sudoración seguida por un descenso de la temperatura corporal y una aceleración transitoria de la frecuencia cardiaca. Los sofocos y las sudoraciones nocturnas pueden provocar alteraciones del sueño, favoreciendo, así, que la mujer que los padezca se encuentre con fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y falta de memoria. Estos síntomas generalmente aparecen en la etapa de la perimenopausia, y van desapareciendo gradualmente con los años. (pp. 1-2).

Síntomas vaginales

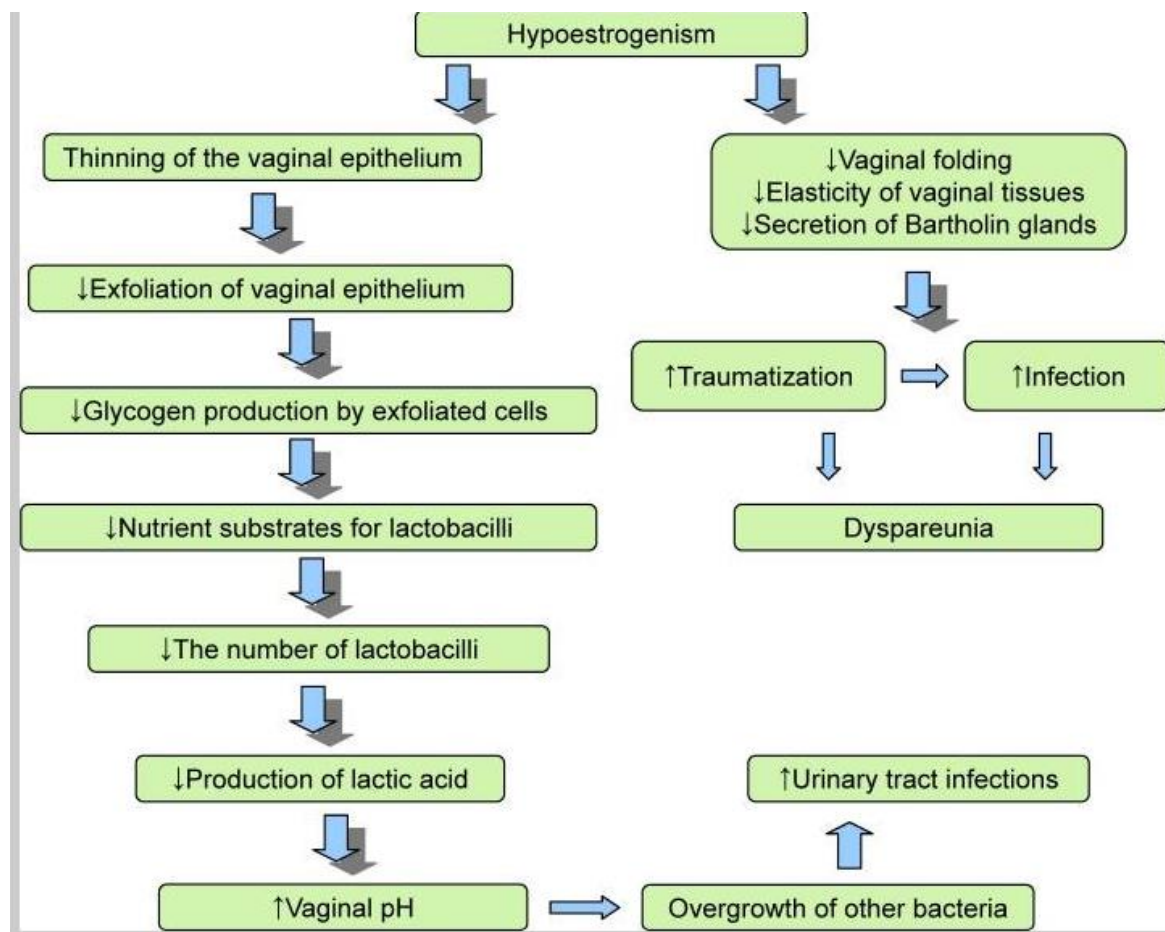
De acuerdo con (Naumova & Castelo, 2018) entre los síntomas vaginales se encuentra la atrofia vulvovaginal, la cual presenta un gran impacto en la función sexual y la salud del suelo pélvico. Las mujeres que se ven afectadas por esta condición pueden presentar una variedad de síntomas que incluyen dolor, sequedad vaginal e irritación vaginal y vulvar; esta sequedad vaginal es producida por el hipoestrogenismo y puede ir acompañada de picazón, ardor, secreción y

dispareunia; esta última es causante de la disminución del deseo sexual, razón por la cual se presenta miedo a las relaciones sexuales y a los exámenes pélvicos. (pp. 387-388).

Los mismos autores mencionan que en los años posteriores a la menstruación, se presentan cambios involuntarios en la mucosa vaginal, y solamente el 4% de las mujeres presentan manifestaciones clínicas al respecto. Esta afección se debe al aumento en la deficiencia de estrógenos, por lo cual se desarrollan cambios distróficos y atróficos en la mucosa vaginal y la vulva, y 7-10 años después de la interrupción de la menstruación se observan cambios atróficos en casi el 50% de las mujeres, y con el tiempo, su frecuencia aumenta del 73% al 75%. (Naumova & Castelo, 2018, p. 388).

Como se ha venido mencionando, la atrofia vulvovaginal se debe a condiciones hipoestrogénicas, ya que el epitelio vaginal se adelgaza, pierde su función de barrera, disminuye el plegamiento vaginal, disminuye la elasticidad de los tejidos y disminuye la actividad secretora de las glándulas de Bartolino, lo que provoca una traumatización de la mucosa vaginal y sensaciones dolorosas. Además, en estas condiciones, el equilibrio de la microbiota vaginal se altera, la flora fecal gramnegativa patógena y otras bacterias prevalecen en su composición, y la vagina desarrolla un pH menos ácido; es decir, de 5.5 a 6.8, lo que representa una relación y predisposición a padecer de atrofia vaginal. (Véase la figura 4). (Naumova & Castelo, 2018, p. 388).

Figura 4. Mecanismo de la atrofia vaginal



Nota: Naumova & Castelo, 2018, p. 388.

Según mencionan Naumova & Castelo (2018), el diagnóstico debe confirmarse mediante examen vaginal, colposcopia, realizar estudios bacteriológicos y determinar el pH vaginal; es necesario realizar este tipo de pruebas para descartar otros padecimientos con los que se pudieran confundir los síntomas; he allí la importancia de realizar un diagnóstico diferencial (véase la tabla 6), ya que un diagnóstico correcto de la atrofia vaginal proporcionará un manejo terapéutico adecuado, con el fin de aliviar los síntomas y restaurar el ambiente vaginal a un estado premenopáusico saludable. (pp. 388-389).

Tabla 6. Diagnóstico diferencial de atrofia vulvovaginal

Condición	Principales síntomas y signos.
Infecciones vaginales	Secreción vaginal (leucorrea, xantorrea), prurito, mal olor.
Reacciones alérgicas	Enrojecimiento, hinchazón, prurito, ocasionalmente ampollas y dolor.
Liquen plano	Placas o erosiones rojas y dolorosas con bordes blancos o violáceos; puede extenderse a la vagina.
Esclerosis del liquen	Coalescentes placas de marfil y rosa en mariposa de tejido arrugado, similar a la cera. Puede resultar en aglutinación de la capucha labial y del clítoris.
Úlceras y fisuras en los genitales externos asociados a enfermedades sistémicas: Behçet	Hay úlceras punzantes intensamente dolorosas, que a menudo son bilaterales, con una base amarilla-blanca y bordes rojos.
Úlceras y fisuras en los genitales externos asociados con enfermedades sistémicas: Crohn	Lesiones inflamatorias mixtas, fisuras y úlceras de corte variable de gravedad variable. Puede progresar en fistulas; más comúnmente, en sitios perianales o rectovaginales. Se puede presentar un edema vulval indoloro marcado.
Úlceras vulvares agudas o úlceras de Lipschütz	Ulceraciones genitales dolorosas agudas de la vulva o vagina inferior. Pueden aparecer en adolescentes o mujeres jóvenes no sexualmente activas.
Otras úlceras vulvovaginales	Enteropatía por gluten, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Stevens-Johnson, pioderma, pénfigo vulgar, penfigoide, etc.
Tumores del tracto urogenital	Presentado como lesiones de neoplasia multifocal roja, blanca, u oscura o erosionada, o como úlcera solitaria con borde elevado o indurado.
Enfermedad de Paget extramamaria	Ladrillo rojo, escamoso, placa eczematoidea con borde bien delimitado y, a veces, una superficie rugosa.

Nota: Naumova & Castelo-Branco, 2018, p. 389.

Síntomas urinarios

Según Varella et al. (2016), los síntomas urinarios ocurren durante la postmenopausia, periodo que se caracteriza por niveles altos de FSH y disminución de los niveles séricos de estradiol. (p. 3116).

Entre los síntomas urinarios se encuentran afecciones del tracto urinario inferior, los cuales son indicadores individuales de los cambios percibidos por las mujeres, y están clasificados como síntomas de almacenamiento; en este grupo se encuentran la poliuria, nicturia, incontinencia urinaria, incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria mixta, incontinencia urinaria de esfuerzo, enuresis nocturna e incontinencia urinaria continua; también se encuentran síntomas urinarios tales como flujo urinario débil, flujo urinario intermitente, vacilación, esfuerzo y goteo terminal y síntomas post-micción, como la sensación de vaciado incompleto y goteo post-micción. (Varella et al., 2016, p. 3117).

Los autores también mencionan que, además, se puede presentar debilidad de los músculos del piso pélvico, de forma conjunta, debido a la disminución de los niveles hormonales, principalmente de estrógenos, que provoca la disminución en el movimiento y la fuerza de estos músculos, por lo que la disminución, en la capacidad de generar fuerza en los músculos del piso pélvico, impedirá el cierre de la uretra y la aparición y/o agravación de los síntomas del tracto urinario inferior, lo cual tiene un efecto negativo en la calidad de vida de la mujer. (Varella et al., 2016, pp. 3116-3117).

Tabla 7. Síntomas y signos urinarios en la menopausia

Síntomas	Signos
Sequedad genital	Disminución de la humedad.
Irritación, ardor o picazón de la vulva o vagina	Fragilidad del tejido, fisuras, Petequias.
Disuria	Eversión uretral o prolapso.
Frecuencia urinaria y urgencia	Pérdida de restos del himen. Prominencia de la uretra meato. Retracción introital. Tracto urinario recurrente. Infecciones.

Nota: Kim, Kang, Chung, Kim & Kim, 2015, p. 66.

Síntomas Mamarios

Según la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano (2004), tanto en la etapa premenopáusica como en la postmenopausia, se puede presentar como síntoma la mastalgia; sin embargo, esta es eventual y se encuentra relacionada con la variación de las hormonas, que sucede antes del cese de la función ovárica. (p. 22).

De acuerdo con Files, Miller, Cha & Pruthi (2014), la mastalgia es el dolor en los senos, y este puede afectar significativamente las actividades relacionadas con la calidad de vida, incluyendo la sexual, física, social y laboral. Este padecimiento se clasifica como cíclico y no cíclico, este último es el que ocurre con mayor frecuencia en la cuarta o quinta década de la vida, coincidiendo con el cese de la menstruación, y puede ser intermitente o de duración constante. La terapia hormonal para la menopausia, prescrita para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, puede causar o exacerbar la mastalgia no cíclica, como resultado de los efectos del estrógeno, el progestágeno o ambos. (p. 801).

Síntomas en el estado de ánimo

Según Ann Intern Med (2005), menciona que los cambios ováricos asociados con la menopausia podrían ser una causa de depresión, ansiedad e irritabilidad; además de esto, la historia clínica de depresión previa, estrés de la vida y salud en general son los principales predictores de los síntomas del estado de ánimo durante la mediana edad. (p. 1004).

Jadresic (2009) menciona que el detrimento anímico es uno de los principales síntomas a los que las mujeres en esta etapa hacen referencia en sus consultas médicas. Se dice que durante la perimenopausia es donde se observa la mayor etapa de riesgo, ya que es donde se alcanzan los niveles más altos en las escalas que miden la depresión; esto se denota en las estadísticas que mencionan que las alteraciones del ánimo representan el 75% de las mujeres perimenopáusicas, y que un 16% presenta depresión mayor, sin haber padecido previamente de depresión, lo que representó que las mujeres, que se encontraban en la etapa de perimenopausia, tenían dos veces

más probabilidades de sufrir de una depresión mayor que aquellas que permanecían perimenopáusicas. (pp. 61-62).

Entre los síntomas y los factores de riesgo de sufrir de depresión mayor se encuentran (véase la tabla 8):

Tabla 8. Síntomas y factores de riesgo de depresión mayor

Síntomas
Ánimo depresivo la mayor parte del tiempo, casi todos los días por dos semanas.
Pérdida de interés o de la capacidad de gozar de actividades que la persona habitualmente disfruta.
Fatiga o falta de energía.
Inquietud o sensación de enlentecimiento.
Sentimientos de culpa o minusvalía.
Dificultades para concentrarse.
Alteraciones del sueño.
Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.
Factores de riesgo
Historia de depresión.
Historia de disforia relacionada con el uso de anticonceptivos orales.
Historia de trastorno disfórico premenstrual.
Historia de depresión posparto.
Síntomas vasomotores severos.
Perimenopausia prolongada (más de 27 meses).
Menopausia quirúrgica (histerectomía con ooforectomía).
Disfunción tiroidea.
Pérdidas significativas (viudez, separación).
Problemas de salud crónicos.

Nota: Jadresic, 2009, p. 63.

Síntomas referentes a la sexualidad

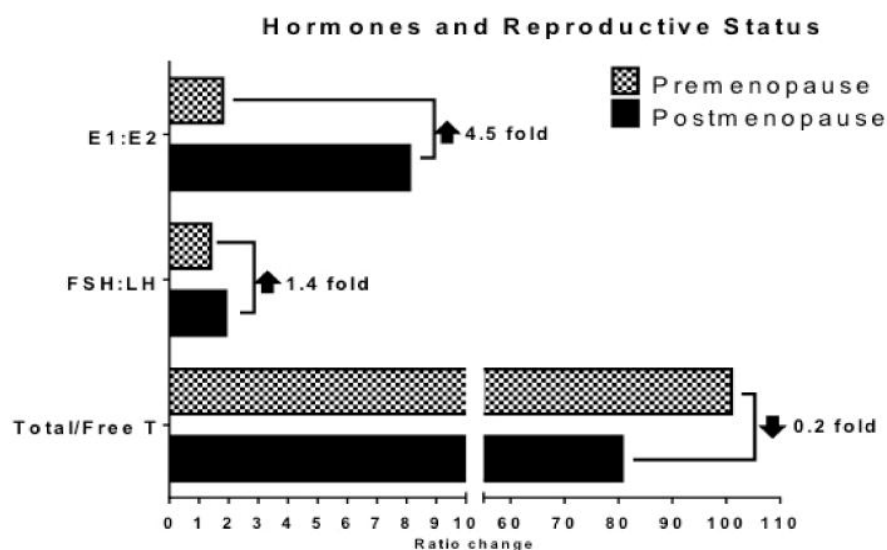
Según Thornton, Chervenak & Neal-Perry (2015), la sexualidad puede afectar la calidad de vida a través de los efectos sobre la salud emocional y psicológica de una mujer. La transición

menopáusicas, etapa caracterizada por cambios hormonales, fisiológicos y sociales, a menudo se asocia con disfunción sexual. (p. 650).

El mecanismo fisiológico por el cual la transición menopáusica afecta la salud sexual implica disminuir y fluctuar los niveles de la hormona esteroide gonadal, que afectan adversamente la elasticidad de la mucosa vaginal, las secreciones vaginales, y dan como resultado atrofia vaginal y dolor en las relaciones sexuales. Estos cambios se deben a la disminución de la reserva ovárica y la reducción en el número de folículos sensibles a la gonadotropina. Los ciclos menstruales en mujeres perimenopáusicas tardías se caracterizan por un aumento de la FSH, una disminución de la inhibina B y ciclos de duración irregular y cortos. (Thornton et al., 2015, p. 650).

Los mismos autores mencionan que, en comparación con las mujeres premenopáusicas, las mujeres menopáusicas experimentan cambios significativos en los niveles séricos de esteroides gonadales y gonadotropina. La reducción de la síntesis de estradiol en los ovarios produce un aumento de 4.5 veces de la estrona, en comparación con el estradiol, y un aumento de 1.4 veces en los valores de FSH, en comparación con LH en mujeres menopáusicas; además de esto, las mujeres menopáusicas sintetizan 0.2 veces menos andrógenos que las mujeres premenopáusicas. (Véase la figura 5). (Thornton et al., 2015, pp. 649-650).

Figura 5. Cambios hormonales característicos en la menopausia en comparación con las mujeres premenopáusicas



Nota: Thornton et al., 2015.

Síntomas Cognitivos

Según Henderson, Victor, MD, MS (2011), la relación entre los niveles circulantes de estradiol y el deterioro cognitivo es débil, y la terapia utilizada durante el climaterio no ha mostrado una mejor cognición. El rendimiento de la memoria episódica es similar antes y después de la menopausia natural. Las mujeres en la transición de la menopausia, en comparación con las mujeres premenopáusicas, presentan tendencias no significativas en la pérdida de un efecto de práctica en algunas tareas cognitivas. En la posmenopausia temprana, estas tendencias sutiles ya no estaban presentes. (p. 2).

Las consecuencias cognitivas de la menopausia inducida por la ooforectomía bilateral, la quimioterapia contra el cáncer o la irradiación pueden diferir de los resultados de la menopausia natural. Sin embargo, se ha sugerido que la terapia con estrógenos puede mejorar o mantener la memoria episódica; no obstante, el iniciar esta terapia después de los 65 años aumenta el riesgo de demencia. Además, la ooforectomía a una edad relativamente joven se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia en el futuro. A pesar de los datos mencionados anteriormente, Henderson, Victor, MD, MS (2011) dicen que la North American Menopause Society no recomienda la terapia hormonal para los síntomas cognitivos o para prevenir la demencia. (p. 2).

Tabla 9. Factores que afectan los síntomas de la memoria durante la mediana edad

Envejecimiento cognitivo
Estrés
Fatiga
Depresión
Trastornos del sueño
Sofocos
Efectos de los medicamentos
Enfermedades (por ejemplo, enfermedad de la tiroides)

Nota: Henderson, Victor, MD, MS, 2011, p. 3.

Síntomas musculoesqueléticos

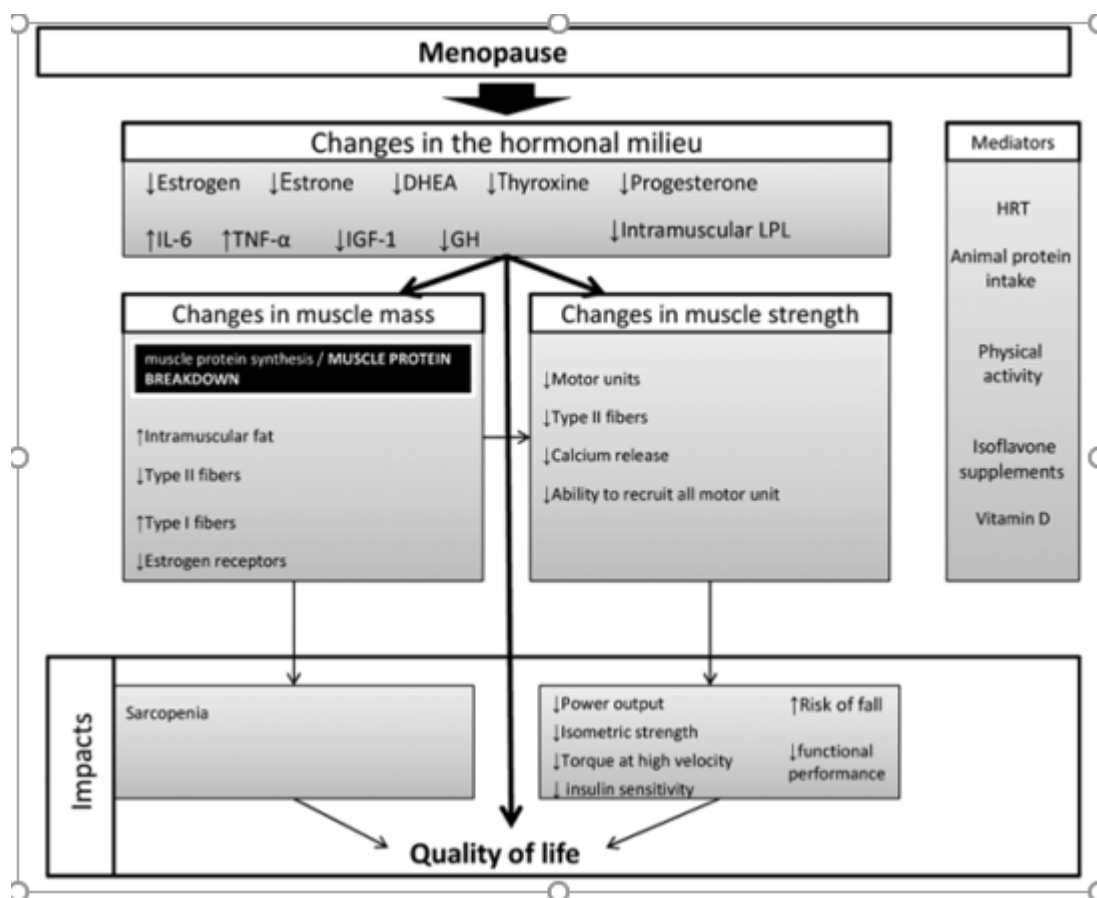
Según Maltais, Desroches & Dionne (2009), el envejecimiento se asocia con una disminución natural de las funciones fisiológicas, incluyendo la pérdida de densidad de masa ósea, fuerza y masa muscular, que en promedio esta disminución se da en alrededor de 0.4-0.8 kg por década, iniciando alrededor de los 20 años. No obstante, en las mujeres, alrededor de los cincuenta años, se produce una disminución acelerada en la masa muscular de alrededor de 0.6% por año. (pp.186-187).

Como ya se ha mencionado, en las mujeres se da una pérdida acelerada de masa y fuerza muscular en la etapa de la menopausia; esto se debe a la disminución de estrógenos que se da en esta etapa, lo cual contribuye a la pérdida de la densidad mineral ósea, la redistribución de la grasa subcutánea en la zona visceral, el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular y la disminución de la calidad de vida. Además de esto, el potasio corporal total, el cual es un marcador de masa corporal magra, disminuye sus niveles significativamente durante los tres primeros años de la menopausia. (p. 186).

En las mujeres postmenopáusicas, se encuentran algunos factores importantes que contribuyen a la disminución de la masa muscular; tal es el caso de la inactividad física, el consumo deficiente de proteínas y el estrés oxidativo, mientras que las hormonas sexuales, tales como estrona, estrógeno y otros factores como la hormona de crecimiento, la dehidroepiandrosterona (DHEA), el factor de crecimiento insulinoide (IGF-1) y la insulina son factores que contribuyen positivamente con la masa muscular. (Maltais et al., 2009, p. 187).

La pérdida de estrógenos y la pérdida de la fuerza y masa muscular se relacionan, ya que los estrógenos tienen un efecto anabólico en el músculo, por la estimulación de los receptores IGF-1; además de esto, los receptores de estrógeno (ER) están presentes en los músculos bajo la forma de ER y ER β en los núcleos de las fibras musculares y capilares; sin embargo, en las mujeres postmenopáusicas es menor. Cabe destacar que los receptores de estrógeno no solo dependen de la circulación de los estrógenos para ser activados, sino que el IGF-1 también puede activar la actividad transcripcional de los receptores de estrógenos. No obstante, tanto el estrógeno como el IGF-1 disminuyen en la menopausia, razón por la cual se ve afectada la masa muscular y la fuerza. (Véase la figura 6). (Maltais et al., 2009, p. 189).

Figura 6. Cambios relacionados con la masa muscular y la menopausia



Nota: Maltais et al., 2009, p. 192.

Problemas de salud relacionados con la menopausia

Riesgo de osteoporosis

Tella & Gallagher (2014) mencionan que la remodelación ósea es el proceso en el cual el hueso antiguo se reemplaza por hueso nuevo; este proceso consta de cuatro fases, las cuales se detallan a continuación:

1. Fase de activación: es en la que los osteoclastos se reclutan en la superficie del hueso.

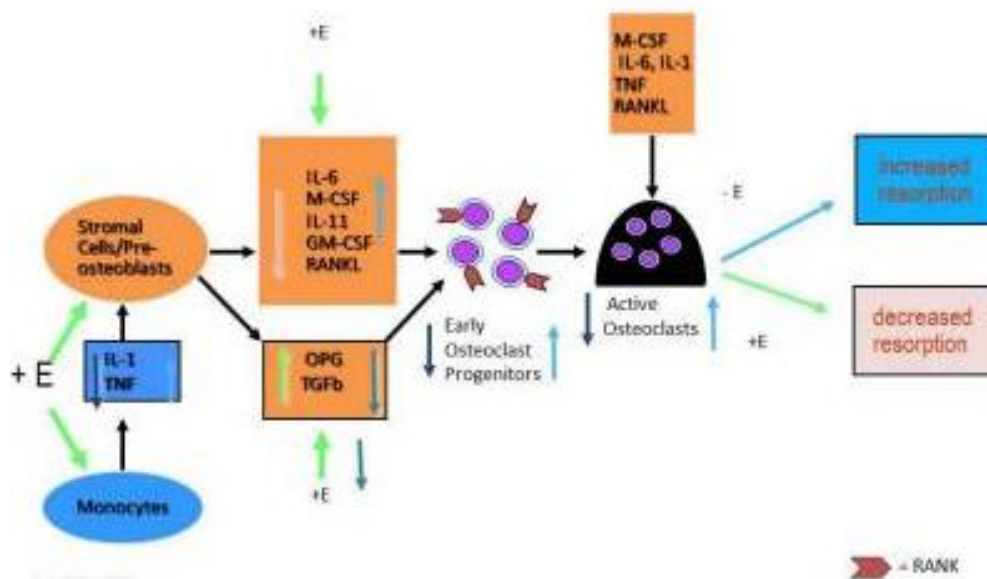
2. Fase de reabsorción: en esta los osteoclastos generan un microentorno ácido entre la célula y la superficie del hueso, disolviendo o reabsorbiendo el contenido mineral del hueso.
3. Fase de reversión: esta sucede cuando los osteoclastos se someten a apoptosis, y los osteoblastos se reclutan en la superficie ósea.
4. Fase de formación: en esta se da el depósito de colágeno por medio de los osteoblastos, lo cual provoca una mineralización, formando hueso nuevo.

Durante el proceso de la menopausia, las deficiencias de estrógenos, presentes en esta etapa, alteran el ciclo normal al aumentar la actividad de reabsorción de los osteoclastos; esto sucede sin aumentar la actividad de los osteoblastos; por lo tanto, la cantidad de hueso reabsorbido es mayor que la cantidad depositada, lo que genera una pérdida neta de hueso. (p. 2).

La deficiencia de estrógenos genera cambios celulares. En la figura 7 se observan los cambios producto del efecto de los estrógenos en la reabsorción ósea, donde + E representa los efectos en presencia de estrógeno, -E representa efectos en ausencia de estrógenos, la interleucina (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF), estimulan las células estromales/preosteoblastos para liberar varias citoquinas, mientras que la osteoprotegerina (OPG) es una antagonista natural del activador del receptor del ligando del factor B nuclear (RANK). (Tella & Gallagher, 2014, p. 2).

El estrógeno disminuye la osteoclastogénesis y aumenta la apoptosis de los osteoclastos, al suprimir IL-1 y TNF y al aumentar la sensibilidad de las células estromales/preosteoblastos a IL-1, suprimiendo así colonias de macrófagos. Además, el estrógeno estimula la producción de OPG, el potente inhibidor de la osteoclastogénesis. El estrógeno también reduce la capacidad de respuesta de los precursores de osteoclastos a RANKL. El estrógeno también promueve la apoptosis osteoclástica, reduciendo la vida útil de los osteoclastos. Este efecto parece estar mediado por el TGF β . (Tella & Gallagher, 2014, pp. 2-3).

Figura 7. Efectos del estrógeno en la reabsorción ósea



Nota: Tella & Gallagher, 2014, p. 27.

Según Tella & Gallagher (2014), estos cambios, relacionados con la edad, también influyen en el metabolismo del calcio y la vitamina D, siendo así que durante la primera fase de la pérdida ósea, durante la menopausia, se presenta un balance negativo de calcio, en el que se estima que la pérdida diaria de calcio en promedio, durante los primeros 3 a 4 años, es de 200mg al día; sin embargo, este valor disminuye a 150 mg al día en 5 a 10 años después de la menopausia. No obstante, alrededor de los sesenta años y producto de la edad, se da una disminución en la absorción de calcio relacionada con la mala absorción, lo cual causa hiperparatiroidismo secundario, que aumenta la reabsorción ósea y causa una mayor pérdida ósea. (p. 3).

Otro de los cambios que se presentan con la edad es el de la densidad mineral ósea. Durante la menopausia se produce un aumento en la aceleración de la pérdida ósea, la cual comienza un año antes de la menopausia; sin embargo, la tasa de pérdida ósea en los 4 a 8 años anteriores a la menopausia es aún alta. La disminución, en promedio, de la densidad mineral ósea durante la transición menopáusica es de alrededor del 10%, por lo que esto significa que la mitad de las mujeres están perdiéndola, incluso con mayor rapidez, quizás tanto como el 10-20 por ciento en los 5 a 6 años de la menopausia. (Tella & Gallagher, 2014, p. 3).

El 25% de las mujeres posmenopáusicas se pueden clasificar como rápidas perdedoras de hueso, por lo que, si la edad promedio de la menopausia es de 51 años, entonces una menopausia temprana a la edad de 41 años envejecería el hueso 10 años antes de lo normal, a menos que se trate. Esto explica por qué entre el 15 y el 20 por ciento de las mujeres a principios de los sesenta años tienen fracturas vertebrales y el efecto de la menopausia temprana en el hueso. La prevalencia de fracturas osteoporóticas aumenta un 4% en las mujeres entre los 50 y 59 años, siendo la fractura del extremo inferior del radio la de mayor prevalencia a estas edades, y a partir de los 60-75 años las fracturas vertebrales son las que predominan. (Tella & Gallagher, 2014, p. 4).

Por lo tanto, la prevención de la primera fractura debe ser una de las tareas más importantes del tratamiento de un paciente osteoporótico. Sin embargo, como la osteoporosis generalmente no presenta síntomas, los pacientes no se diagnostican hasta que se produce una fractura. Por lo tanto, la prevención de la enfermedad y el diagnóstico precoz son particularmente importantes. La absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) es el estándar de oro para diagnosticar la osteoporosis, mediante mediciones de la densidad mineral ósea. (Francic & Verdenik, 2018, p. 4).

Como ya se ha mencionado, la etapa menopáusica es un factor de riesgo para padecer osteoporosis; sin embargo, hay muchos otros factores que pueden influir en que una mujer aumente las probabilidades de padecerla. En el siguiente cuadro se mostrarán estos factores (tabla 10):

Tabla 10. Factores de riesgo para la osteoporosis

Edad avanzada
Hipertiroidismo o hiperparatiroidismo
Síndromes celíacos y de mala absorción
IMC < 20kg/m ² o pérdida de peso
Uso crónico de fármacos como glucocorticoides, los que disminuyen la absorción de calcio y vitamina D
Artritis reumatoide
Densidad mineral ósea del cuello femoral baja
EPOC
Trasplante de órganos
DM 1
Deficiencia de estrógeno
Menopausia temprana (por cualquier causa)
Falta de movilidad o ejercicios de resistencia
Fumar

Consumo de alcohol mayor a tres unidades diarias
Deficiencias nutricionales de calcio y vitamina D
Poca exposición a la luz solar (puede causar deficiencia de vitamina D)

Nota: Tella & Gallagher, 2014, p. 38.

Según la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano (2004), gracias a diferentes estudios que se han realizado, se ha logrado evaluar la relación que tienen los factores de riesgo con la capacidad de predecir una fractura en el futuro, por lo cual se ha desarrollado la escala de Black, la cual sirve para hacer una evaluación del riesgo de fractura. (Véase la tabla 11).

Tabla 11. Escala de Black

¿Cuál es su edad actual?	Puntuación
< 65 años	0
65-69	1
70-74	2
75-79	3
80-84	4
mayor de 85	5
¿Ha presentado alguna fractura después de los 50 años?	
Sí	1
No	0
¿Se fracturó su madre la cadera después de los 50 años?	
Sí	1
No	0
¿Pesa 57 Kg o menos?	
Sí	1
No	0
¿Fuma actualmente?	
Sí	1
No	0
¿Necesita de los brazos para levantarse de la silla?	
Sí	1
No	0
Resultado de la DMO de cadera total (T-score)	
T-score >1	0
T-score entre -1 y -2	2
T-score entre -2 y -2,5	3

T-score < -2,5	4
--------------------------	----------

Nota: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2004, p. 49.

Enfermedad cardiovascular

Según Pardhe et al. (2017), la enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y es más frecuente en las mujeres después de la menopausia. Los cambios hormonales asociados con esta etapa son responsables del patrón dislipidémico, que causa enfermedades cardiovasculares y complicaciones asociadas. (p. 1).

Es sabido que el efecto cardioprotector en mujeres premenopáusicas se atribuye a la suficiencia del nivel de estrógeno endógeno producido durante el ciclo menstrual. Esta es posiblemente la razón de la disminución de la tasa de enfermedad coronaria en mujeres fértiles. Sin embargo, al final de la vida reproductiva, los ovarios no producen una cantidad suficiente de estrógenos, lo que provoca que las mujeres posmenopáusicas sean más propensas a las enfermedades asociadas con la deficiencia de estrógenos, como las enfermedades cardíacas, la osteoporosis y la dislipidemia. (Pardhe et al., 2017, p. 1).

Los cambios hormonales después de la menopausia, como el nivel bajo de estrógeno en plasma, el nivel elevado de hormona luteinizante y el nivel de hormona foliculoestimulante, tienen un efecto significativo en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas del plasma, lo que da como resultado trastornos cardíacos contundentes. El efecto cardioprotector de los estrógenos se debe a que se mantiene un alto nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y un bajo nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y Triacilglicerol (TAG). (Pardhe et al., 2017, p. 1).

El aclaramiento intensivo de LDL-C del plasma se debe a la conversión acelerada del colesterol hepático en ácidos biliares y al aumento de la expresión de los receptores de LDL en las superficies celulares. El aumento de la producción de apolipoproteína y la disminución de la actividad de la lipasa hepática facilitan el aumento de HDL-C. El estrógeno causa la expresión

hepática del gen de la apoproteína; por lo tanto, afecta el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas. (Pardhe et al., 2017, p. 1).

La hormona de estrógeno regula el nivel celular concisamente, por medio de la producción del ácido ribonucleico, encargado de la transferencia del código genético (ARNm) para proteínas específicas, que incluyen proteínas para el metabolismo de los lípidos, como la lipoproteína lipasa (LPL) y la lipasa sensible a las hormonas (HSL) en el tejido adiposo. El estrógeno también tiene acción indirecta sobre el tejido adiposo, al estimular la liberación de otras hormonas, como la hormona del crecimiento (GH), la catecolamina y el glucagón, que aumentan la actividad de la lipasa sensible a hormonas. (Pardhe et al., 2017, p. 2).

Los estrógenos también tienen la capacidad de modular la función vascular. dirigiéndose a los receptores de estrógeno en las células endoteliales, y también en las células del músculo liso vascular; además de esto, pueden conducir a la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, que son ambos vasodilatadores. Asimismo, pueden conducir a una reducción en la producción de endotelina y angiotensina II, que son vasoconstrictores. Igualmente, estos reducen la inflamación y pueden reducir la secreción de citoquinas pro-aterogénicas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y pueden aumentar la prostaglandina I₂, lo que reduce el estrés oxidativo y también la activación de las plaquetas. (Newson, 2018, p. 45).

Los valores, por los cuales la menopausia influye al aumentar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, se deben a que el colesterol sérico total aumenta en 2-20% y los triglicéridos en 7-35%. Además, presentar condiciones como hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, obesidad y el fumado son factores de riesgo importantes que aumentan las probabilidades de presentar enfermedad cardiovascular. Con respecto al fumado, esta actividad representa un 40% de enfermedad coronaria y un 60% de accidente cerebrovascular en las mujeres; en relación con la hipertensión arterial, esta representa por sí sola un factor de riesgo; sin embargo, está relacionada con otros factores, como la diabetes mellitus y la obesidad. (Van Der Graaf, de Kleijn & Schouw, 1997, p. 114).

Según Newson (2018), la hipertensión arterial es un factor muy importante para la enfermedad cardíaca en las mujeres y, en general, no se diagnostica ni se trata adecuadamente. Se establece que por cada 20 mmHg de presión sistólica y 10 mmHg de presión arterial diastólica, se duplica la mortalidad tanto por enfermedad coronaria como por accidente cerebrovascular en

mujeres de 40 a 89 años. Es por esta razón que la prevalencia de hipertensión en mujeres postmenopáusicas es más del doble que en mujeres premenopáusicas. (p. 44).

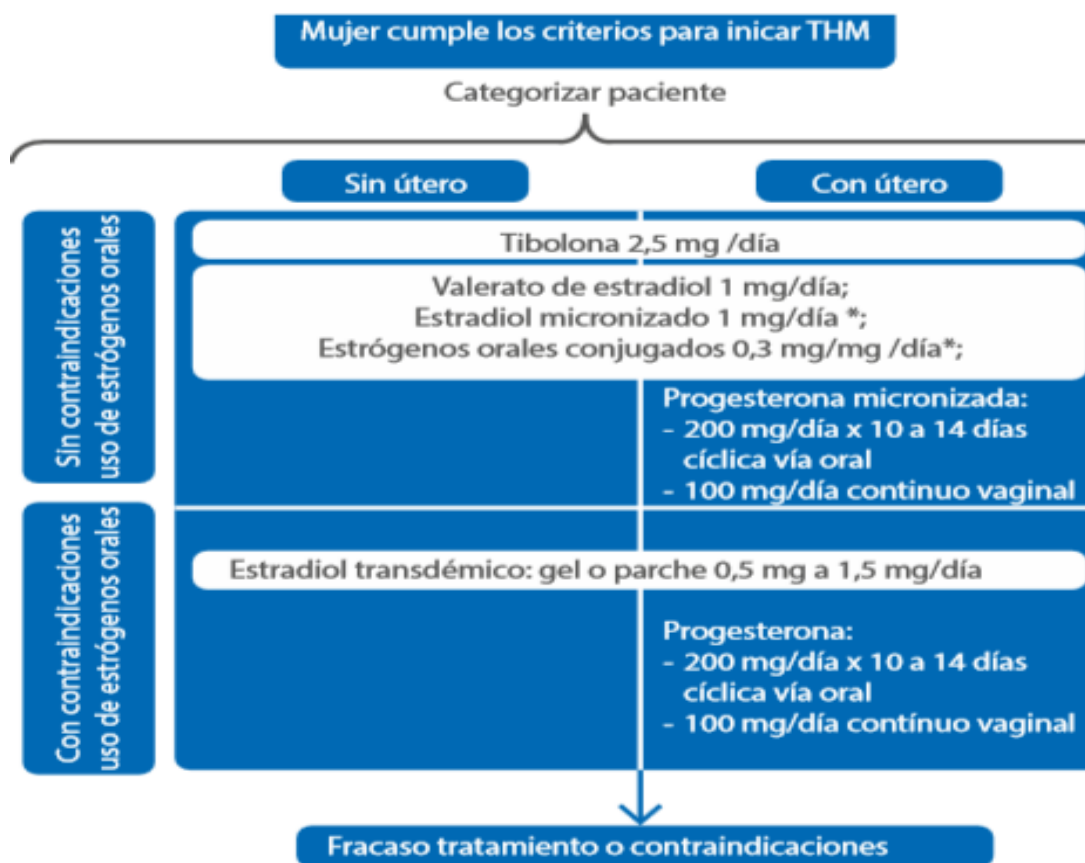
Con respecto al colesterol, Newson (2018) menciona que un valor elevado es un factor de riesgo para la enfermedad cardiovascular, por lo que la incidencia de una concentración de colesterol total elevada $> 6,5$ mmol / L es mayor en mujeres mayores de 50 años. Además de esto, el envejecimiento y la aterosclerosis pueden provocar daños en la pared vascular con pérdida de receptores de estrógeno, por lo que una reducción en el estrógeno circulante conduce a una reducción en los receptores de estrógeno, tanto en el endotelio vascular como en las células lisas vasculares. (pp. 44-45).

Tratamiento en la menopausia

Según Monsalve et al. (2018), antes de iniciar una terapia farmacológica es conveniente haberle aplicado la escala MRS a la paciente, para determinar la severidad de la sintomatología y la necesidad de terapia; además, es imprescindible valorar la presencia de contraindicaciones. Una vez que la paciente se determine como candidata a recibir el tratamiento, se debe determinar cuál es el más adecuado; para ello se deben diferenciar las mujeres que tienen contraindicaciones de la terapia hormonal, las que tienen útero y las que no lo tienen. (p. 46).

Por lo tanto, aquellas mujeres sin contraindicaciones para recibir la terapia oral iniciarán con tratamiento de estrógeno oral. En el caso en que sí se presenten contraindicaciones, se deberá cambiar la vía de administración, pasando así de la oral a la transdérmica, utilizando estradiol en gel o parches. Con respecto a las pacientes que tienen útero, se debe adicionar una progestina a la terapia oral anteriormente mencionada; entre las presentaciones de esta progestina se encuentran disponibles presentaciones orales, parenterales, transdérmicas o endoceptivas. (Monsalve et al., 2018, p. 46). (Véase la figura 8).

Figura 8. Elección de la terapia hormonal



Nota: Monsalve et al., 2018, p. 46.

Dentro de esta terapia hormonal sustitutiva se encuentran los estrógenos, anteriormente mencionados, los progestágenos y la tibolona, la cual tiene una acción estrogénica, gestagénica y androgénica mixta. (Véase la tabla 12). (Durán, 2002, p. 220).

Tabla 12. Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Estrógenos	Progestágenos
Valerianato de estradiol	Progesterona micronizada
Estradiol micronizado	Dydrogesterona
Estrógenos equinos conjugados	Medrogestona
	Acetato de medroxiprogesterona
	Levonorgestrel
	Norgestrel
	Acetato de noretisterona

Nota: Durán, 2002, p. 220.

Terapia hormonal sustitutiva con estrógenos

Según Goodman, Cobin, Ginzburg, Katz & Woode (2011), cuando se inicia la terapia, la dosis de estrógeno debe ser la más baja necesaria para aliviar los síntomas y ejercer un efecto en la protección ósea. (p. 7). Según Durán (2002), las vías de administración más utilizadas son la oral y parenteral; dentro de esta última se encuentran la transdérmica, la percutánea y la intravaginal. (p. 220).

Cuando se administran estrógenos por la vía oral, estos son absorbidos por la pared intestinal y penetran en el hígado por medio del sistema portal, donde alrededor de la tercera parte de la dosis de estrógeno se transforma en glucoronato de estrona, la cual se elimina por la orina y bilis sin producir el efecto necesario; es por esta razón que las dosis de estrógeno indicadas son elevadas, con el fin de proporcionar el alivio sintomático deseado. (Durán, 2002, p. 220).

El uso de estrógenos por vía parenteral se absorbe a través de la piel con rapidez, eludiendo, de esta manera, el efecto del primer paso en el hígado, generando un menor efecto sobre el hígado en dosis equivalentes administradas por vía oral, lo cual representa ventajas y desventajas. Entre las ventajas se encuentra que ejercen efectos favorables sobre los cambios del colesterol relacionados con la vía oral; en cuanto a las desventajas, está el hecho de que los estrógenos tienen poco efecto sobre los triglicéridos y menos efecto sobre los efectos de la coagulación y el sustrato de renina; por lo tanto, es importante evaluar este uso en cada paciente. (Durán, 2002, p. 220).

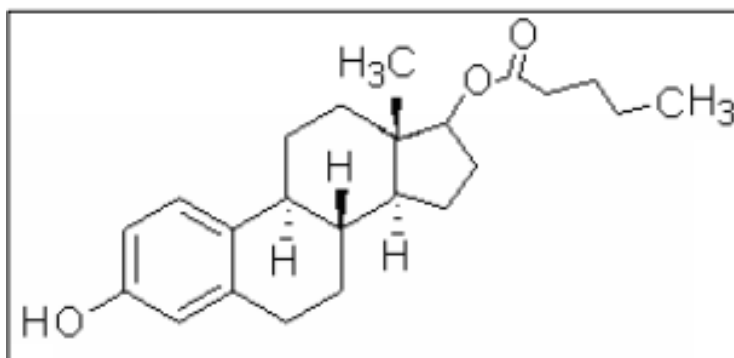
Valerianoato de estradiol.

Según Millán & Castañeda (2014), su estructura es similar a la del 17β -estradiol, y se metaboliza rápidamente a 17β -estradiol y ácido valérico. (p. 731). (Véase la figura 9). De acuerdo con Yilmaz (2010), el valerato de estradiol es un estrógeno sintético que puede ser utilizado para tratar el síndrome de la menopausia, y este también se puede utilizar en conjunto con un progestágeno para inhibir la ovulación. (p. 112). Con el uso de valerato de estradiol los niveles de LDL se redujeron en un 6.5%, y las concentraciones de fragmento de protrombina y del dímero D

no presentaron cambios. Por lo tanto, el valerato de estradiol tiene un efecto favorable sobre parámetros metabólicos y hemostáticos. (Millán & Castañeda, 2014, p. 732).

Según Delgado & López-Ojeda (2019), el valerato de estradiol se administra como una inyección intramuscular en dosis de 10 mg por ml, 20 mg por ml y 40 mg por ml para los síntomas vasomotores de la menopausia, la atrofia vulvovaginal y el hipoestrogenismo. (párr. 18).

Figura 9. Estructura química del valerato de estradiol



Nota: Yilmaz, 2010, p. 112.

Estrógenos equinos conjugados.

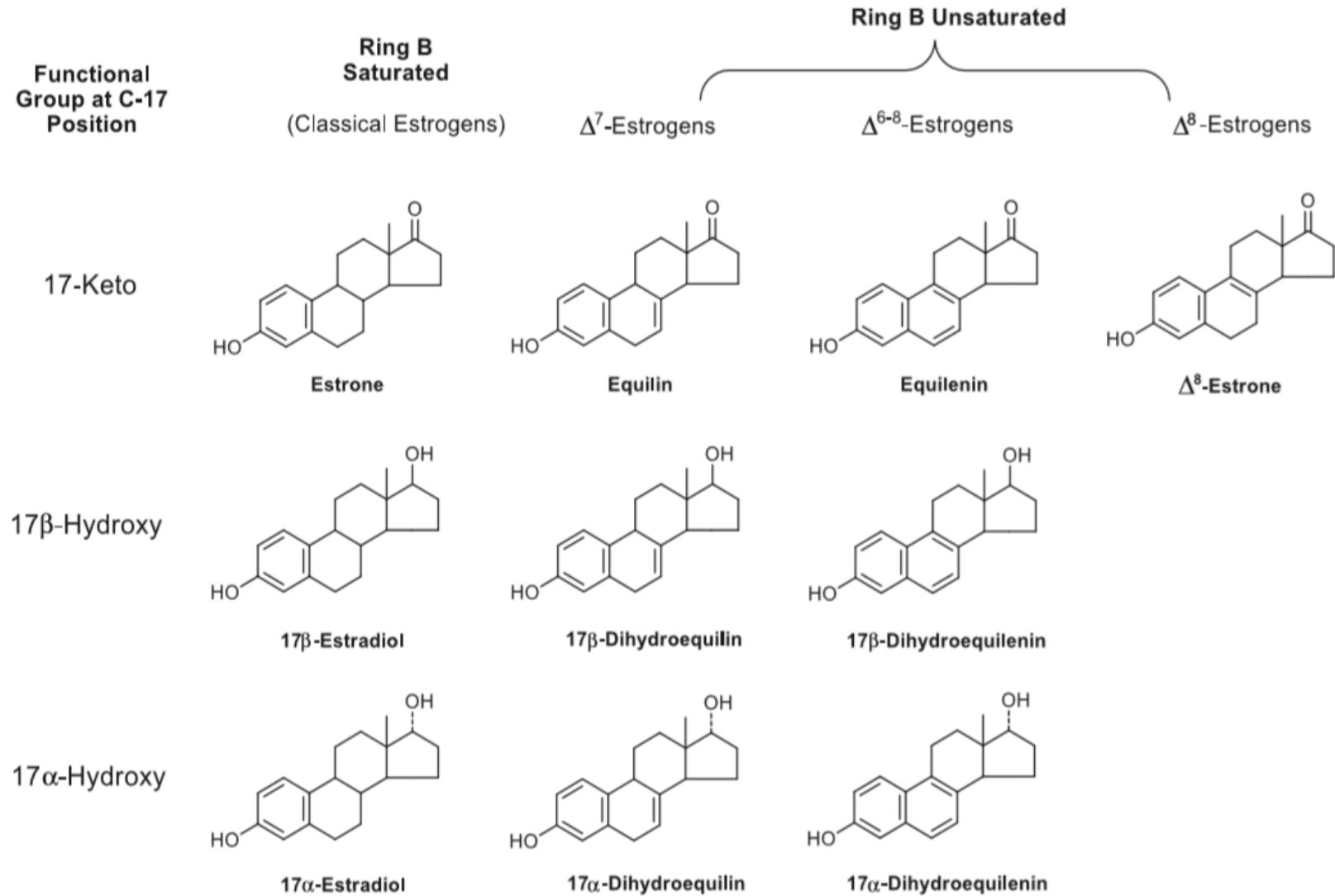
Según Bhavnani & Stanczyk (2014), este tipo de estrógenos orales es la formulación más utilizada para la terapia hormonal posmenopáusica, ya sea sola o en combinación con un progestágeno. La terapia con estrógenos equinos conjugados es más utilizada para el tratamiento de los síntomas menopáusicos tempranos, como los sofocos, la vaginitis, el insomnio y los trastornos del estado de ánimo. (p. 16).

Estos estrógenos tienen una formulación natural de un extracto hecho a partir de la orina de yeguas preñadas. La abreviatura del producto enumera la presencia de solo 10 estrógenos (véase la figura 10), que consisten en los estrógenos clásicos, la estrona y el 17 β -estradiol, y un grupo de estrógenos insaturados en el anillo B únicos, como la equilibrina; estos expresan sus efectos biológicos, principalmente mediados por el receptor de estrógeno β y no el receptor de estrógeno α . (Bhavnani & Stanczyk, 2014, p. 16).

Al ser utilizados al inicio de la fase menopáusica (50-59 años), se previene la osteoporosis, y en algunas mujeres se puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad de Alzheimer, ya que, al parecer presentan un mecanismo común a través del cual pueden proteger contra estas enfermedades, pues todos los componentes de estrógeno presentes son antioxidantes. Los efectos cardioprotectores y neuroprotectores de la terapia con estrógenos equinos conjugados parecen ser, en cierta medida, debido a su capacidad para prevenir la formación de LDL y HDL oxidadas, y al inhibir o modular algunas de las proteasas importantes involucradas en la muerte celular programada, inducida por el exceso de neurotransmisores de glutamato y otras neurotoxinas. (Bhavnani & Stanczyk, 2014, p. 16).

Es por esto que, tanto la vía de administración como la estructura de estos estrógenos desempeñan un papel en la farmacología general de los estrógenos equinos conjugados. (Bhavnani & Stanczyk, 2014, p. 16). Los estrógenos conjugados se pueden recetar en dosis de 0,3 mg, 0,625 mg, 0,9 mg y 1,25 mg comprimidos. (Delgado & López-Ojeda, 2019, párr. 13).

Figura 10. Estructura química de los estrógenos equinos conjugados



Nota: Bhavnani & Stanczyk, 2014, p. 18.

Terapia hormonal sustitutiva con progestágenos

Según Martín-Aragón & Benedí (2009), la terapia con progestágenos ha demostrado reducir síntomas como los sofocos, tanto en frecuencia como en intensidad; sin embargo, esta terapia tiene como principal inconveniente la inducción al sangrado vaginal. (p. 54). Según Bińkowska & Woroń (2015) los progestágenos producen sus efectos fisiológicos y biológicos a través de los receptores de progesterona A y B. Su actividad biológica es variada e influenciada por su estructura química, farmacocinética y potencia de acción. (p. 134). (Véase la tabla 13).

Aún no es conocido a ciencia cierta el metabolismo de los progestágenos; sin embargo, está definitivamente determinado por varios factores, entre ellos la vía de administración. Después de la administración oral, los progestágenos se metabolizan parcialmente por las enzimas producidas en el estómago y el intestino delgado, y durante el proceso de absorción de la mucosa y después de llegar al hígado se observa el efecto del primer paso. Es importante mencionar que, aunque la administración se realice por otras vías, el hígado continúa siendo el sitio principal para el metabolismo de los progestágenos. (Bińkowska & Woroń, 2015, p.134).

En el período premenopáusico, las indicaciones para el tratamiento con progestágeno son trastornos menstruales que afecten la frecuencia del ciclo menstrual, así como también la gravedad del sangrado. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 135). Esta terapia hormonal también es utilizada para aliviar los síntomas vasomotores de mujeres obesas, ya que estas poseen altas concentraciones de estrógenos libres que se originan en la grasa periférica, por lo cual se les administra la terapia exclusiva con progestágenos. (Martín-Aragón & Benedí, 2009, p. 54). Sin embargo, la única indicación para el uso de progestágenos como terapia hormonal menopáusica es proteger el útero de la hiperplasia endometrial, para así eliminar el riesgo de cáncer de endometrio, inducido por el uso prolongado de estrógenos no equilibrados. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 135).

Cuando se inicia la terapia hormonal con progestágenos, esta debe basarse en el conocimiento de sus mecanismos de acción, las diferencias entre ellos y las necesidades de la paciente. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 135). Las opciones de régimen de dosificación de progestágeno que brindan seguridad del endometrio dependen de la potencia del progestágeno, y

varían con la dosis de estrógeno. Diferentes tipos y dosis de progestágenos, vías de administración y tipos de régimen pueden tener diferentes resultados de salud. (Regidor, 2014, p. 996). En la siguiente tabla se muestra la clasificación de los progestágenos:

Tabla 13. Clasificación de los progestágenos

1. La progesterona
2. Retroprogesterona (dydrogesterona)
3. Derivados de la progesterona
<i>A. Derivados de la 17α-hidroxiprogesterona (pregnanos)</i>
Caproato de 17 α -hidroxiprogesterona
Heptanoato de 17 α -hidroxiprogesterona
Acetato de clormadinona
Acetato de ciproterona
Acetato de medroxiprogesterona
<i>B. Derivados de 19-norprogesterona (norpregnanos)</i>
Acetato de Nomegestrol
Demegestona
Promegestona
Trimegestona
Nesterona
4. Derivados de la testosterona
<i>A. Derivados de la 19-nortestosterona</i>
Lynestrenola
Norethynodrel
Acetato de noretisterona/noretisterona
Diacetato de etinodiol
Norgestrinona
Dienogest
<i>B. Derivados de la 19-nortestosterona (13-etilgonanos)</i>
Levonorgestrel/norgestrel
Desogestrel/etonogestrel (metabolito activo)
Gestodeno
Norgestimato/norelgestromin (metabolito activo)
5. Derivados de espinolactona
Drospirenona

Nota: Bińkowska & Woroń, 2015, p. 139.

Progesterona micronizada.

Según Regidor (2014), la progesterona es un esteroide con 21 átomos de carbono, y en el cuerpo humano se produce en sincitiotrofoblastos y las células granulosas luteinizadas de los folículos ováricos, así como en la fascia cortical y en las áreas retinianas de la corteza suprarrenal. Los precursores de la progesterona incluyen LDL, VLDL, HDL y colesterol sintetizado de novo. Alrededor del 95-98% de la progesterona en la sangre está unida a proteínas, y la mayor parte de ella está unida a la albúmina sérica. (p. 996).

Según Malik & Krishnaprasad (2016), la progesterona se encuentra disponible como progesterona natural y progestina sintética. La progesterona natural se obtiene de la soja y las raíces del ñame mexicano, y presenta la misma estructura química que la de la progesterona fisiológica que se encuentra en el cuerpo humano. La micronización de la progesterona natural aumenta la vida media de la progesterona con los metabolitos, mostrando un efecto estimulante indirecto sobre el receptor de progesterona. (p. 1).

La micronización disminuye el tamaño de las partículas y mejora la disolución de la progesterona; su absorción aumenta dos veces cuando la hormona se toma con alimentos. A diferencia de las progestinas sintéticas, no se ha demostrado que la progesterona micronizada afecte el estado de ánimo o disminuya los niveles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. (Malik & Krishnaprasad, 2016, p. 1).

Según The North American Menopause Society (2017), la principal indicación durante la menopausia es para prevenir el crecimiento excesivo del endometrio, y el aumento del riesgo de cáncer de endometrio durante el uso de la terapia con estrógenos. (p. 730). Según Regidor (2014), la administración de progesterona micronizada, una vez al día durante doce días antes de acostarse, se encontró que presentaba un efecto protector en el endometrio con respecto a cambios hiperplásicos asociados con el tratamiento con estrógeno; también se determinó que las mujeres que recibieron progesterona micronizada tuvieron significativamente menos episodios de sangrado. (p. 997).

Sin embargo, la progesterona está asociada a ciertas propiedades que la diferencian de los progestágenos sintéticos. En el siguiente cuadro se pueden observar los efectos de cada uno de ellos. (Véase la tabla 13). A pesar de las propiedades y sus posibles efectos, la progesterona se puede usar de manera segura y efectiva, para tratar los síntomas de la menopausia o para la sustitución de hormonas en mujeres menopáusicas, ya que constituye una preparación bioidéntica que se puede usar para corregir los síntomas producto de deficiencias en esta etapa. La dosis de progesterona puede ser continua, administrando 100mg/día o cíclica, con 200mg/día durante 12-14 días. (Regidor, 2014, pp. 998, 1001).

Tabla 14. Propiedades de la progesterona y los progestágenos sintéticos

Acción de los progestágenos								
	Progestogénico	Antigonadotrópico	Antiestrogénico	Estrogénico	Androgénico	Antiandrogénico	Glucocorticoide	Antimineralocorticoide
Progesterona	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterona	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestona	+	+	+	-	-	±	-	-
Acetato de medroxiprogesterona	+	+	+	-	±	-	+	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Acetato de Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-

Nota: Modificado de Regidor, 2014, p. 998.

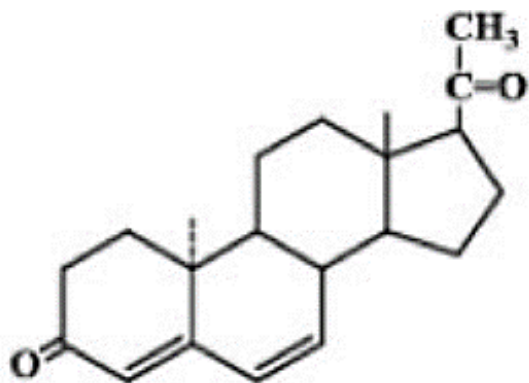
Dydrogesterona.

Según Bińkowska & Woroń (2015) esta es una retroprogesterona; es decir, como un estereoisómero de progesterona con una doble unión adicional entre los carbonos 6 y 7. Consecuencia de esto, la dydrogesterona difiere de la progesterona oral en su metabolismo y acción. A pesar de tener una afinidad ligeramente menor de unión a los receptores de progesterona, posee una acción altamente selectiva y exhibe una mejor biodisponibilidad, por lo que las dosis necesarias para ejercer el mismo efecto en el endometrio son entre 10 y 20 veces menores. (p. 137).

Además, la dydrogesterona no tiene actividad estrogénica, androgénica, antiandrogénica, glucocorticoide, no demuestra actividad antigonadotrópica (véase la tabla 13) y no tiene efecto inhibitorio sobre la ovulación. Sin embargo, produce un efecto antimineralocorticoide débil, pero no tiene propiedades termogénicas. También es altamente activa después de la administración oral y se absorbe muy rápidamente; la vida media de es de 5-7 horas y se excreta completamente en 72 horas. El equilibrio en las concentraciones se alcanza después de tres días de tratamiento. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 137).

Para tratar los síntomas menopaúsicos como los de tipo vasomotor, la terapia con dydrogesterona presenta dos esquemas de administración, una consiste en dos preparaciones en un curso de 10 mg durante 14 días junto con estradiol en dosis de 1 mg o 2 mg, y la otra se da en terapia continua en dos regímenes consecutivos a 5 mg o 2,5 mg junto con 1 mg o 0,5 mg de estradiol, respectivamente; esto se hace con el fin de ajustar la terapia a la gravedad de los síntomas que presente la paciente. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 137).

Figura 11. Estructura química de la dydrogesterona



Nota: Stanczyk, Hapgood, Winer & Mishell Jr., 2013, p. 173.

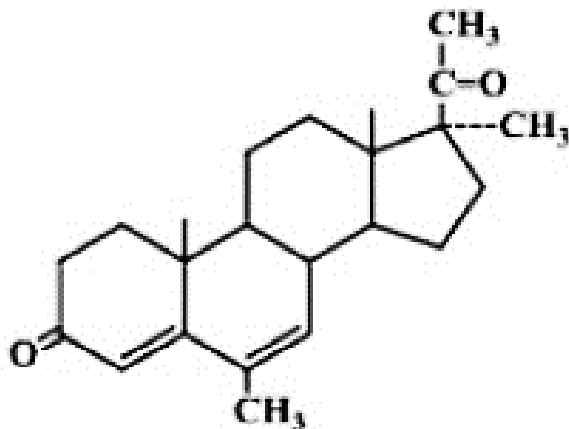
Medrogestona.

Según PubChem (2019), la medrogestona es una opción más potente y oralmente activa de la progesterona, por lo que esta tiene cuatro veces más actividad que la progesterona. Está indicada como un complemento para el tratamiento del desbordamiento endometrial en mujeres menopaúsicas.

La absorción de la medrogestona es de tipo gastrointestinal muy rápido, y presenta una biodisponibilidad del 100%; la concentración sérica máxima es de 10-15ng/ml, mientras que el tiempo de eliminación es de 36 horas, y presenta una vida media de 4 horas. Presenta unión a proteínas plasmáticas, siendo la principal la albúmina; sin embargo, también se une a otras

proteínas como la globulina fijadora de hormonas sexuales o la globulina fijadora de corticoesteroides. (PubChem, 2019).

Figura 12. Estructura química de la medrogestona



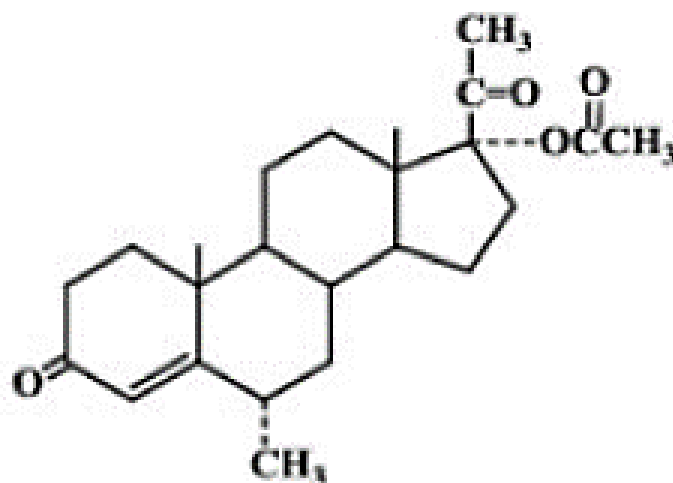
Nota: Stanczyk, Hapgood, Winer & Mishell Jr., 2013, p. 173.

Acetato de medroxiprogesterona.

El acetato de medroxiprogesterona posee una mayor actividad progestágena y una mejor biodisponibilidad que la progesterona oral, gracias a una estructura química ligeramente diferente, ya que presenta un grupo metilo en C6 y grupo acetato en C17. Su afinidad es relativamente alta al receptor de progesterona. También se une a los receptores de andrógenos y glucocorticoides; sin embargo, no se une a los receptores de estrógenos y mineralcorticoides. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 139).

Posteriormente a su administración oral, se une débilmente a las albúminas, pero sin unirse a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBH). Más bien, parece disminuir la concentración de SHBH alrededor de un 12%, debido a las débiles propiedades androgénicas. Después de una única dosis oral de 10 mg, el acetato de medroxiprogesterona alcanza su concentración máxima en la sangre, alrededor de 3.4-4.4 ng/ml, después de 1-4 horas, y su concentración disminuye rápidamente después de 6 a 12 horas. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 139).

Figura 13. Estructura química del acetato de medroxiprogesterona



Nota: Stanczyk, Hapgood, Winer & Mishell Jr., 2013, p. 174.

Levonorgestrel y Norgestrel.

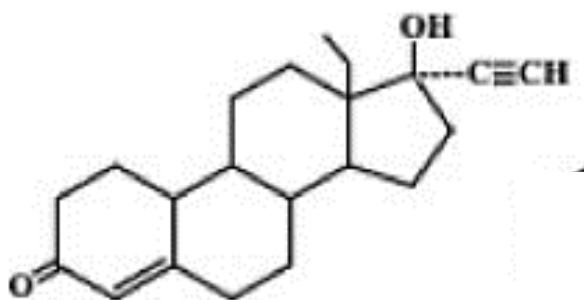
El levonorgestrel es un progestágeno potente, que no posee actividad glucocorticoide ni mineralcorticoide; sin embargo, posee un cierto nivel de actividad androgénica (véase la tabla 13). Después de la administración por vía oral, su biodisponibilidad alcanza el 95%. En la sangre, el levonorgestrel se encuentra ligado en un 50% a las albúminas y en un 48% a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG); sus vidas medias son de 24 horas y una hora, respectivamente. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 137).

Debido a su actividad androgénica, puede disminuir la concentración de SHBG, a menos que se encuentre unido a un potente estrógeno como el etinilestradiol, lo que conduce de manera acumulativa al mantenimiento del nivel de SHBG. El levonorgestrel en una dosis de 300 µg, utilizada junto con 2 mg de estradiol en mujeres posmenopáusicas, permite alcanzar la concentración máxima de 6.2 ng/ml después de una hora, con una vida media de 32 horas. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 137).

La terapia hormonal transdérmica continua, combinando la liberación de 45 μg de etinilestradiol, con varias dosis de 15, 30 o 45 μg de levonorgestrel diariamente, protege el endometrio de la hiperplasia, pero también causa sangrado irregular en un alto porcentaje de casos, que oscilan entre 29-37%. Sin embargo, al ser administrado por vía oral a una dosis diaria de 2 mg, el etinilestradiol liberado por vía transdérmica, a una dosis de 50 μg , ofrece una protección endometrial efectiva, y detiene el sangrado en dos tercios de las mujeres posmenopáusicas. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 137).

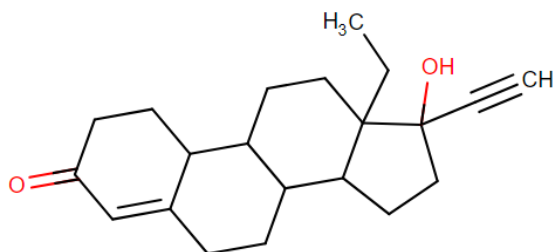
Es importante determinar las interacciones entre el levonorgestrel y otros medicamentos, ya que fármacos como los barbitúricos, fenitoína, productos que contienen la hierba de San Juan, ritonavir, griseofulvina, rifampicina, ampicilina y otros antibióticos debilitan la actividad del levonorgestrel, su uso en conjunto con la ciclosporina puede aumentar el riesgo de actividad tóxica de esta. En cuanto al norgestrel, este es una mezcla de partes iguales de levonorgestrel y D-norgestrel inactivo; por lo tanto, la actividad hormonal de 0.5 mg de norgestrel es equivalente a 0.25 mg de levonorgestrel. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 137).

Figura 14. Estructura química del levonorgestrel



Nota: Stanczyk, Hapgood, Winer & Mishell Jr., 2013, p. 176.

Figura 15. Estructura química del norgestrel



Nota: Drugbank, 2019.

Acetato de Noretisterona y Noretisterona.

Estos fármacos se caracterizan por tener una farmacocinética y una farmacodinámica muy similar. Después de la administración oral, el acetato de noretisterona se hidroliza rápidamente a la noretisterona, por lo que su biodisponibilidad es de entre el 40% y el 80%. En la sangre, la noretisterona está unida en un 60% a las albúminas, y en un 36% a la globulina fijadora de hormonas sexuales; la vida media es de 9,5 horas y 1,5 horas, respectivamente. Alrededor del 90% de los metabolitos tienen una alta afinidad relativa a los receptores de andrógenos, por lo cual es responsable de su débil actividad androgénica. La noretisterona no muestra actividad glucocorticoide ni antiminerlocorticoide. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 138).

Después de tomar una dosis única de acetato de noretisterona, la concentración máxima de noretisterona en la sangre varía dependiendo de la dosis administrada, por lo que 0,5 mg equivale a 5 ng/ml, 1 mg, es igual a 5-10 ng/ml, y 2 mg a 12 ng/ml; estos valores son detectables después de una hora de su administración. Cuando se refiere a una dosis en combinación con estradiol, la farmacodinámica de noretisterona no se ve alterada, y al administrar múltiples dosis repetidas se asegura una concentración estable de 7,4 ng/ml. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 138).

En cuanto al acetato de noretisterona, la liberación transdérmica de 250 µg a partir de un parche produce una concentración de 0.5-1.0 ng/ml en el segundo día de aplicación, después de lo cual cae a 0.25-0.5 ng/ml. La aplicación transdérmica continua de 140 o 250 µg de acetato de noretisterona, combinada con 50 µg de estradiol, proporciona una protección endometrial efectiva contra la hiperplasia, y la frecuencia de sangrado disminuye con dosis menores. Entre las

interacciones con otros medicamentos se encuentran la rifampicina, fenitoína, los barbitúricos y la fenilbutazona, los cuales aceleran el metabolismo de la noretisterona, lo que debilita su acción progestogénica. (Bińkowska & Woroń, 2015, p. 138).

Terapia con tibolona

Como se mencionó anteriormente, la tibolona es una prohormona sintética con acciones estrogénicas, progestínicas y androgénicas débiles. Este tratamiento no estimula el endometrio, razón por la cual no es necesario el uso adicional de progestinas. Garefalakis & Hickey (2008) mencionan que una dosis diaria de 2.5 mg fue clínicamente óptima para el alivio de los sofocos, la sudoración, la sequedad vaginal, eventos adversos y la aceptabilidad. Además de esto, la tibolona no incrementa la densidad mamográfica, aumenta la densidad ósea y disminuye los niveles de HDL. (p. 8).

Según Fait (2019), esta es una terapia de elección para las mujeres con antecedentes de endometriosis y efectos secundarios no deseados, con la terapia hormonal para la menopausia de uso convencional, por lo que debe haber pautas al momento de elegir la administración de tibolona. (p. 4). (Véase la tabla 15).

Tabla 15. Pautas para la administración de tibolona: Cuándo preferir tibolona sobre la THS

Mujeres posmenopáusicas con síndrome climatérico agudo	Cambio de la THS a tibolona	Mujeres sin síndrome climatérico agudo	Mujeres más jóvenes -posible uso-
Menor apetito sexual o disfunción sexual	Mastalgia o tensión mamaria.	Baja la apetencia sexual.	Insuficiencia ovárica prematura con disfunción sexual y cambios de humor.

Cambios de humor	Aumento de la densidad mamaria con la necesidad de repetir la mamografía o cuando la mamografía es ilegible.	Cambios de humor.	Tratamiento adyuvante a largo plazo de los agonistas GnRH.
Pérdida ósea acelerada (prevención de la osteoporosis durante el período posmenopáusico temprano)	Cambios de humor.	Osteopenia.	
Anamnesis de mastalgia premenopáusica y tensión mamaria	Trastornos de la apetencia sexual.		
Alta densidad mamaria	Hemorragia irregular sin hallazgo histopatológico.		
Miomas			
Problemas urogenitales			

Nota: Fait, 2019, p. 4.

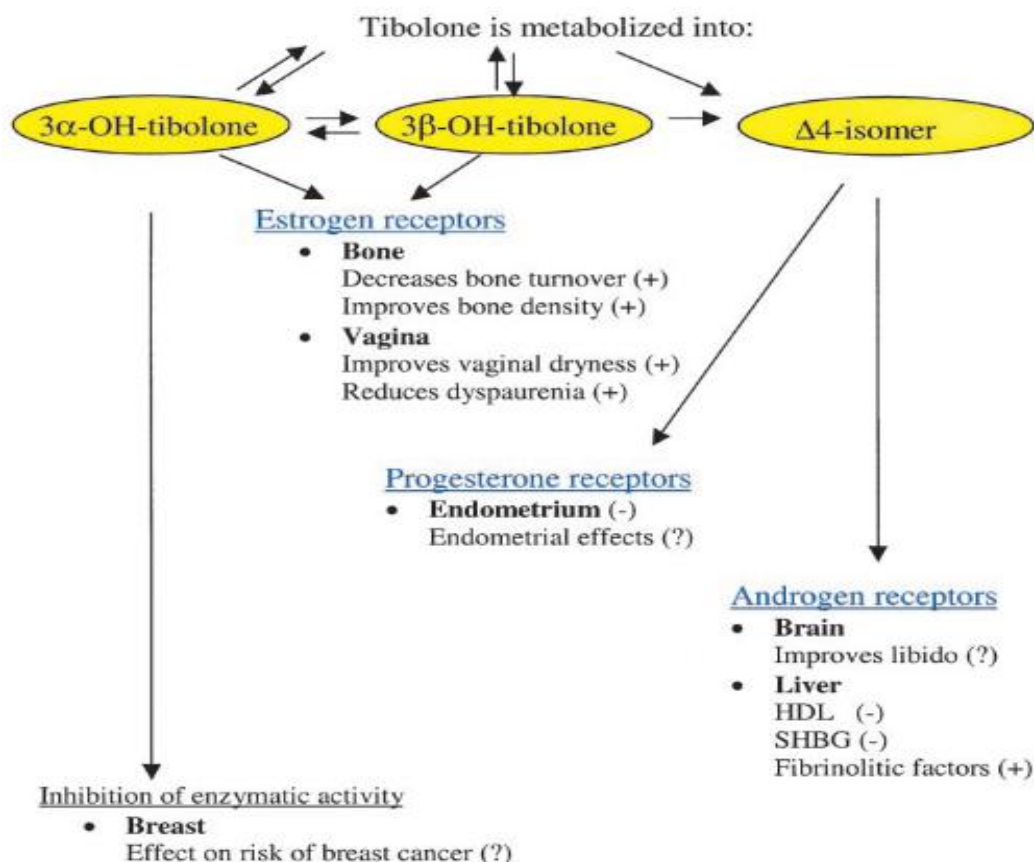
La tibolona administrada por vía oral se absorbe rápidamente, y aparece en el plasma dentro de los 30 minutos y su pico de concentración máxima a las 4 horas. La tibolona se metaboliza principalmente en el hígado y se excreta en la orina y heces. La vida media de eliminación es de aproximadamente 45 horas. (Modelska & Cummings, 2004, p. 16).

Según Modelska & Cummings (2004), la tibolona por sí sola no presenta actividad biológica, por lo que sus efectos son producto de sus metabolitos en diferentes tejidos. Luego de la administración, la tibolona se metaboliza en 3α -hidroxitibolona (3α -OH-tibolona) y 3β -OH-tibolona, compuestos que están presentes en una forma sulfatada inactiva, por lo que se forma un tercer compuesto el $\Delta 4$ -isómero, que es formado directamente de la tibolona o de su metabolito 3β -OH. Los metabolitos 3α y 3β -OH se unen únicamente a los receptores de estrógenos, mientras

que el $\Delta 4$ -isómero tiene afinidad por los receptores de progesterona y los receptores de andrógenos, pero no a los de estrógenos. (p. 16).

Las concentraciones y las regulaciones metabólicas de los metabolitos de tibolona van a variar dependiendo del tipo de tejido, ya que en tejido vaginal y en hueso la tibolona tiene acción estrogénica, mientras que el $\Delta 4$ -isómero en el tejido endometrial funciona como un progestágeno, y en el cerebro y el hígado tiene efectos androgénicos. Por otra parte, la tibolona presenta una fuerte inhibición de la actividad de la sulfatasa y una débil inhibición de la actividad de la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, en el tejido mamario, lo que resulta en el bloqueo de la conversión de sulfato de estrona a estradiol. (Véase la figura 16). (Modelska & Cummings, 2004, p.16).

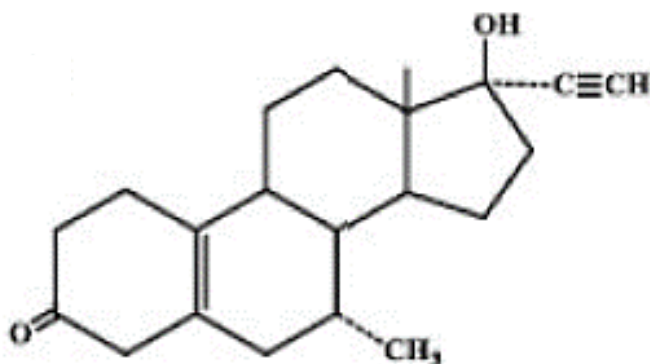
Figura 16. Efectos de los metabolitos de tibolona en tejidos específicos



(+): efecto estimulante de tibolona en el receptor. (-): efecto supresor de tibolona en el receptor. (?): efecto desconocido de tibolona en mujeres posmenopáusicas.

Nota: Modelska & Cummings, 2004, p. 17.

Figura 17. Estructura química de la tibolona



Nota: Stanczyk, Hapgood, Winer & Mishell Jr, 2013, p. 175.

Riesgos y beneficios de la terapia hormonal sustitutiva

Según (Fait, 2019), el uso de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia conlleva ciertos riesgos y efectos secundarios que deben tenerse en cuenta. Entre ellos se encuentran la mastalgia, retención de líquidos, náuseas, calambres en las extremidades inferiores y dolor de cabeza; además, y producto de los componentes de los progestágenos, se encuentran relacionados síntomas como la depresión, ansiedad, flatulencias, y el aumento de apetito. Otros efectos presentes producto de esta terapia son sangrados no deseados, producto de la disminución de los niveles hormonales. (p. 3).

El uso de la terapia hormonal para la menopausia a largo plazo, o su equivalente mayor a 10 años, representa un aumento en el riesgo de padecer cáncer de mama en un 10-30%, ya que si bien es cierto los estrógenos no inducen el cáncer de mama como oncogenes, estos sí pueden convertirse en un promotor de su crecimiento. Además, el inicio de la terapia en mujeres mayores de 65 años aumenta el riesgo de demencia y alzhéimer, mientras que la terapia con progestágenos no cuenta con datos de seguridad a largo plazo, y datos han demostrado que después de discontinuar el tratamiento, los problemas regresan en aproximadamente el 50% de las mujeres. Cabe destacar que hay casos en los que esta terapia hormonal está contraindicada. (Fait, 2019, pp. 2-3). (Véase la tabla 16).

Tabla 16. Contraindicaciones de la terapia hormonal para la menopausia

Contraindicación	Características
Carcinoma de mama -actual, en anamnesis personal, sospechado-	Carcinoma de mama invasivo, cambios pre malignos de mama (hiperplasia ductal atípica, neoplasia lobular) y carcinoma ductal in situ (carcinoma intraductal).
Carcinoma maligno dependiente de estrógenos: conocido o sospechado	Por ejemplo: sangrado infundado de los genitales como un signo de carcinoma endometrial.
Carcinomas dependientes de estrógenos no tratados	Carcinoma de endometrio, carcinoma de mama, sarcoma del estroma endometrial.
Enfermedad tromboembólica anamnésica o idiopática actual.	Embolia pulmonar, flebotrombosis.
Tromboembolismo arterial activo o reciente.	Por ejemplo: Trombosis coronaria, angina de pecho.
Intolerancia conocida a un determinado componente de la preparación.	
Hepatopatía activa.	

Nota: Fait, 2019, p. 3.

En cuanto a los beneficios que presenta esta terapia, Fait (2019) menciona que los estrógenos reducen la frecuencia de los síntomas vasomotores en un 75% y su intensidad en un 87%. Las dosis bajas de estrógeno equino conjugado, estradiol y parche de estradiol necesitan de 6 a 8 semanas para alcanzar su máximo efecto. La terapia con los progestágenos acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, progesterona micronizada, ha resultado ser efectiva también. (p. 2).

Tanto la THS como los progestágenos producen mejora en el insomnio crónico; estos últimos ejercen su efecto, debido a que tienen un ligero efecto sedante, probablemente debido a su acción agonística sobre los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA). Con respecto al sistema musculoesquelético, las dosis estándares de estrógenos previenen la pérdida ósea y reducen el número de fracturas por osteoporosis en todos los lugares, incluso en mujeres sin osteoporosis; además de esto, la terapia tiene un efecto positivo sobre el síndrome de fragilidad y la sarcopenia, especialmente si es acompañada por el ejercicio. (Fait, 2019, p. 2).

Los estrógenos pueden ayudar a prevenir la acumulación de grasa, al estimular el receptor de estrógeno alfa; por lo tanto, las pacientes tienen un riesgo menor de padecer de diabetes mellitus tipo 2; sin embargo, este efecto protector desaparece al suspender la terapia hormonal. Aunada a esto, la THS tiene un efecto positivo en el estado de ánimo, depresión asociada a la menopausia y las funciones cognitivas, solo en caso de un inicio temprano con la terapia. Asociado a estos beneficios, el efecto positivo sobre la cardiopatía isquémica es tal, que el índice de mortalidad general es del 0.7%, en mujeres sanas, dentro de los 10 años de su menopausia; es decir, hasta la edad de 60 años no aumenta el número de accidentes cerebrovasculares. (Fait, 2019, p. 2).

Tratamiento alternativo

Según Lethaby et al. (2007), la terapia de reemplazo hormonal se ha utilizado tradicionalmente como un tratamiento muy efectivo para los síntomas de la menopausia; sin embargo, las preocupaciones sobre el aumento de los riesgos de algunas enfermedades crónicas han aumentado notablemente el interés de las mujeres por las terapias alternativas. Algunos de los más populares son los tratamientos basados en alimentos o suplementos enriquecidos con fitoestrógenos, los cuales son sustancias químicas derivadas de las plantas que tienen una acción estrogénica. (párr. 1).

Durante los últimos años se ha visto un incremento en la necesidad de ingerir alimentos que contengan fitoestrógenos, en vista de sus efectos positivos en las indicaciones posmenopáusicas, ya que estos son compuestos difenólicos de origen hormonal derivados de plantas de origen dietético. Estos compuestos son débilmente estrogénicos, y podrían desempeñar un papel en la prevención de otras afecciones relacionadas con el estrógeno, como enfermedades cardiovasculares, síntomas de la menopausia, osteoporosis posmenopáusica, efectos neuroprotectores y cánceres dependientes de hormonas (cáncer de mama y endometrio). (Sunita & Pattanayak, 2011, p. 41).

Fitoestrógenos

Según López (2010), el interés y uso de los fitoestrógenos se generó por la comparación de la salud de la población oriental vs. la occidental, ya que existe una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y de algunos cánceres hormonodependientes, como el de mama y endometrio. Igualmente, se observó que las mujeres asiáticas presentaban una menor incidencia con respecto a los trastornos asociados al climaterio, por lo que se comprobó que las razones de estas discrepancias se debían a las diferencias en la dieta de ambas poblaciones, ya que en la población occidental el consumo de isoflavonas (fitoestrógeno) era menor a 5 mg/día, mientras que, en la oriental, el consumo ronda entre 40mg hasta 200mg/día. (pp. 86-87).

Según Sunita & Pattanayak (2011), a los fitoestrógenos se les ha dado una definición general, en la cual se refiere a cualquier sustancia o metabolito de la planta que induce respuestas biológicas en los vertebrados, y puede imitar o modular las acciones de los estrógenos endógenos, generalmente mediante la unión a receptores de estrógenos. (p. 42).

Sin embargo, los fitoestrógenos son compuestos fenólicos de origen natural no esteroideos que se pueden dividir en dos grupos: los flavonoides, que se subdividen en isoflavonas, cumestanos y prenil flavonoides, y los no flavonoides, que comprenden los lignanos. Todos estos son polifenoles que tienen una similitud estructural con el estradiol y poseen actividad estrogénica, debido a que tienen un anillo similar al del estradiol, y poseen dos grupos hidroxilo en posiciones estratégicas, para así facilitar la unión a los receptores de estrógenos (RE). (Sunita & Pattanayak, 2011, p. 42).

La actividad biológica de los fitoestrógenos se debe a su capacidad para actuar de forma estrogénica como agonistas de estrógenos y como antagonistas antiestrogénicos. Como agonistas de los estrógenos, los fitoestrógenos imitan a los estrógenos endógenos y causan efectos estrogénicos, y en cuanto a su contraparte como antagonistas del estrógeno, pueden bloquear o alterar los receptores de estrógeno y prevenir la actividad estrogénica, causando efectos antiestrogénicos. Con estas acciones, los fitoestrógenos también pueden clasificarse como moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM). (Ososki & Kennelly, 2003, p. 845).

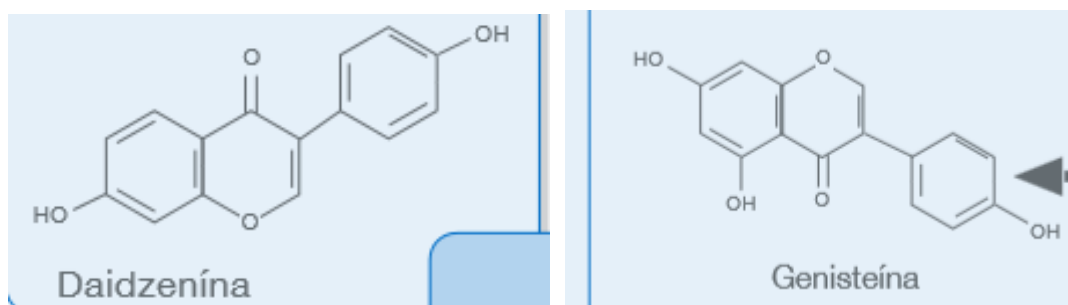
Los SERM son químicos no esteroideos, con una estructura similar al estradiol y una afinidad hacia los receptores de estrógeno y son únicos, ya que pueden funcionar como agonistas o antagonistas según el tejido, los receptores de estrógeno y la concentración de estrógenos endógenos circulantes. Los fitoestrógenos se unen a dos tipos de receptores de estrógeno: el receptor de estrógeno α (ER α) y el receptor de estrógeno β (ER β); estos dos receptores difieren en su distribución tisular y afinidad por los ligandos. (Ososki & Kennelly, 2003, p. 846).

El receptor de estrógeno β tiene especificidad de ligando hacia los fitoestrógenos, y se distribuye en tejidos como ovario, bazo, testículo y timo. Sin embargo, los fitoestrógenos muestran una menor afinidad de unión que el estradiol, y algunos muestran una afinidad de unión mayor para ER β que para ER α , lo que denota la presencia de diferentes vías para sus acciones y explican la variación específica del tejido de la acción fitoestrogénica. (Ososki & Kennelly, 2003, p. 846).

Según Nikolić, Savić-Gajić, Tačić & Savić (2017), los fitoestrógenos derivados de flavonoides son sustancias que se sintetizan solo en las plantas, y están ampliamente distribuidos en la naturaleza, especialmente en plantas pertenecientes a familias como las *Leguminosae*, *Rutaceae*, *Primulaceae*, *Polygonaceae*, *Salicaceae*, *Pinaceae*, *Rosáceas*, y otras. Estos son polifenoles que están representados en frutas, verduras y algunas plantas, tales como té, raíz de jengibre, entre otros. Las isoflavonas y cumestanos pertenecen al grupo de los fitoestrógenos flavonoides. Son un grupo muy específico de flavonoides, donde el anillo B está unido en la posición 3 del anillo C. (p. 97).

Según(López (2010), las isoflavonas pertenecen a la familia de fitoestrógenos más cuantiosa y estudiada. Estos compuestos se pueden encontrar principalmente en derivados de la semilla de soja como la harina, el tofu y el miso. Las isoflavonas más importantes de la soja son la genisteína y la daidzeína; estas originalmente se encuentran como precursoras en forma glicosilada inactiva, y se activan al perder la molécula de glucosa después de la ingestión, y por efecto de la acción enzimática de las bacterias intestinales. (p. 87).

Figura 18. Estructura química de la daidzeína y genisteína



Nota: Branco Flores et al., 2006, pp. 11, 50.

Según Ahsan & Mallick (2017), las isoflavonas de soja son fitoestrógenos que tienen mayor afinidad por los receptores β de estrógeno, por lo que se unen fuertemente a estos receptores y débilmente a los receptores α de estrógeno, ejerciendo la actividad estrogénica o antiestrogénica específica del órgano, al bloquear el receptor de estrógeno y poseer una actividad estrogénica débil. (p. 13).

Las isoflavonas se denominan frecuentemente con propiedades pleiotrópicas; es decir, que poseen muchos modos de acción. Por lo tanto, presentan importantes beneficios con respecto a los síntomas vasomotores, en el seno, el útero, el sistema cardiovascular, los huesos y la cognición, los cuales tienen relevancia para las mujeres que se acercan y experimentan la menopausia. Para obtener los beneficios que estas proporcionan, las mujeres peri y posmenopáusicas pueden consumir las isoflavonas de soja a través de dos fuentes: su dieta por medio de alimentos que contienen soja, leche de soja y alimentos que contienen harina de soja o aceite de soja, y la otra fuente es por medio de suplementos dietéticos de soja. (The North American Menopause Society, 2011, p. 735).

En la siguiente tabla se pueden observar los miligramos de isoflavonas contenidos en algunos de estos alimentos.

Tabla 17. Isoflavonas contenidas en diferentes alimentos

Comida derivada de soja	mg de isoflavonas por cada 100mg de comida
Habas de soja (verde, crudo, edamame)	48.95
Harina de soja	172.55

Aislado de proteína de soja	91.05
Soja (semillas maduras, germinadas, crudas)	34.39
Tofu	18.04
Yogur De Tofu	16.30
Leche de soja	10.73
Salsa de soja	1.18

Nota: The North American Menopause Society, 2011, p. 735.

Las isoflavonas de soja presentan una eficacia moderada para controlar los sofocos. La dosis mínima en la que se ha observado un beneficio significativo es de 50 mg de isoflavonas totales por día, lo que podría considerarse la dosis inicial. Con respecto a los efectos sobre el hueso, los estudios a largo plazo son principalmente negativos, especialmente en vista de los efectos beneficiosos, bien conocidos, de las dosis bajas de estrógeno en el hueso. Sin embargo, existe la posibilidad de que las concentraciones de isoflavonas no fueran lo suficientemente altas como para unirse al receptor de estrógeno alfa e inhibir la resorción ósea. (The North American Menopause Society, 2011, pp. 738, 742-743).

Según Branco Flores et al. (2006), las isoflavonas pueden ser utilizadas por pacientes que presenten síntomas leves a moderados, quieran prevenir las enfermedades cardiovasculares, que tengan algún tipo de contraindicación para tomar los estrógenos, o que simplemente no desean la terapia hormonal sustitutiva. Dado que el inicio de la fitoterapia no requiere de un estudio especial o exhaustivo, en la siguiente tabla se proporcionarán algunas de las dosis recomendadas de isoflavonas, para los síntomas más comunes de la menopausia. (pp. 61-62).

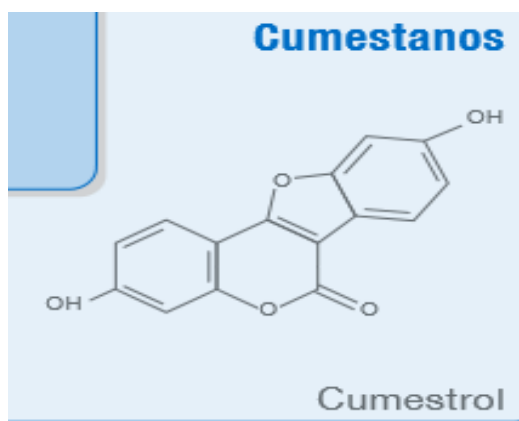
Tabla 18. Dosis recomendadas de isoflavonas

Padecimiento	Dosis recomendada
Síntomas vasomotores	40-80 mg/día
Reducción del colesterol	50 mg/día 25 g proteína de soja
Efecto antioxidante en los lípidos	10 mg/día
Mejora compliance arterial	40-80 mg/día
Hueso	80 mg/día

Nota: Branco Flores et al., 2006, p. 62.

Según Elhelw (2006), menciona con respecto a los cumestanos, provenientes del trébol rojo, en mujeres que recibieron tratamiento activo con 40-82 mg/día de este fitoestrógeno, estos redujeron la frecuencia de los sofocos, sin presentar preocupaciones de seguridad asociadas a su ingesta, ya que la densidad mamaria no se vio afectada negativamente, al igual que el engrosamiento endometrial. (pp. 10-11).

Figura 19. Estructura química del cumestrol



Nota: Branco Flores et al., 2006, p. 11.

Con respecto a los lignanos, que son fitoestrógenos no flavonoides, Velentzis et al. (2009) mencionan que son el principal grupo de fitoestrógenos en las dietas occidentales. Estos se encuentran más ampliamente en los alimentos, en comparación con las isoflavonas, y están presentes en los cereales de granos enteros, verduras, legumbres, frutas, vegetales semillas, té, café y linaza, que son una excelente fuente de estos compuestos. La microflora en el colon convierte los lignanos vegetales en enterolignanos, que son detectables en la sangre y la orina. Sus niveles se han correlacionado con la cantidad de lignanos de plantas ingeridos. (p. 1492).

Se ha demostrado que los lignanos exhiben propiedades anticancerígenas, y se plantea la hipótesis de que la exposición a niveles altos puede estar asociada con una reducción del riesgo de cáncer de mama. La acción protectora de los lignanos vegetales contra el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, pero no en mujeres premenopáusicas, se da, ya que la actividad de lignanos tiene un efecto fisiológico solo a niveles bajos de estradiol. Uno de los mecanismos de

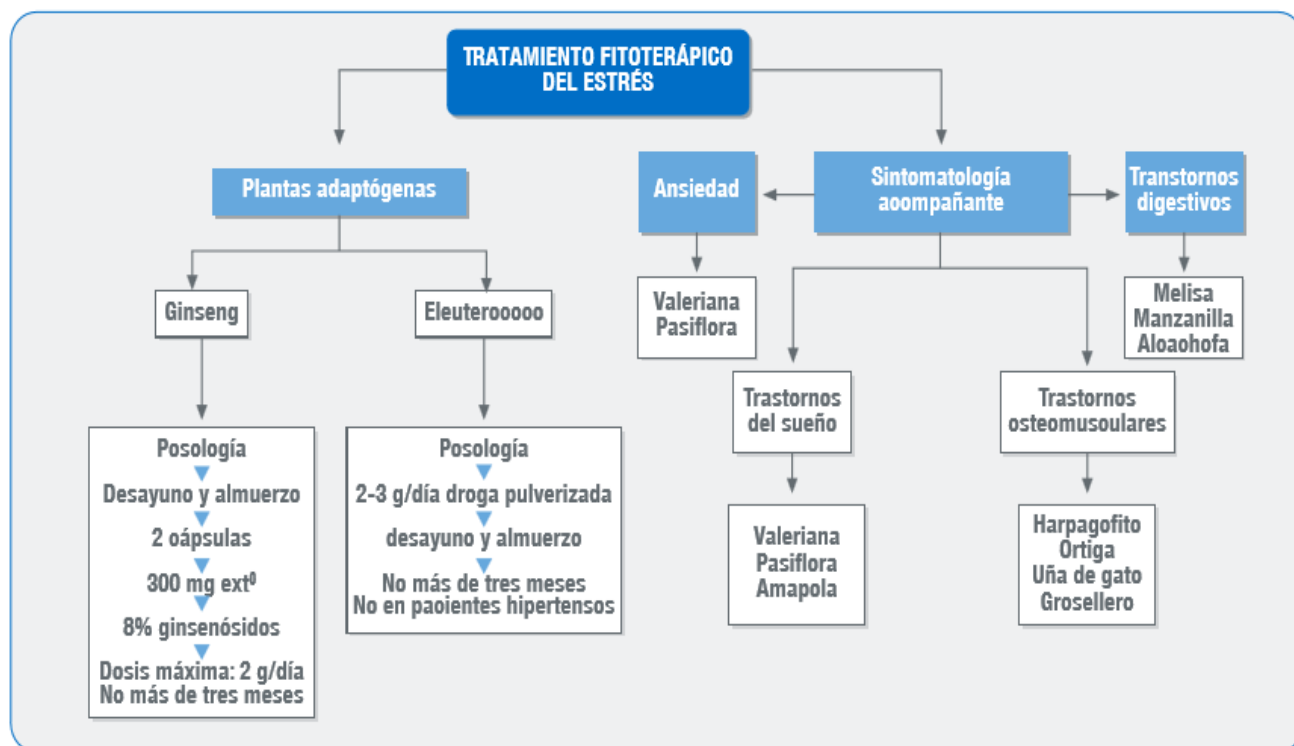
acción puede ser una mayor producción de globulina de unión a hormonas sexuales y a la unión de estradiol libre. (Velentzis et al., 2009, pp.1492, 1495-1496).

La unión del receptor de estrógeno nuclear tipo II y la alteración de la síntesis de estrógenos dentro de las células mamarias y los sitios extragonadales, como el tejido adiposo, son otros mecanismos posibles. Se ha demostrado que la enterolactona disminuye la producción local de estrógenos, mediante la inhibición de la 17-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I y la aromatasa. (Velentzis et al., 2009, pp. 1495-1496). La inhibición de esta última se da precisamente al inhibir la acción de las enzimas del citocromo P450, que convierten los andrógenos en estrógenos. Los niveles elevados de la enzima citocromo P450 están asociados con el cáncer de mama. (Desmawati & Sulastri, 2019, p. 496).

Otros tipos de fitoestrógenos que presentan eficacia para tratar los diferentes síntomas de la menopausia se encuentran en la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), la cual ha demostrado ser eficaz en la depresión leve a moderada, tanto en mujeres peri como premenopáusicas, debido a su efecto de tipo ISRS. También el ginkgo biloba aporta beneficios para el alivio de la ansiedad y la depresión. (Elhelw, 2006, pp. 12-13). Según Branco Flores et al. (2006) para tratar la atrofia vaginal, otro de los síntomas menopáusicos, se pueden utilizar plantas como la brionia para la sequedad vaginal, y la belladona para la vagina dolorosa y muy sensible al tacto. (p. 40).

En las siguientes figuras y tablas se pueden observar los diferentes tratamientos fitoterapéuticos, fuentes a partir de donde se pueden obtener sus propiedades y la posología recomendada, para algunos de los diversos síntomas que presentan las mujeres en la etapa de menopausia.

Figura 20. Fitoterapia para el estrés



Nota: Branco Flores et al., 2006, p. 66.

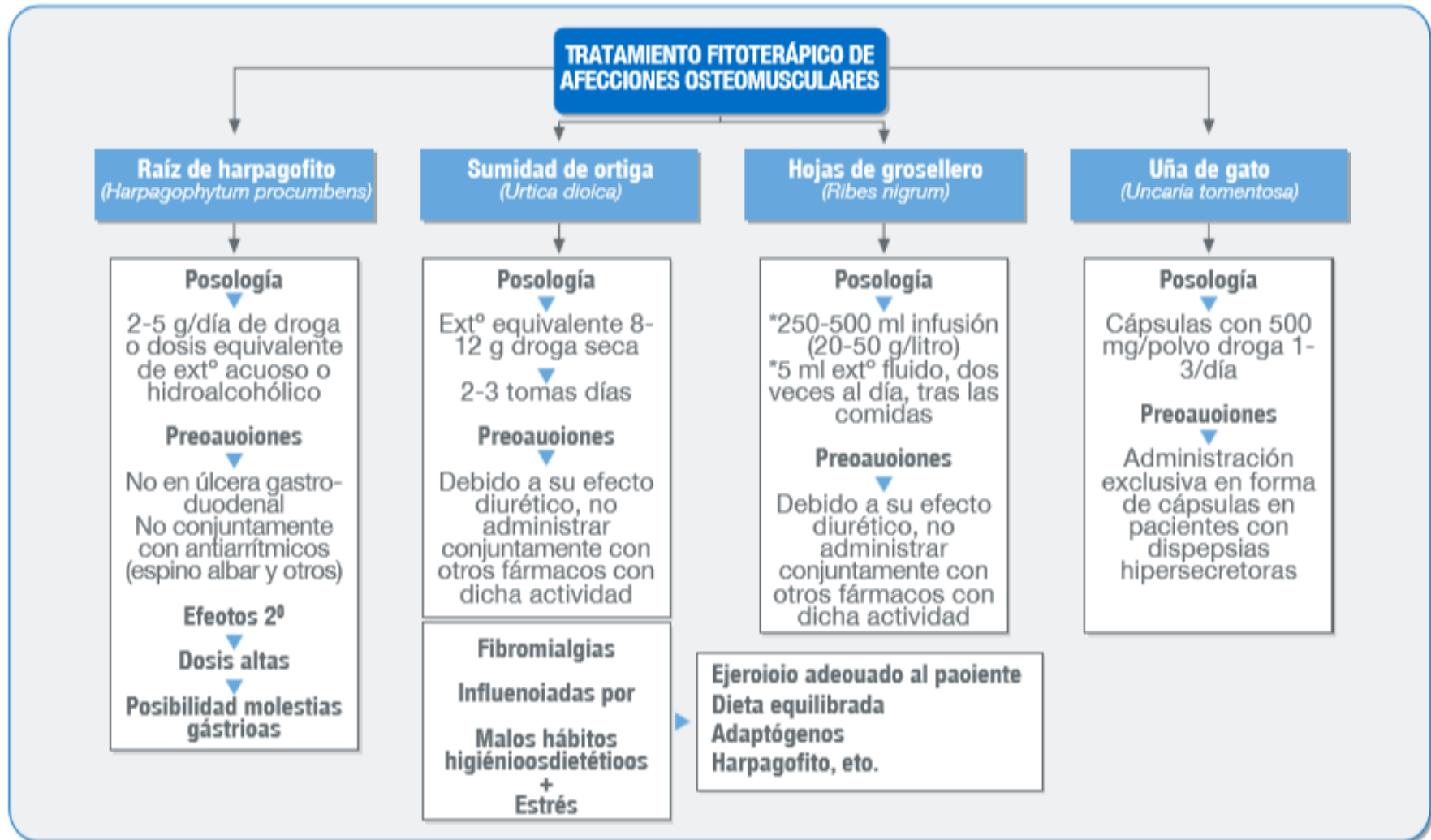
Tabla 19. Fitoterapia para el insomnio

Tipo de insomnio	Preparados	Posología	Precauciones
Insomnio de conciliación	Amapola de California	200-400 mg/día antes de la cena.	No administrar con otros fármacos sedantes, alcohol, antihistamínicos.
	Melisa	Infusión 2-3 gotas.	-
	Valeriana	2-3 gotas, una hora antes de dormir.	No administrar inmediatamente antes de acostarse; puede causar reacciones paradójicas: sueño intranquilo con hipersomnias.
	Amapola de California	200-400 mg/día antes de la cena.	Ídem insomnio conciliación.

Sueño intranquilo y/o con despertares	Melisa	Infusión 2-3 gotas.	-
	Pasiflora	250-1000mg pulverizada, antes de la cena.	En raras ocasiones pueden darse reacciones de hipersensibilidad.
	Valeriana	2-3 gotas, una hora antes de dormir.	Ídem insomnio conciliación.
Despertares nocturnos + palpitaciones	Pasiflora	250-1000mg pulverizada, antes de la cena.	Ídem sueño intranquilo y/o con despertares.
	Valeriana	2-3 gotas, una hora antes de dormir.	Ídem insomnio conciliación.
	+ Espino blanco	Infusión con 1.5-3g.	No asociar con cardiotónicos ni benzodiacepinas.
Despertar precoz	Pasiflora	250-1000mg pulverizada, antes de la cena.	Ídem sueño intranquilo y/o con despertares.
	Valeriana	2-3 gotas, una hora antes de dormir.	Ídem insomnio conciliación.

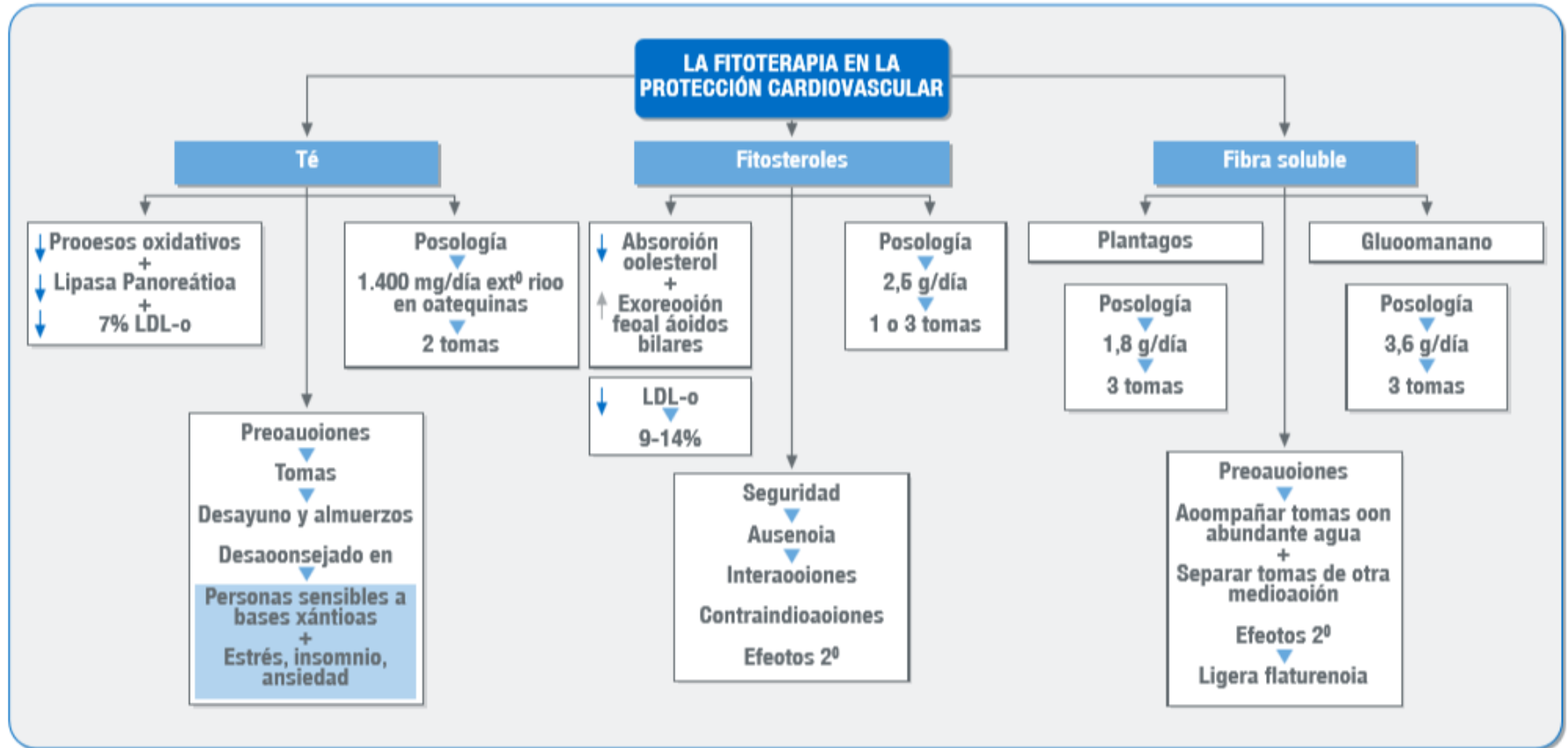
Nota: Branco Flores et al., 2006, p. 66.

Figura 21. Fitoterapia para síntomas osteomusculares



Nota: Branco Flores et al., 2006, p. 68.

Figura 22. Fitoterapia para la protección cardiovascular



Nota: Branco Flores et al., 2006, p. 69.

Mecanismo de acción de los fitoestrógenos

Según Ososki & Kennelly (2003), los fitoestrógenos tiene la capacidad de interactuar con enzimas y receptores, y debido a su estructura estable y de bajo peso molecular, pueden pasar a través de las membranas celulares. Estas interacciones les permiten unirse a los receptores de estrógeno, capaces de inducir productos genéticos específicos que responden a él, interferir con la acción o el metabolismo de las hormonas esteroideas y alterar la estructura del receptor de estrógeno y afectar la transcripción. Es por ello que, para explicar los efectos de los fitoestrógenos sobre la salud de los humanos, se han propuesto mecanismos genómicos y no genómicos. (p. 847).

Algunos mecanismos de acción genómicos incluyen efectos estrogénicos y antiestrogénicos en los receptores de estrógeno (RE), mientras que otros efectos pueden no implicar una interacción directa con los RE. Los efectos no genómicos que no implican los RE incluyen: la inducción de la diferenciación de las células cancerosas, la inhibición de la tirosina quinasa y las actividades de ADN topoisomerasa, la supresión de la angiogénesis y los efectos antioxidantes. Los fitoestrógenos inhiben las enzimas necesarias para las conversiones hormonales, que pueden reducir los cánceres, al disminuir la actividad biológica de las hormonas sexuales en los órganos diana. (Ososki & Kennelly, 2003, p. 847).

La biodisponibilidad de los fitoestrógenos y sus actividades biológicas van a variar dependiendo de factores como la forma de administración, la dosificación, el metabolismo individual y la ingestión de otras sustancias farmacológicas, el tejido diana, la dependencia de la concentración, la presencia o ausencia de estrógenos endógenos y el número y tipo de receptor de estrógeno influyen en sus efectos. Estas variaciones no solo difieren en la actividad biológica de los fitoestrógenos, sino que también se deben a que difieren estructuralmente, ya que provienen de diversas clases químicas, lo que afecta su acción en los tejidos y receptores. (Ososki & Kennelly, 2003, p. 847).

Riesgos y beneficios del tratamiento alternativo

Reddy Pulusputturi & Dayapulae (2011) menciona que el tejido diana, los tipos de receptores de estrógenos y la concentración de estrógenos endógenos son factores que afectan la actividad del

fitoestrógeno a nivel celular. (p. 124). Además, y según Patisaul & Jefferson (2010) la dosis, la composición dietética, los fitoestrógenos administrados y la duración del uso son factores determinantes para emitir un criterio sobre los riesgos y beneficios que presenta esta terapia alternativa. (p. 6).

Según Desmawati & Sulastri (2019), los fitoestrógenos tienen la capacidad de suprimir los síntomas clínicos de la menopausia causados por la disminución en la producción de estrógeno endógeno. La administración de 100 mg de isoflavonas por día en mujeres posmenopáusicas puede reducir los síntomas vasomotores. La ventaja de este fitoestrógeno es que no daña el seno ni el endometrio. Además, los fitoestrógenos tampoco aumentan el riesgo de coagulación en mujeres posmenopáusicas, por lo que esto hace que los fitoestrógenos sean una alternativa segura a la terapia de reemplazo hormonal. (p. 496).

En cuanto a las complicaciones óseas, Reddy Puluputturi & Dayapulae (2011) mencionan que una dieta rica en fitoestrógenos proporciona un aumento en la densidad mineral ósea. Se ha encontrado que en células de osteoblastos hay presencia de receptores de estrógenos beta, lo cual puede explicar el papel protector de los fitoestrógenos en la pérdida ósea. Al mismo tiempo, poseen un efecto conservador sobre la excreción de calcio. Fitoestrógenos como las isoflavonas inhiben las actividades de las células similares a los osteoclastos, al interferir con la actividad de la tirosina quinasa de la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico. (p. 124).

Según Reddy Puluputturi & Dayapulae (2011), estudios in vivo e in vitro indican que la formación de osteoclastos y la reabsorción ósea aumentan debido a la generación de radicales libres; por lo tanto, la acción antioxidante de los fitoestrógenos puede reducir la tasa de pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas. El consumo de fitoestrógenos presenta una mejora en la memoria, la atención y en el rendimiento cognitivo; además, han demostrado ser protectores en la prevención de los cánceres de tiroides, pulmones, estómago, colon y piel. (p. 124).

Según Patisaul & Jefferson (2010), un estudio holandés, que comparó los niveles de isoflavonas en plasma en mujeres con y sin cáncer de mama, encontró que los niveles altos de genisteína en plasma se asociaron con una reducción del 32% en el riesgo de cáncer de mama. También se observó que, para las mujeres asiáticas, el riesgo de desarrollar cáncer de mama disminuye a medida que aumenta la ingesta de soja. Tan solo 10 mg de soja por día fueron suficientes para disminuir el riesgo de cáncer de mama en un 12%. (p. 12).

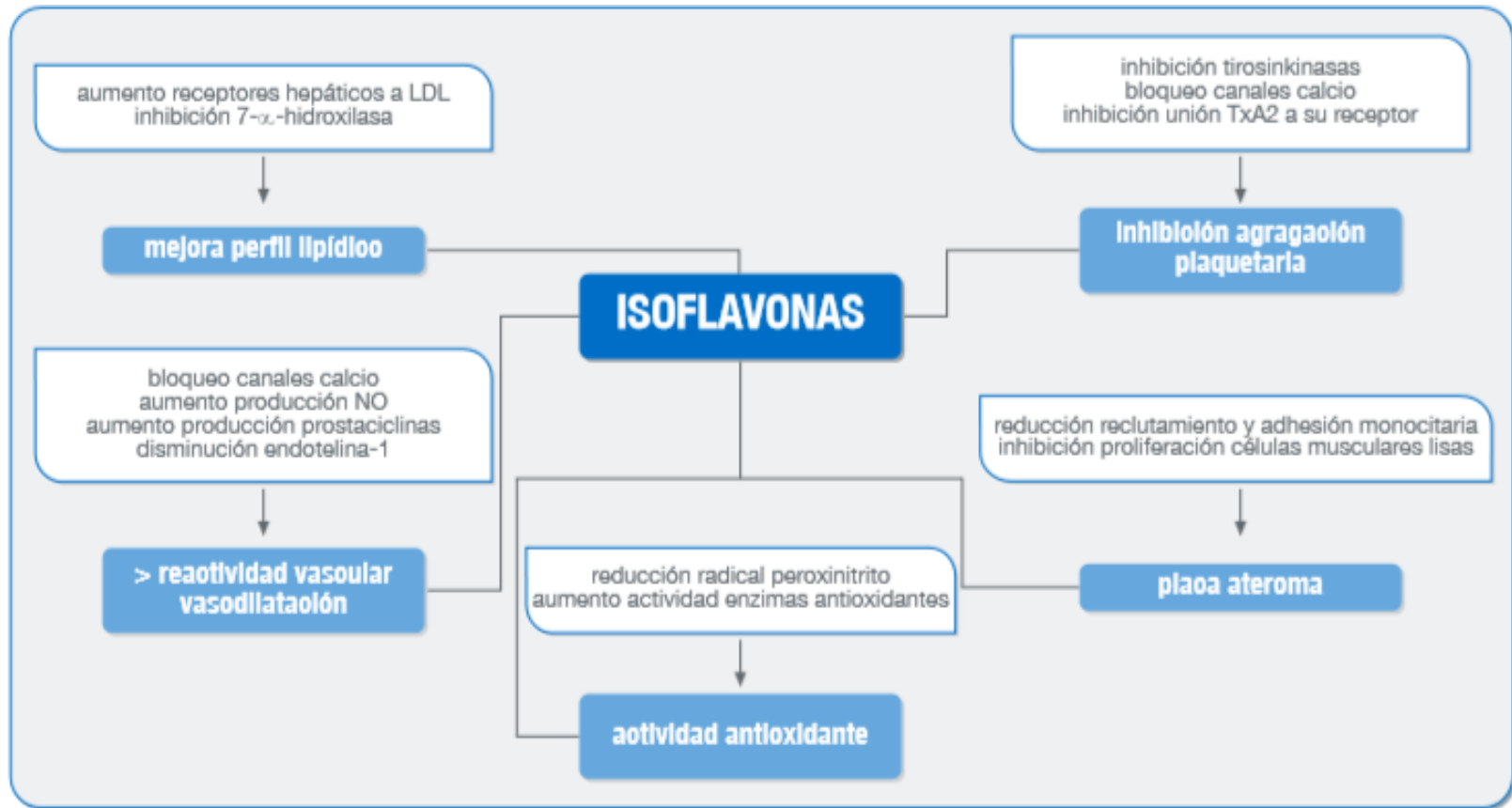
Según Reddy Puluputturi & Dayapulae (2011) las bacterias intestinales se consideran importantes en el metabolismo de los fitoestrógenos, ya que tienen la capacidad de refinar los fitoestrógenos en compuestos de estructura similar al estradiol, que protegen contra el cáncer. Algunos de los mecanismos propuestos, por los cuales los fitoestrógenos pueden inhibir las células cancerosas, son: la inhibición de la topoisomerasa del ADN, la supresión de la angiogénesis, la inducción de la diferenciación en líneas celulares de cáncer y la inducción de la apoptosis. (p. 123).

Como se mencionó anteriormente, los fitoestrógenos actúan como estrógenos débiles, y presentan actividad estrogénica en un ambiente bajo en estrógenos; por lo tanto, se ha postulado que muestran una actividad antiestrogénica en un ambiente de estrógeno alto. Esta explicación sugiere que antes de la menopausia, cuando hay un ambiente con alto contenido de estrógenos, los fitoestrógenos pueden proteger contra el cáncer de mama, ejerciendo un efecto antitumorigénico, en el que, al haber altas concentraciones, inducen un fuerte efecto citotóxico. (Reddy Puluputturi & Dayapulae, 2011, p. 123).

Con respecto a la enfermedad cardiovascular, Reddy Puluputturi & Dayapulae (2011) mencionan que los fitoestrógenos tienen un gran potencial para reducirla, a través de los efectos positivos en el perfil lipídico. También ejercen un papel protector en la aterosclerosis. Esto se debe a que los fitoestrógenos pueden modular el metabolismo de las lipoproteínas, debido a su actividad estrogénica. Algunos de los mecanismos de acción, por los cuales los fitoestrógenos ejercen sus efectos hipocolesterolémicos, incluyen un aumento de la secreción de ácidos biliares, lo que ayuda a la eliminación de lipoproteínas de baja densidad. (pp. 123-124).

También, las propiedades antioxidantes de los fitoestrógenos contribuyen a reducir la oxidación de los lípidos, ya que el LDL muestra una mayor resistencia a la oxidación cuando las isoflavonas se incorporan al colesterol. Esta acción antioxidante se da al mejorar directa o indirectamente las actividades de la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa. Otros mecanismos, por los cuales los fitoestrógenos ejercen efectos cardioprotectores, incluyen la inhibición de la tirosina quinasa y la inhibición de la agregación plaquetaria. (Reddy Puluputturi & Dayapulae, 2011, pp.123-124).

Figura 23. Acción de las isoflavonas sobre la enfermedad cardiovascular



Nota: Branco Flores et al., 2006, p. 25.

En cuanto a los riesgos que presentan los fitoestrógenos, se evidenció que en mujeres que presentaban síntomas como sangrado uterino anormal, patología endometrial y dismenorrea, al reducir y/o suspender la ingesta de fitoestrógenos, los síntomas mejoraron, lo que demuestra que el consumo de altos niveles puede comprometer la salud reproductiva femenina. (Patisaul & Jefferson, 2010, p. 410).

Dado que los fitoestrógenos presentan actividad estrogénica en un ambiente bajo de estrógenos, como es el caso de la posmenopausia, estos más bien pueden estimular el cáncer de mama, ya que, a menor concentración, tienden a estimular la proliferación de dos líneas celulares de cáncer de mama dependientes de ER-alfa. Debido a esto, se han reportado efectos tumorigénicos y antitumorigénicos de los fitoestrógenos. (Reddy Puluputturi & Dayapulae, 2011, p. 123).

Otro de los efectos negativos que presenta el uso de fitoestrógenos es que se pueden presentar molestias gastrointestinales como dolor abdominal, además de mialgia, somnolencia, aumento de la creatinina sérica, fosfatasa alcalina, albúmina sérica, del recuento de leucocitos y lesiones renales significativas. (Berríos, González & Yang, 2017, p. 46).

Características y generalidades de la *Cimicifuga racemosa*

Según Dugbank (2019), la *Cimicifuga racemosa* (cohosh negro o *Actaea racemosa*), es un miembro de la familia del ranúnculo, la cual es una planta perenne nativa de América del Norte. La *Cimicifuga racemosa* tiene una larga historia de uso; los nativos americanos la utilizaron por sus beneficios en el tratamiento del dolor musculoesquelético, fiebre, tos, neumonía, trabajo de parto e irregularidades menstruales; también se dice que los colonos europeos usaban la *Cimicifuga racemosa* como tónico para apoyar la salud reproductiva femenina. (párr. 1).

Con respecto a la composición química, Dejan et al. (2012) mencionan que los principales constituyentes de la *Cimicifuga racemosa* son los glicósidos triterpénicos, los ácidos fenólicos y los alcaloides. Los triterpenos abundantes, como la acteína y la 23-epi-26-desoxiacteína, se utilizan a menudo como marcadores para la estandarización de las preparaciones de *C. racemosa*. Los principales constituyentes fenólicos son los ácidos hidroxicinámicos (ácidos cafeícos, ferúlicos e

isoferúlicos) y los ácidos cimicífugos. Entre los alcaloides importantes se encuentran alcaloides de guanidina como la cimipronidina, ciclocimipronidina y dopargina, así como salsolinol, un miembro del grupo de alcaloides tetrahidroisoquinolina. (pp. 441-442).

Según Borrelli & Ernst (2008), los rizomas de *Cimicifuga racemosa*, como se mencionó anteriormente, se han usado tradicionalmente para una variedad de afecciones femeninas que incluyen dolor durante el parto, cólicos uterinos y dismenorrea. Actualmente, los extractos estandarizados que se obtienen del rizoma de *C. racemosa* se usan principalmente para tratar los sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal y otros síntomas que pueden ocurrir durante la menopausia. (p. 455).

Mecanismo de acción de la *Cimicifuga racemosa*

Actualmente, se desconoce el mecanismo por el cual la *C. racemosa* es capaz de aliviar algunos de los síntomas de la menopausia; sin embargo, se han creado varias hipótesis y se cree que actúan a través de los siguientes mecanismos: como modulador selectivo del receptor de estrógeno, a través de las vías serotoninérgicas, como antioxidante y en las vías inflamatorias. (Dugbank, 2019, párr. 9-10).

Según Ruhlen, Sun & Sauter (2008), el mecanismo por el cual la *C. racemosa* alivia los síntomas no está claro, pero se sugiere un mecanismo estrogénico; sin embargo, estos síntomas también pueden aliviarse mediante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que sugiere que la *C. racemosa* puede funcionar a través de un mecanismo serotoninérgico. Muchos síntomas como los sofocos, cambios de humor, ansiedad e insomnio están mediados por el sistema nervioso central, y pueden aliviarse a través de una variedad de mecanismos. (p. 21).

Quizás la *C. racemosa* pueda actuar a través de múltiples mecanismos dependientes del tejido, incluyendo estrogénico o antiestrogénico, serotoninérgico, inflamatorio o antiinflamatorio, y antioxidante, como anteriormente se mencionaba. (Ruhlen, Sun & Sauter, 2008, p. 21). Según González Guitart (n.d.), su acción antiinflamatoria puede estar mediada por la inhibición de la interleukina-8 y una gran reducción de los niveles de neutrófilos. Su actividad hormonal se ha relacionado más con su acción con los receptores dopaminérgicos que con los receptores de

estrógenos, ya que los primeros actúan a nivel intracerebral, provocando un efecto agonista sobre los receptores serotoninérgicos. (p. 12).

Esta acción explicaría su efecto sobre los sofocos, ya que tanto el receptor de dopamina como el de serotonina se encuentran asociados con el hipotálamo, el cual está involucrado con la termorregulación. Otra acción de la *C. racemosa*, por medio de su triterpeno acteina, es a nivel de los centros vasomotores centrales, produciendo actividad hipotensora. (González Guitart, n.d, p. 12).

Beneficios y riesgos del uso de la *Cimicifuga racemosa*

Entre los beneficios que presenta el uso de *C. racemosa*, Gallego, González, Méndez, Mosquera & Uriarte (2013) mencionan que ayuda en las crisis vasomotoras, como los sofocos y la sudoración nocturna, ya que suprime la secreción de la hormona luteinizante y su afinidad por receptores en el hipotálamo; además, disminuye la intensidad y número de estos síntomas. (p. 62).

Con respecto a la osteoporosis, *C. racemosa* estimula la osteoprotegerina, la cual se encarga de neutralizar la formación y activación de los osteoclastos; asimismo, aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina específica de hueso y la expresión de la osteocalcina, la cual es una proteína producida por los osteoblastos durante la formación ósea. También se menciona que aumenta la formación de hueso, ya que *C. racemosa* podría tener acción agonista del receptor estrogénico en los osteoblastos. (Gallego et al., 2013, p. 62).

En cuanto a su acción en las enfermedades cardiovasculares Gallego et al. (2013) mencionan que en los cambios producidos en el perfil lipídico como parte de la menopausia, el extracto isopropanólico de la *C. racemosa* aumenta las concentraciones de HDL y disminuye las de LDL, sin modificar el colesterol total ni los triglicéridos. Con respecto a los trastornos cardiovasculares, va a producir una vasodilatación periférica y un aumento del flujo sanguíneo periférico sin afectar la presión arterial. Gallego et al., 2013, p. 63).

El extracto isopropanólico de la *C. racemosa* también va a generar beneficios en las alteraciones del estado de ánimo, sueño y la función cognitiva al disminuir la ansiedad, la depresión, los síntomas neurodegenerativos y psicológicos. Del mismo modo, va a ejercer una

acción positiva, al no generar efecto en el grosor del endometrio, evitando, así, sangrados o un posible cáncer. (Gallego et al., 2013, p. 63).

Según Borrelli & Ernst (2008), los efectos adversos producto del consumo de *C. racemosa* son raros, leves y reversibles. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito y diarrea son los efectos más comúnmente registrados; además, podrían presentarse dolores de cabeza, problemas en el peso corporal e ictericia. Sin embargo, se presentan casos atípicos en mujeres que han ingerido altas cantidades, alrededor de 500-1000mg, y que además han combinado la *C. racemosa* con otras hierbas, por lo que han presentado hepatitis aguda. Algunos otros casos aislados han presentado efectos adversos como convulsiones y hepatitis autoinmune; sin embargo, y a pesar de ello, estos efectos no se le atribuyen directamente al uso de *C. racemosa*, ya que en muchos casos las pacientes tomaron otros medicamentos y/o hierbas potencialmente hepatotóxicos. (pp. 455-459).

Según Dugbank (2019), la *C. racemosa* se ha asociado con serios problemas de seguridad. Los resultados de los estudios sugieren que *C. racemosa* posee una actividad central, en lugar de un efecto hormonal. Debido a esto, las directrices del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología sobre el uso de productos botánicos, como la *C. racemosa*, ha determinado que, para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, su uso debe ser durante un máximo de seis meses, especialmente en el tratamiento de los síntomas del sueño, los trastornos del estado de ánimo y los sofocos (párr. 3-4).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presenta el método de investigación para el tema “Análisis de la efectividad de la *Cimicifuga racemosa*, como terapia sustitutiva en el tratamiento de los bochornos y prevención de osteoporosis, en comparación con la terapia hormonal sustitutiva en mujeres en climaterio”; este se realizó por medio de una revisión bibliográfica.

Método

Para esta investigación, se elaboró una revisión bibliográfica de las principales fuentes de información y bases de datos, como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (Binasss), la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas, las bases de datos Elsevier, Pubmed, Scielo, Google Académico, Medline Plus, Intramed, LILACS, EBSCO, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Women’s Health Initiative (WHI), Organización Mundial de la Salud (OMS), Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI), de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, y la página del Ministerio de Salud de Costa Rica. Se tomaron en cuenta los documentos más importantes publicados durante los años comprendidos entre 2002 y 2019, que guardaran relación con el análisis de la efectividad de la *Cimicifuga racemosa* como terapia sustitutiva en la menopausia.

Fueron incluidos aquellos artículos que brindan información sobre efectividad, beneficios, usos, tratamiento y prevención del uso de la *Cimicifuga racemosa* en la menopausia, así mismo, aquellos que brindaran información de la terapia hormonal sustitutiva, para lograr hacer una correcta comparación entre ambos. Se utilizaron los estudios clínicos que abarcaran la población en etapa de menopausia, en la misma línea del tiempo. También se utilizaron ensayos clínicos y estudios que indicaran beneficios al emplear el uso de la *Cimicifuga racemosa* y de la terapia hormonal sustitutiva. Los idiomas de búsqueda de información fueron el inglés y el español, tomando en cuenta que cumplieran con los criterios antes mencionados.

Se excluyeron los artículos que no se encontraban dentro del lapso antes mencionado. Se excluyeron los documentos que no tenían ningún respaldo científico, artículos incompletos o que carecieran de resumen, metodologías y resultados concretos, y artículos que se redactaron en idiomas diferentes al inglés y al español.

Fuentes de información

En este apartado se tomaron en cuenta los siguientes artículos científicos para la realización del análisis de los resultados.

Tabla 20. Fuentes de información.

Año	Autor (es)	Nombre del artículo	País	Descripción
2002	Grady, Deborah Herrington, David Bittner, Vera Blumenthal, Roger Davidson, Michael Hlatky, Mark Hsia, Judith Hulley, Stephen Herd, Alan Khan, Steven Newby, L. Kristin Waters, David Vittinghoff, Eric Wenger, Nanette for the HERS Research Group, for the HERS Research	Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II)	Estados Unidos	Determinar si la reducción del riesgo observada en los últimos años de HERS persistió y resultó en una reducción general del riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular con años adicionales de seguimiento.
2002	Rossouw, JE Anderson, GL Prentice, RL LaCroix, AZ Kooperberg, C Stefanick, ML Jackson, RD Beresford, SA	Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative	Estados Unidos	Se evaluaron los principales beneficios y riesgos para la salud de la preparación hormonal combinada más

	Howard, BV Johnson, KC Kotchen, JM & Ockene, J	Randomized Controlled Trial		utilizada en los Estados Unidos.
2003	Shumaker, Sally A. Legault, Claudine Rapp, Stephen R. Thal, Leon Wallace, Robert B. Ockene, Judith K. Hendrix, Susan L. Jones III, Beverly N. Assaf, Annlouise R. Jackson, Rebecca D, Morley Kotchen, Jane Wassertheil- Smoller & Sylvia Wactawski-Wende, Jean	Estrogen Plus Progesterin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial	Estados Unidos	Evaluar el efecto del estrógeno más progesterina en la incidencia de demencia y deterioro cognitivo leve en comparación con el placebo.
2003	Wuttke, W. Seidlová-Wuttke, D. & Gorkow, C.	The <i>Cimicifuga</i> preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers	Irlanda	Se evaluaron los efectos terapéuticos de la <i>C. racemosa</i> sobre las quejas del climaterio, el metabolismo óseo y el endometrio se compararon con los de los estrógenos conjugados.
2004	Anderson et al;	Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial	Estados Unidos	Se evaluaron los efectos en las tasas de incidencia de la enfermedad principal de la terapia hormonal posmenopáusica más utilizada en los Estados Unidos.
2005	Frei-Kleiner, S. Schaffner, W. Rahlfs, V. W. Bodmer, Ch & Birkhäuser, M.	<i>Cimicifuga</i> <i>racemosa</i> dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-	Irlanda	Se comparó la eficacia y la seguridad de la <i>C.</i> <i>racemosa</i> con placebo en

		blind placebo-controlled clinical trial		mujeres con quejas del climaterio
2006	Seidlová, Dana Wuttke, Wolfgang & Gorkow, Christoph	Effects of black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study	Alemania	Se evaluaron los efectos de la <i>Cimicifuga racemosa</i> sobre los marcadores del metabolismo óseo, y se compararon con los de los estrógenos conjugados.
2006	Wuttke, Wolfgang Raus, Karel & Gorkow, Christoph	Efficacy and tolerability of the Black cohosh (<i>Actaea racemosa</i>) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study	Irlanda	Se evaluó la eficacia y la tolerabilidad la <i>C. racemosa</i> en mujeres posmenopáusicas con síntomas de deficiencia de estrógeno.
2007	Bai, Wenpei Henneicke-von Zepelin, Hans Heinrich Wang, Shuyu Zheng, Shurong Liu, Jianli Zhang, Zhonglan Geng, Li Hu, Lina Chunfeng, Jiao & Liske, Eckehard	Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: A randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone	China	Se investigó el equilibrio eficacia-seguridad de <i>la C. racemosa</i> en comparación con la tibolona en mujeres chinas con afecciones del climaterio
2008	Arriaza, Peso Encarnación	Eficacia de <i>Cimicifuga racemosa</i> para el	España	Se investigó la eficacia de la <i>C. racemosa</i> para

	Arévalo, Páez M. Del Carmen Grandas, Alonso M. Ángeles Olleros & Izard Tomás	tratamiento de la clínica vasomotora y psíquica en pacientes menopáusicas		tratar la clínica climatérica. Material
2009	Geller, Stacie E Shulman, Lee P van Breemen, Richard B Banuvar, Suzanne Zhou, Ying Epstein, Geena Hedayat, Samad Nikolic, Dejan Krause, Elizabeth C Piersen, Colleen E Bolton, Judy L Pauli, Guido Farnsworth & Norman R	Safety and Efficacy of Black Cohosh and Red Clover for the Management of Vasomotor Symptoms: A Randomized Controlled Trial	Estados Unidos	Se evaluó la seguridad y la eficacia de la <i>C. racemosa</i> en comparación con el placebo para el alivio de los síntomas vasomotores menopáusicos.
2009	Nasr, Ahmed & Nafeh, Hanan	Influence of black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i>) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions	Egipto	Se determinó el efecto de la <i>C. racemosa</i> en el alivio de los síntomas vasomotores.
2009	García, Miguel Ángel Pineda, Begoña Hermenegildo, Carlos Tarín, Juan J & Cano, Antonio	Isopropanolic <i>Cimicifuga racemosa</i> is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line.	España	Determinar el efecto de la <i>C. racemosa</i> en los marcadores de reabsorción ósea y de formación ósea, en el tercer mes de terapia.
2011	Firenzuoli, Fabio Gori, Luigi Roberti di Sarsina & Paolo	Black Cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special <i>Cimicifuga racemosa</i> rhizome Herbal Extract and Review of Literature.	Italia	Seguimiento de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Comité de Productos Herbares Medicinales (HMPC) para determinar la

				seguridad del uso de la <i>C. racemosa</i> .
2012	Leach, Matthew J. & Moore, Vivienne	Black cohosh (<i>Cimicifuga</i> spp.) for menopausal symptoms	Australia	Se evaluó la efectividad y la seguridad de la <i>C. racemosa</i> para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.
2013	Yang, Dicheng Li, Jing Yuan, Zhongxiang & Liu, Xu	Effect of Hormone Replacement Therapy on Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	China	Se evaluó el beneficio y el riesgo de la THS en los resultados cardiovasculares.
2013	Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shahnazi M, Nahae J, & Bayatipayan S.	Efficacy of black cohosh (<i>Cimicifuga racemosa</i> L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial.	China	Evaluar la eficacia de la <i>Cimicifuga racemosa</i> en el tratamiento de los síntomas menopáusicos tempranos.
2014	Xi, Sisi Liske, Eckehard Wang, Shuyu Liu, Jianli Zhang, Zhonglan Geng, Li Hu, Lina Jiao, Chunfeng Zheng, Shurong Zepelin, Hans-Heinrich Henneicke-von Bai & Wenpei	Effect of Isopropanolic <i>Cimicifuga racemosa</i> Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms	China	Evaluar el efecto de la <i>Cimicifuga racemosa</i> sobre el tamaño de los fibromas uterinos en comparación con la tibolona.
2015	Tanmahasamut, P. Vichinsartvichai, P.	<i>Cimicifuga racemosa</i> extract for	Tailandia	Evaluar la efectividad 40 mg/

	Rattanachaiyanont, M. Techatraisak, K. Dangrat, C. & Sardod, P.	relieving menopausal symptoms: A randomized controlled trial		día de <i>C. racemosa</i> para aliviar los síntomas menopáusicos de moderados a graves y mejorar la calidad de vida en mujeres tailandesas.
2016	Hamoda, H. Panay, N. Arya, R. & Savvas, M.	The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women	Inglaterra	Se realizaron recomendaciones de la British Menopause Society (BMS) y Women's Health Concern sobre la terapia hormonal sustitutiva.
2017	L. Gao, T. Zhenga, W. Xuea, Y. Wanga, Y. Denga, H. Zuoc & A. Suna	Efficacy and safety evaluation of <i>Cimicifuga foetida</i> extract in menopausal women	China	Se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo con <i>Cimicifuga</i> en mujeres menopáusicas.

Fuente: Elaboración propia

Categorías de análisis

En la presente investigación se exponen las siguientes categorías de análisis:

Categoría 1: Menopausia

La menopausia se caracteriza por el cese permanente de la menstruación después de doce meses, y se da como consecuencia de la pérdida de la actividad ovárica. Este es un periodo que desencadena diversos cambios en la influencia hormonal trayendo, como consecuencia, síntomas vasomotores, tales como oleadas de calor y sudoración nocturna, acompañados de atrofia del tracto genital, enfermedad cardiovascular y osteoporosis. (Ramos Cendales & Díaz Silva, 2011, p. 85).

Categoría 2: Fitoestrógenos (*Cimicifuga racemosa*)

A los fitoestrógenos se les ha dado una definición general, en la cual se refiere a cualquier sustancia o metabolito de la planta que induce respuestas biológicas en los vertebrados, y puede imitar o modular las acciones de los estrógenos endógenos, generalmente mediante la unión a receptores de estrógenos. (Sunita & Pattanayak, 2011, p. 42).

La *Cimicifuga racemosa* (*Actaea racemosa* o cohosh negro), un miembro de la familia del ranúnculo, es una planta perenne que es nativa de América del Norte. Esta planta pretende aliviar algunos de los síntomas vasomotores de la menopausia, incluidos los sofocos y la sudoración nocturna. (Dugbank, 2019).

Categoría 3: Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Según The North American Menopause Society (2017), el término terapia hormonal se usa para abarcar la terapia de estrógeno (ET) y la terapia de progestágeno-estrógeno (EPT) cuando los resultados no son específicos de uno u otro tratamiento, aunque, siempre que sea posible, los diferentes efectos de los agonistas y/o antagonistas de ET, EPT y receptores de estrógeno están incluidos. El uso de la terapia hormonal se considera para poblaciones de mujeres que tienen menopausia, menopausia temprana o insuficiencia ovárica primaria (POI), y para mujeres mayores de 65 años. (p. 729).

Categoría 4: Bochornos

Según Freedman (2014), los bochornos son el síntoma más común del climaterio, y se describen como sensación de calor intenso junto con sudoración, rubor y escalofríos. La sudoración se da generalmente en la cara, el cuello y el pecho. Estos síntomas suelen durar de 1 a 5 minutos, y algunas duran hasta una hora. La duración media de los síntomas es de unos cuatro años; sin embargo, algunos duran hasta 20 años. (p. 115).

Categoría 5: Prevención de Osteoporosis

Según Yedavally-Yellayi, Ho & Patalinghug (2018), la osteoporosis es un trastorno esquelético caracterizado por la reducción de la densidad mineral ósea y la masa, lo que genera una estructura ósea dañada. Esta disminución de la densidad puede ocurrir cuando el cuerpo pierde demasiado hueso, produce muy poco hueso, o ambos. A raíz de ello, se produce una reducción en la resistencia ósea, generando las fracturas. Los factores que contribuyen a la fragilidad esquelética incluyen el envejecimiento, la genética, la nutrición, la deficiencia de vitaminas y minerales, las opciones de estilo de vida, el historial de tabaquismo, la producción hormonal y los medicamentos. (p. 175).

La prevención, en sentido estricto, significa evitar el desarrollo de un estado patológico. En un sentido más amplio, incluye todas las medidas, entre ellas la terapia definitiva, que limitan la progresión de la enfermedad en cualquier etapa de su curso. La prevención primaria es aquella en la que se evita la aparición de la enfermedad, y la secundaria es en la que se intenta detener o retardar la progresión de una enfermedad, o sus secuelas, en cualquier momento después de su inicio. (Starfield, Hyde, Gervas & Heath, 2008, p. 580).

CAPITULO IV: ANALISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se expondrá el análisis de los resultados obtenidos a partir de los artículos encontrados con respecto a los objetivos que se plantearon en esta investigación.

Variable N° 1. Eficacia del uso de la *C. racemosa* vs la THS en el tratamiento de los bochornos

Un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, en grupos paralelos en 122 mujeres menopáusicas con ≥ 3 sofocos al día, tratados durante 12 semanas, se hizo a partir de dos medidas principales de eficacia: la puntuación ponderada semanal de los sofocos y el índice de Kupperman, y las variables de eficacia secundarias, realizado por Frei-Kleiner, Schaffner, Rahlfs, Bodmer & Birkhäuser (2005) en el cual su objetivo era determinar la eficacia del extracto de raíz de *C. racemosa* con placebo en mujeres con afecciones del climaterio. (p. 397).

Se obtuvo como resultado, en los análisis de eficacia primaria, que la puntuación ponderada semanal de los sofocos mostró una disminución casi paralela del 37% en el grupo de *C. racemosa* y del 30% en el grupo de placebo. En cuanto al índice de Kupperman, los resultados fueron similares; se observó una disminución del 26% y del 17%, respectivamente. En el análisis de eficacia realizado por subgrupos, se determinó que pacientes con un índice de Kupperman ≥ 20 , que presentaran síntomas climatéricos de una intensidad moderada, mostraron una superioridad significativa con respecto a este índice (Frei-Kleiner et al., 2005, p. 400), ya que se observó una disminución del 47% en el grupo de pacientes con *C. racemosa*, mientras que la reducción en el grupo de pacientes con placebo fue del 21%.

Las puntuaciones ponderadas semanales de los sofocos disminuyeron en un 53% y un 25% en el grupo activo y placebo, respectivamente. Con respecto a la Escala de Clasificación de Menopausia, el grupo activo mostró nuevamente una superioridad significativa, en comparación con el grupo placebo. Los valores de puntuación disminuyeron en un 48% en el grupo de *C. racemosa* y en un 14% en el grupo de placebo. (Frei-Kleiner et al., 2005, p. 400).

Según los resultados antes mostrados en este ensayo, en los análisis de eficacia tanto primaria como por subgrupos se observó la eficacia de *C. racemosa* sobre el placebo con respecto a los sofocos que presentaban las pacientes. Si bien es cierto que en el análisis primario la diferencia de 7% y de 9% para el índice de Kupperman no fue significativa, los valores obtenidos en la eficacia de los subgrupos, sí representaron una reducción clínicamente relevante, ya que la *Cimicifuga racemosa* fue significativamente superior al placebo, en relación con el índice de Kupperman y la escala de calificación de la menopausia: por lo que se podría interpretar que las pacientes que sufren de síntomas moderados muestran una mejor respuesta terapéutica que los pacientes con síntomas leves.

Otro estudio realizado por Wolfgang Wuttke, Raus & Gorkow (2006), en el cual se evaluó la eficacia de la *C. racemosa* mediante un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con estrógenos conjugados, se llevó a cabo con 62 mujeres que fueron tratadas durante 12 semanas con una dosis diaria de 40 mg de *C. racemosa*, mientras que la dosis de estrógenos conjugados fue de 0,6 mg/día. La escala de calificación de la menopausia evaluó las quejas del climaterio. (p. 83).

En los resultados obtenidos se pudo observar que, después de 4 y 8 semanas, se dio una reducción de los episodios de sudoración diaria en el tratamiento con *C. racemosa*. Sin embargo, fue clara la reducción al final del tratamiento, ya que, al inicio del tratamiento los episodios de acuerdo con la escala de calificación fueron de 5.37 para *C. racemosa* y de 6.14 para los estrógenos conjugados, y para la semana 12, que fue el final, los valores fueron de 0.56 y 2.02 respectivamente. De manera clara se puede observar cómo el uso de la *C. racemosa* disminuyó más (-4.81) en comparación con los estrógenos conjugados (-4.12), lo que porcentualmente representa el 80% y el 55%.

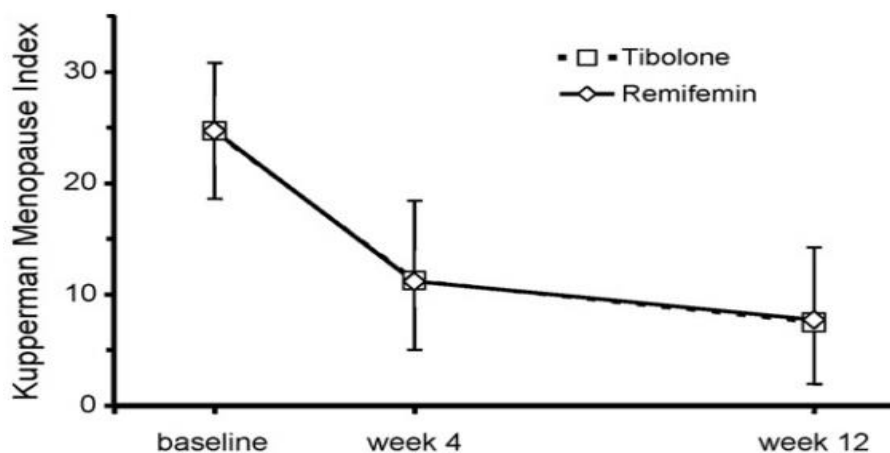
Es sabido que muchas mujeres experimentan síntomas vasomotores como bochornos y sudoraciones en la menopausia; estos síntomas interfieren con su calidad de vida, ya que se pueden dar alteraciones en el estado de ánimo o trastornos del sueño producto de ellos, y claramente esto representa una afectación a la calidad de vida, dado que la gran mayoría de estas mujeres aún se encuentran en edades activas o productivas para la sociedad, por lo que un tratamiento, con la eficacia de disminuir estos síntomas, les permite a estas pacientes mantener la capacidad funcional sin interferencias de tipo fisiológico, y en general una buena calidad de vida.

Por lo tanto, con estos datos se logra reafirmar el hecho de que la *C. racemosa* tiene la misma capacidad y/o aún mayor efecto que los estrógenos conjugados en reducir los sofocos acompañados de episodios de sudoración también; por lo que la mujer que esté presentado este tipo de sintomatología, puede utilizar dosis diarias de 40 mg de *C. racemosa* hasta por doce semanas, y verse beneficiada por los efectos positivos que esta produce.

En un estudio, cuyo objetivo fue investigar la eficacia de *Cimicifuga racemosa* (Remifemin©) en comparación con la tibolona en mujeres chinas con afecciones del climaterio, realizado por Bai et al. (2007), se llevó a cabo, por medio de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado de 3 meses en 5 centros de 3 ciudades en China, incluyó a 244 pacientes menopáusicas de 40 a 60 años de edad y con un índice de Kupperman ≥ 15 , donde 122 participantes fueron asignadas al grupo de *C. racemosa*, ingiriendo 40mg/día y las otras al grupo de tibolona, ingiriendo 2,5 mg/día, ambos por vía oral. (p. 31).

En este se obtuvo como resultados que el índice de Kupperman disminuyó de 24.7 al inicio del estudio a 11.2, y 7.7 después del tratamiento con *C. racemosa*, durante 4 y 12 semanas respectivamente, y a 11.2 y 7.5 después del tratamiento con tibolona, en el mismo periodo de tiempo. (Véase la figura 24). (Bai et al., 2007, p. 35). Por lo tanto, se puede observar que la puntuación total del índice de Kupperman para ambos preparados había disminuido notablemente en cada grupo, y sin diferencias relevantes entre ellos. El mismo resultado cuenta para los ítems individuales del índice de Kupperman como los sofocos y la sudoración profusa.

Figura 24. Resultados basados en el índice de Kupperman



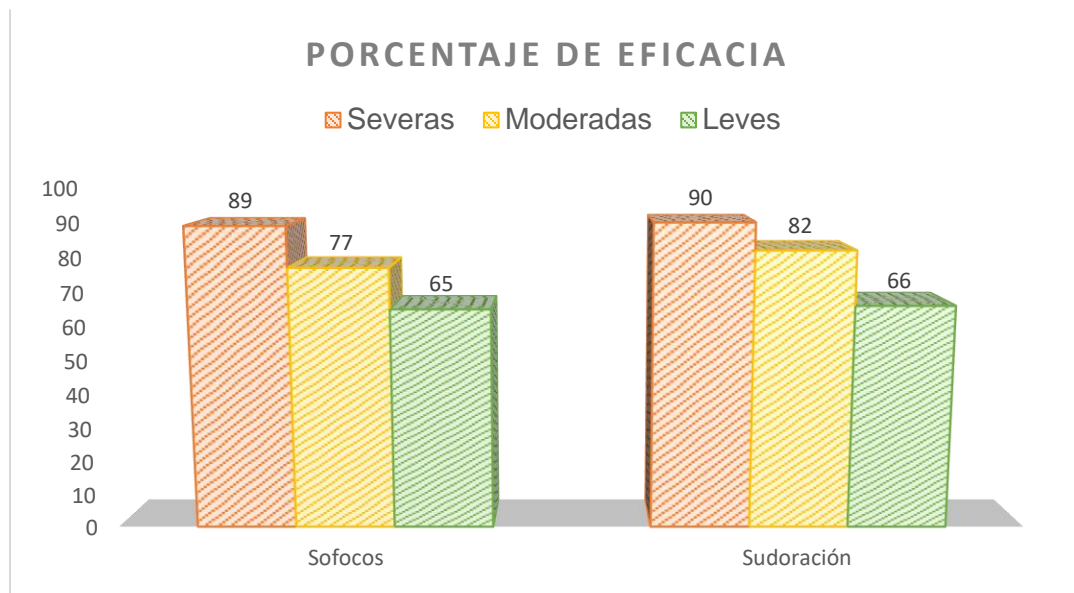
Nota: Bai et al., 2007, p. 35.

De manera que, y de acuerdo con lo descrito anteriormente, queda nuevamente demostrada la eficacia de la *C. racemosa*, pero en este caso se puede observar cómo esta fue un poco superior a la tibolona, fármaco utilizado tradicionalmente para el manejo de la sintomatología climatérica por su acción estrogénica, gestagénica y androgénica mixta; por lo que estos resultados demuestran que 40 mg/día de *C. racemosa* mejoran de forma beneficiosa y efectiva la sintomatología climatérica de moderada a severa, y su efectividad no es inferior a la de tibolona.

De modo que representa un tratamiento alternativo, el cual puede ser utilizado por mujeres que estén sufriendo los síntomas de esta etapa, ya que es sabido que el uso de la THS trae consigo muchos efectos adversos, y muchas veces las pacientes no desean usar este tipo de terapia, perdiendo, así, los posibles beneficios que pudieran adquirir de ella, mientras que la *C. racemosa* representa una opción segura y eficaz para el manejo de esta sintomatología que tanto aqueja a la gran mayoría de mujeres durante la menopausia, y que no deseen o no puedan ser tratadas con la terapia hormonal.

En un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo realizado por Arriaza, Arévalo, Grandas & Olleros (2008), y en el que participaron 483 mujeres posmenopáusicas, todas las pacientes registraron, en un cuestionario al inicio y a los 3 meses de tratamiento, la presencia e intensidad (leve, moderada y severa) de los sofocos. Las pacientes recibieron 40 mg/día de *C. racemosa* durante 12 semanas, y se comparó la evolución de los síntomas antes y después del tratamiento. (p. 20).

Los resultados obtenidos sobre la eficacia del tratamiento con *C. racemosa* fueron considerados como buenos, ya que, de las 483 pacientes con sofocos en promedio, el 77% mejoró y los valores con respecto a la intensidad de los sofocos, el 89, el 77 y el 65% de las pacientes con síntomas severos, moderados y leves, respectivamente, mejoraron. Además de esto, un 79% de las pacientes con crisis de sudoración mejoraron un 90% las severas, las moderadas el 82%, y las leves un 66%. En la siguiente figura se pueden observar estos valores.

Figura 25. Porcentaje de eficacia de la *C. racemosa*

Nota: Modificado de Arriaza et al., 2008, p. 25.

Por lo que se puede observar en este estudio, la eficacia de la *C. racemosa* mostró datos positivos, siendo el mayor de ellos en los síntomas severos de los sofocos y de las crisis de sudoración. Sin embargo, y a pesar de que los datos obtenidos no son negativos, se puede observar una gran diferencia porcentual en cuanto a la sintomatología leve y las otras dos intensidades, por lo que se puede interpretar que tiene un efecto tangible en la mejora de la sintomatología vasomotora, como los bochornos, de moderada a severa especialmente; por lo tanto, su uso se justifica, y se puede decir que les proporciona a las pacientes una mejor calidad de vida con respecto a estos síntomas.

En una revisión de artículos científicos, realizada por Leach & Moore (2012), cuyo objetivo fue evaluar la efectividad clínica de la *Cimicifuga racemosa* para el tratamiento de los síntomas de la menopausia en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, se tomaron en cuenta todos los ensayos controlados aleatorios que comparan las monopreparaciones de *C. racemosa* administradas por vía oral con placebo o medicación activa. (párr. 7, 9).

Entre sus principales resultados se encuentra que identificaron dieciséis ensayos controlados aleatorios, donde reclutaron a un total de 2027 mujeres perimenopáusicas o

posmenopáusicas. Todos los estudios utilizaron monopreparaciones orales de cohosh negro en una dosis diaria promedio de 40 mg, con una duración media de 23 semanas. Las intervenciones de comparación incluyeron placebo y terapia hormonal, para tratar los síntomas vasomotores. (Leach & Moore, 2012, párr. 11).

Leach & Moore (2012) mencionan que no hubo diferencias significativas entre el cohosh negro y el placebo en la frecuencia de los sofocos, y en cuanto a la comparación con la *C. racemosa*, la terapia hormonal redujo significativamente la frecuencia diaria de los sofocos. (párr. 11). Como se observa en los datos, en esta revisión la *C. racemosa* no mostró eficacia, mientras que la THS sí; sin embargo, los autores mencionan que estas comparaciones de la efectividad no fueron concluyentes por diferentes factores como: una heterogeneidad considerable, un número insuficiente de estudios o no fueron estadísticamente significativas. Por lo antes mencionado, es necesario realizar estudios adicionales y de buena calidad, en los que se presenten datos concluyentes para emitir un mejor criterio.

En otro estudio realizado por Mohammad-Alizadeh-Charandabi, Shahnazi, Nahae & Bayatipayan (2013), se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 84 pacientes postmenopáusicas tempranas, con puntajes de la escala climática de Greene (GCS) de 15 a 42. Las participantes se asignaron al azar en grupos de tratamiento, uno con dosis de 6,5 mg de *C. racemosa* diariamente y el otro con placebo. Ellas tomaron una tableta por día durante 8 semanas. Las puntuaciones GCS se registraron al inicio del estudio, y después de 4 y 8 semanas de tratamiento. (p. 2).

Los resultados obtenidos fueron que la puntuación total de GCS en el grupo con *C. racemosa* fue significativamente más baja que en el grupo con placebo, ya que se obtuvo en la semana 4 y 8 una reducción del 51% y 77% en la puntuación total de GCS en el grupo de tratamiento, en comparación con el 27% y el 38% en el grupo de placebo, respectivamente. Se observaron reducciones en la puntuación de los síntomas vasomotores del 61% y el 86% en el grupo con *C. racemosa*, en comparación con el 27% y el 29% en el grupo de placebo. (Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al., 2013, p. 7).

Estos datos representan un beneficio para la mujer, pues es sabido que un alto porcentaje de ellas, mayores de 45 años, presenta sofocos, por lo que su bienestar se puede ver afectado en diferentes ámbitos, como la integridad física, social y emocional, causando así mayores

complicaciones, y claramente una disminución en su calidad de vida. Por lo tanto, de acuerdo con estos datos obtenidos, se puede observar que el consumo diario de *C. racemosa* durante 8 semanas redujo los síntomas vasomotores, apoyado por el hecho de que también redujo la puntuación de la GCS, por lo que se puede determinar que su uso por más tiempo aumenta la eficacia, brindando una clara alternativa farmacológica para el tratamiento de estos síntomas, y todas las dificultades que estos representan.

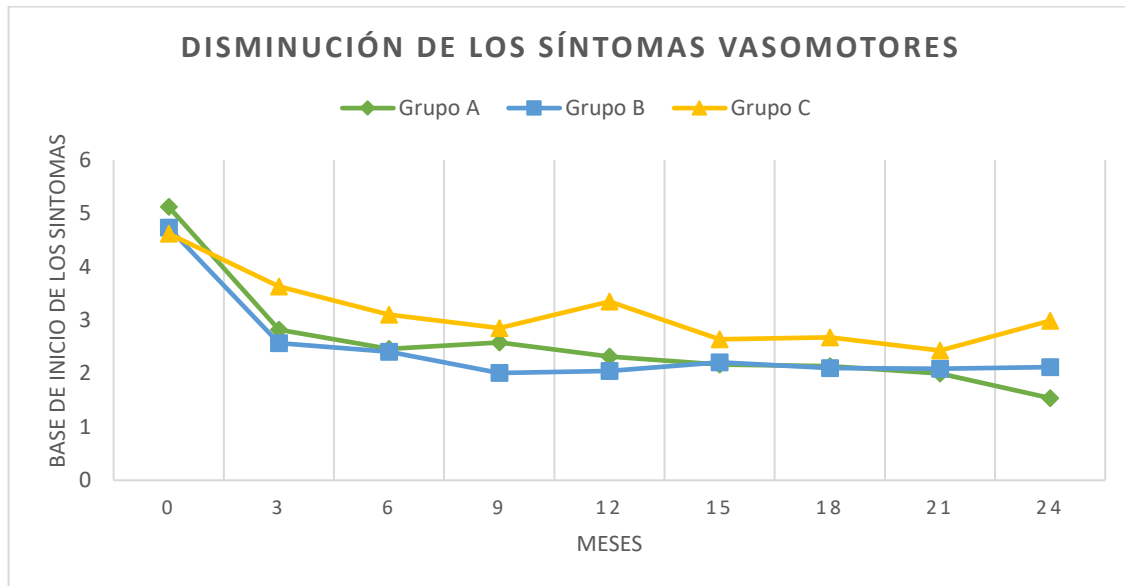
Los autores Gao et al. (2017) realizaron un estudio, el cual tenía como objetivo evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo (2 años) con extracto de *Cimicifuga* en mujeres menopáusicas. La metodología fue realizada por medio de un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado. Un total de 96 mujeres posmenopáusicas tempranas se asignaron al azar a tres grupos: el grupo A recibió 1 mg de valerato de estradiol diario más 4 mg de acetato de medroxiprogesterona, el grupo B recibió 1 mg de valerato de estradiol diariamente más 100 mg de progesterona micronizada; estos dos grupos recibieron la terapia oralmente durante los últimos 12 días de cada ciclo de 30 días, y el grupo C recibió 100 mg de extracto de *Cimicifuga* diariamente. Los síntomas fueron evaluados mediante un índice modificado de Kupperman. (pp. 1-2).

Los resultados obtenidos al finalizar el estudio fueron que, del total de participantes que iniciaron, 81 pacientes completaron el tratamiento y la visita de seguimiento. Las puntuaciones modificadas del índice de Kupperman disminuyeron después de 3 meses en todos los grupos. (Gao et al., 2017, p. 1). A partir de la siguiente tabla y del gráfico se analizarán estos resultados.

Tabla 21. Disminución de los síntomas vasomotores, grupo vs. tiempo

Grupo	Meses								
	Base	3	6	9	12	15	18	21	24
A	5.12	2.82	2.46	2.58	2.32	2.17	2.14	2.00	1.54
B	4.73	2.57	2.41	2.01	2.05	2.21	2.10	2.09	2.12
C	4.62	3.63	3.10	2.85	3.35	2.64	2.68	2.43	2.99
Grupo A: 1 mg de valerato de estradiol + 4 mg de acetato de medroxiprogesterona Grupo B: 1 mg de valerato de estradiol + 100 mg de progesterona micronizada Grupo C: 100 mg de extracto de <i>Cimicifuga</i>									

Nota: Modificado de Gao et al., 2017, p. 1

Figura 26. Disminución de los síntomas vasomotores según el grupo

Grupo A: 1 mg de valerato de estradiol + 4 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Grupo B: 1 mg de valerato de estradiol + 100 mg de progesterona micronizada.

Grupo C: 100 mg de extracto de *Cimicifuga*.

Nota: Modificado de Gao et al., 2017, p. 1.

Como se puede apreciar, las puntuaciones de los tres grupos disminuyeron; sin embargo, el tratamiento utilizado por los grupos A y B no representa cambios significativos, mientras que en el grupo C sí se puede observar un cambio más marcado de los otros dos, especialmente a los tres meses, donde disminuyó 0.99 a partir de la medición base. Si bien es cierto este valor no se mantuvo durante todo el periodo de estudio, se puede observar que los efectos a través del tiempo fueron duraderos. A pesar de que la disminución de los síntomas vasomotores fue más rápida en el grupo C, no se puede menospreciar la acción del tratamiento en los otros grupos de estudio, ya que en los tres se logró determinar su eficacia.

Estos datos muestran la eficacia tanto de la THS como de la *Cimicifuga*, por lo que el uso de esta última para los síntomas vasomotores, como los bochornos en las mujeres en climaterio, puede ser utilizada, a sabiendas de que sus efectos benéficos se van a percibir a partir de los tres meses, y con la continuidad de su uso, obtener alivio por largo plazo.

A modo de resumen, en la tabla 22 se pueden observar los estudios analizados para esta variable, en la cual, de los 7 estudios utilizados, en 6 de ellos el uso de la *C. racemosa* para la sintomatología climatérica especialmente los vasomotores, como los bochornos y las sudoraciones, quedó demostrado que esta es eficaz para el tratamiento de estos síntomas. En 5 de estos estudios su eficacia fue comparada con diferentes tratamientos hormonales, utilizados tradicionalmente para el manejo de estos síntomas, y de tal comparación se demostró eficacia. Cabe mencionar que la THS, terapia tradicionalmente utilizada, también mostró efectividad. En los otros dos estudios (1.1 y 5.1) el estudio no fue comparativo con la THS; sin embargo, en el 1.1 se demostró también la eficacia del uso de la *C. racemosa*, y en el estudio 5.1 no lo fue, lo cual no representa un dato significativo frente a los otros resultados obtenidos.

Estos datos son relevantes, ya que, si bien es cierto que los síntomas vasomotores y, en general, aquellos que aquejan a la mujer en la etapa de la menopausia, han sido tratados con la THS por su eficacia, con este análisis queda en evidencia que no es el único tratamiento eficaz, sino que más bien el uso de la *C. racemosa* representa una terapia alternativa efectiva para el alivio de estos síntomas, y como se analizó en esta variable, representa grandes beneficios en el manejo de los bochornos y las sudoraciones, causados por la disminución de estrógenos que predomina en esta etapa. Como se ha venido mencionando, la mejoría de estos síntomas es equivalente a una mejor calidad de vida, lo que le permite a la mujer enfrentar el día a día, sin dificultades referentes a la etapa natural de la vida por la que atraviesa.

En consecuencia, el análisis de estos estudios y los datos obtenidos justifican el uso de la *C. racemosa*, confirmando, así, la eficacia de este producto. Ante esto, se puede decir que la *C. racemosa* puede ser utilizada como tratamiento para este tipo de sintomatología por las mujeres que no puedan o simplemente no deseen utilizar la THS.

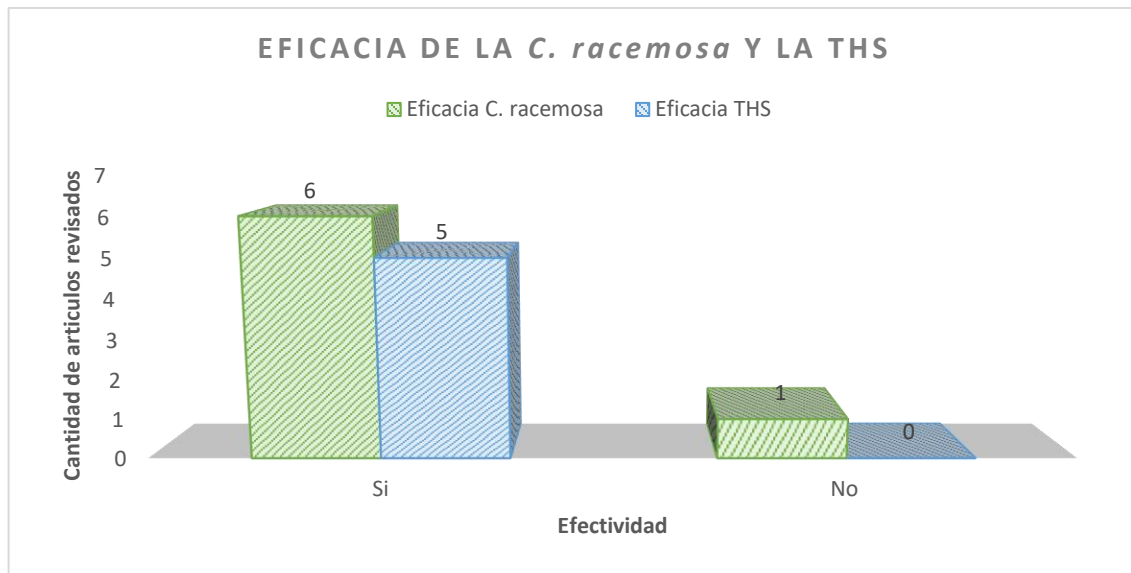
Tabla 22. Eficacia de *C. racemosa* y THS

N° Artículo	Autor	Eficacia <i>C. racemosa</i>		Eficacia THS	
		Sí	No	Sí	No
1.1	(Frei-Kleiner et al., 2005).	✓			
2.1	(Wolfgang Wuttke et al., 2006).	✓		✓	

3.1	(Bai et al., 2007).	✓		✓	
4.1	(Arriaza et al., 2008).	✓		✓	
5.1	(Leach & Moore, 2012).		x	✓	
6.1	(Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al., 2013).	✓		—	—
7.1	(Gao et al., 2017).	✓		✓	

Nota: Elaboración propia.

Figura 27. Eficacia de la *C. racemosa* y la THS de acuerdo con los artículos consultados



Nota: Elaboración propia.

Variable N° 2. Eficacia del uso de la *C. racemosa* vs. la THS en la prevención de la osteoporosis

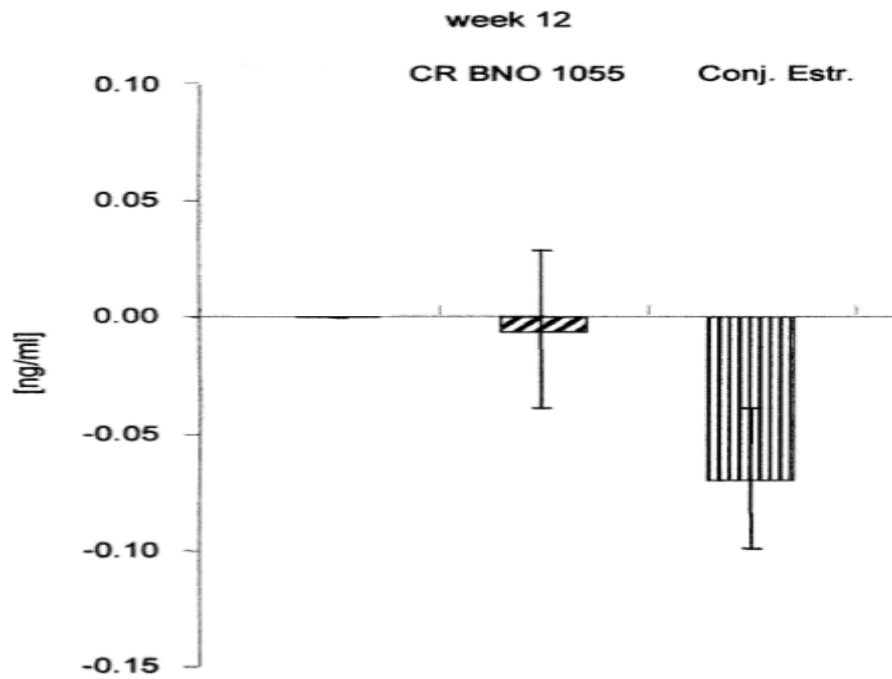
En un estudio realizado por W. Wuttke, Seidlová-Wuttke & Gorkow (2003), se evaluaron los efectos terapéuticos de la *C. racemosa* (CR BNO 1055) en el metabolismo óseo, en una comparación con los estrógenos conjugados. Esto se llevó a cabo por medio de un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, donde se incluyeron 62 mujeres posmenopáusicas y se trataron con *C. racemosa*, con una dosis diaria de 40 mg y 0,6 mg de estrógenos conjugados durante 3

meses. Los niveles de los marcadores de degradación ósea se determinaron mediante el sistema ELECSYS, mientras que los marcadores de formación ósea se determinaron mediante la fosfatasa alcalina específica del hueso, todo esto mediante un ensayo enzimático. (p. 67).

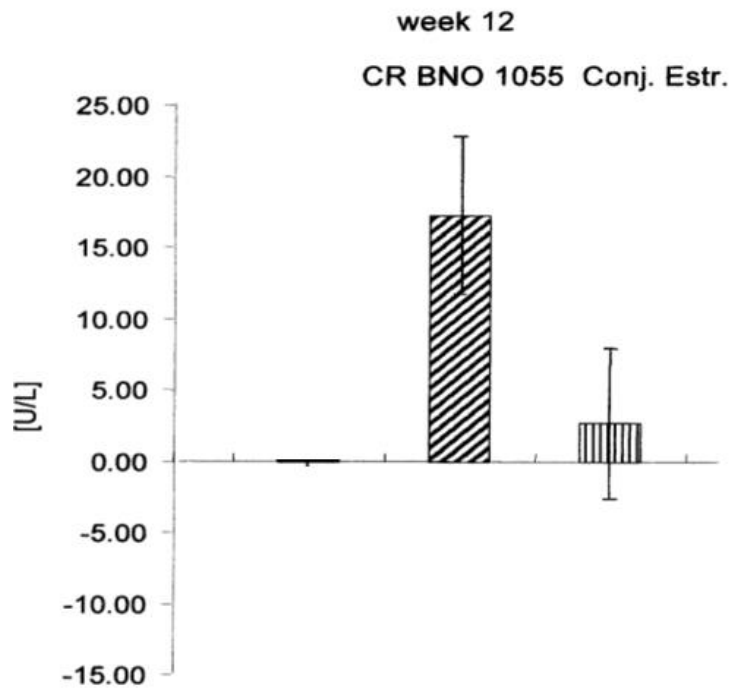
De acuerdo con los datos proporcionados en este estudio, en la semana 12 de tratamiento, los marcadores de degradación ósea disminuyeron con el uso de *C. racemosa* y de los estrógenos conjugados. Si bien es cierto, la *C. racemosa* no disminuyó en la misma proporción que los estrógenos, no se puede negar el efecto positivo que esto representa, pues lo que indica es una disminución en la actividad de los osteoclastos, que, se recuerda, son los causantes de la degradación ósea, mientras que los marcadores de formación ósea aumentaron significativamente con el uso de *C. racemosa*, en tanto que con los estrógenos conjugados permaneció sin cambios. Estos datos se pueden apreciar en las figuras 28 y 29.

Esto representa datos positivos, ya que es sabido que el tratamiento de la osteoporosis representa una significativa carga económica para los sistemas de salud de cada país, siendo así que en Costa Rica se estima que, en las mujeres posmenopáusicas, aproximadamente un 22% padece osteoporosis. Por lo tanto, tener una opción alternativa como la *C. racemosa* para aquellas pacientes en esta etapa que no deseen o no puedan utilizar la THS, representa algo positivo, ya que se podrán ver beneficiadas, por las propiedades protectoras antes descritas que ofrece la *C. racemosa*.

Con base en lo anteriormente descrito, se hace evidente la efectividad de la *C. racemosa* al provocar un aumento de la actividad de las células de osteoblastos, que son responsables de la formación ósea y una disminución de los osteoclastos, causantes de la osteoporosis. Dado esto, se puede decir, entonces, que el uso de 40mg/día de *C. racemosa* durante tres meses proporciona a la mujer menopáusica un tipo de protección ósea ante la osteoporosis, gracias al efecto producido en los osteoblastos.

Figura 28. Reducción de los marcadores de degradación ósea

Nota: Modificado de W. Wuttke et al., 2003, p. 74.

Figura 29. Aumento de los marcadores de formación ósea

Nota: Modificado de W. Wuttke et al., 2003, p. 74.

En el estudio doble ciego, controlado con placebo y con control de estrógenos conjugados, realizado por Seidlová, Wuttke & Gorkow (2006), en el cual se compararon los efectos de la *C. racemosa* (CR BNO 1055) y los estrógenos conjugados sobre los marcadores del metabolismo óseo, hecho con 62 mujeres, a quienes se les administraron 40mg/día de *C. racemosa* o 0.6mg/día de estrógenos conjugados, los marcadores de recambio óseo se determinaron a partir de muestras de sangre. (p. 185).

De acuerdo con los resultados obtenidos, la *C. racemosa* y los estrógenos conjugados presentaron eficacia en cuanto a la prevención de la osteoporosis. Se observó que la degradación ósea no aumentó con el uso de la *Cimicifuga*, y con el uso de los estrógenos conjugados más bien disminuyó después de 4 y 12 semanas de tratamiento; además, también se pudo elucidar que las concentraciones de fosfatasa alcalina específica para el hueso, que es un marcador metabólico para la formación de hueso, aumentaron significativamente después de 4 semanas de tratamiento con estrógenos conjugados, en comparación con el placebo, pero este efecto se notó después de 8 y 12 semanas, mientras que el mismo efecto con la *C. racemosa* se notó después de 12.

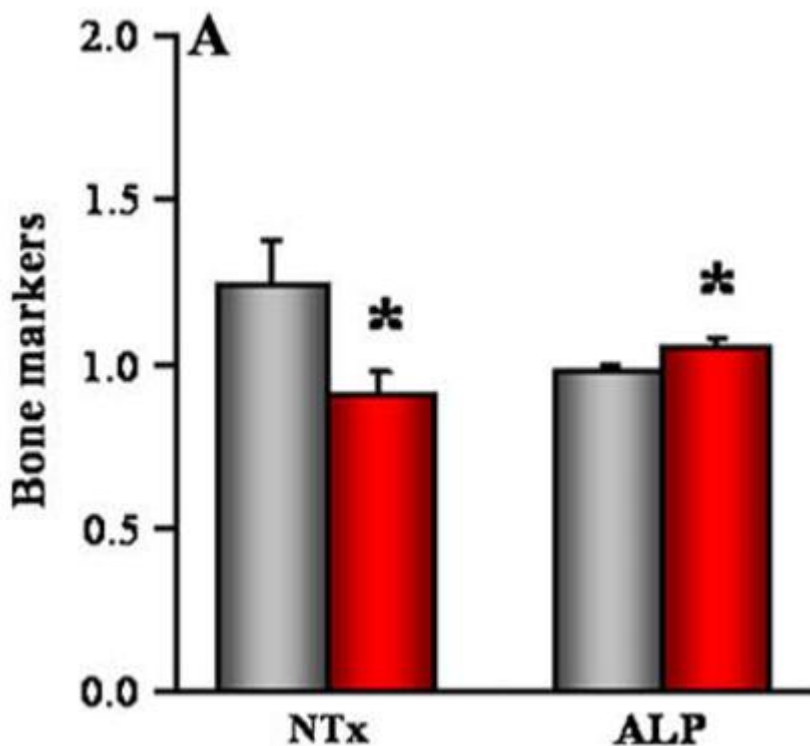
Estos datos representan un beneficio para la salud ósea de la mujer en etapa de menopausia, en la cual puede obtener estos efectos a partir de dos terapias diferentes. Si bien es cierto, el efecto de la THS en este estudio es mejor que el de la *C. racemosa*, dado que disminuye la degradación ósea, causante de la pérdida de hueso y probables fracturas, no se puede obviar el hecho de que la *Cimicifuga* también presenta su aporte al aumentar la formación ósea, al igual que lo hacen los estrógenos; la diferencia está en los intervalos de tiempo en que esto sucede. Sin embargo, ambas terapias son una opción eficaz para la prevención de la osteoporosis, y está a decisión de la paciente y su médico cuál terapia es más conveniente para su sintomatología.

Los autores García, Pineda, Hermenegildo, Tarín & Cano (2009) realizaron un ensayo prospectivo de 3 meses en un grupo de mujeres con menopausia quirúrgica o natural; 45 mujeres fueron tratadas con 40 mg/día de *C. racemosa*, y 37 mujeres participaron como controles no tratados. El objetivo de este estudio fue el de verificar si las mujeres que tomaron *C. racemosa* mostraron algún cambio en un panel de marcadores bioquímicos óseos. (p. 1347).

Los resultados de este estudio determinaron que las mujeres tratadas con *C. racemosa* mostraron diferencias significativas para el indicador de reabsorción ósea (NTx), ya que este disminuyó, mientras que el indicador de formación ósea (ALP) aumentó (véase la fig. 30). Estos

cambios en los huesos representan un doble efecto protector, lo cual es un dato evidente de efectividad contra el aumento de la pérdida ósea, que se produce después de la menopausia.

Figura 30. Efectos de la *Cimicifuga racemosa* sobre el hueso



Nota: Modificado de García et al., 2009, p. 1349.

Estos datos representan una connotación positiva para la mujer, especialmente para aquella que no desea o no puede utilizar la THS, pero quiere una opción efectiva que le pueda proporcionar prevención ante la osteoporosis. Se recuerda que esta enfermedad tiene una alta incidencia en las mujeres mayores de 50 años. debido a la deficiencia de estrógenos, la cual es la causa principal de padecer esta enfermedad, generando un riesgo de fracturas hasta del 40%. Por lo tanto, estos datos son alentadores para utilizar dosis de 40mg/día de *C. racemosa* para la prevención de esta enfermedad.

Los autores Hamoda, Panay, Arya & Savvas (2016), en su estudio “Recomendaciones de la British Menopause Society & Women’s Health Concern 2016 sobre la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas”, hacen referencia al hecho de que la THS es eficaz para preservar la densidad ósea y prevenir la osteoporosis, tanto en la columna vertebral como en la cadera, además de reducir el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis, dado que esta produce un efecto de preservación de los huesos, incluso con dosis bajas de reemplazo de estrógeno.

Dadas las deficiencias estrogénicas durante la menopausia, la TRH es considerada como tratamiento de primera línea, especialmente en aquellas mujeres con insuficiencia ovárica prematura y mujeres menopáusicas menores de 60 años, ya que proporciona prevención temprana ante la osteoporosis. Sin embargo, no se recomienda iniciar la TRH después de los 60 años, con el único propósito de prevenir las fracturas osteoporóticas.

Analizados estos datos, es evidente que la THS es efectiva para la prevención de la osteoporosis, sin embargo, está mediada por la dosis y la duración del tratamiento, ya que la preservación ósea que esta proporciona disminuye después de la interrupción del tratamiento, pero, a pesar de esto, su uso por varios años durante la etapa de menopausia puede proporcionar un efecto protector a largo plazo muchos años después de suspender la terapia hormonal. Esto representa para la salud de la mujer un beneficio con respecto a esta enfermedad, al saber que inclusive con dosis muy bajas de THS estaría brindándoles a los huesos la prevención necesaria para evitar fracturas, que a la larga pueden comprometer su movilidad y calidad de vida.

Como se ha podido ver, tanto la *C. racemosa* como la THS representan una opción viable y eficaz para prevenir la osteoporosis durante la menopausia, ya que, como se puede observar en la tabla 23 de los estudios analizados, todos demostraron su eficacia. Esto es algo de gran importancia, ya que le brinda a la paciente una alternativa adicional al uso de la terapia hormonal. Si bien es cierto, la THS presenta sus efectos benéficos en un menor tiempo, los efectos de la *C. racemosa* no se pueden despreciar, ya que igualmente es eficaz. Es importante que la paciente tenga otra opción a la THS, dado que muchas veces, por el temor de los efectos adversos que esta pueda causar, no utiliza ningún tipo de tratamiento, perdiendo así la protección necesaria en esta etapa de deficiencia estrogénica, que, según se recuerda, es el principal factor en la patogénesis de la osteoporosis posmenopáusica.

Por lo tanto, la prevención de fracturas generadas por la osteoporosis es una de las prioridades en la salud de la mujer. En consecuencia, el uso de 40mg/ día de *C. racemosa* representa una alternativa eficaz para este fin.

Tabla 23. Eficacia de *C. racemosa* vs. THS en la osteoporosis

Autor	Eficacia <i>C. racemosa</i>		Autor	Eficacia THS	
	Sí	No		Sí	No
(W. Wuttke et al., 2003)	✓		(W. Wuttke et al., 2003).	✓	
(Seidlová, Wuttke & Gorkow, 2006).	✓		(Seidlová, Wuttke & Gorkow, 2006).	✓	
(García et al., 2009).	✓		(Hamoda et al., 2016).	✓	

Nota: Elaboración propia.

Variable N° 3. Seguridad de la *C. racemosa* vs. la THS

Antes de iniciar el análisis de esta variable con los artículos más recientes, es importante hacer referencia al estudio de Reemplazo de Corazón y Estrógeno/progestina (HERS II), y a una serie de investigaciones realizadas por la iniciativa de salud de la mujer (WHI), del cual se hará referencia a tres artículos, ya que existe un antes y un después con respecto a la aceptación de la terapia hormonal sustitutiva, dados los datos obtenidos referentes a la seguridad en las mujeres menopaúsicas.

El estudio HERS II, realizado por Grady et al. (2002), tenía la finalidad de determinar si la reducción del riesgo observada en el estudios HERS persistió o reducía el riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular con años adicionales de seguimiento. Este fue realizado por medio de un ensayo aleatorizado, ciego, controlado con placebo de 4,1 años de duración (HERS) y posterior seguimiento no cegado de 2,7 años (HERS II), en los Estados Unidos, con un total de 2763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria, donde a 1380 de ellas se les administraron 0,625

mg/día de estrógenos conjugados, y 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona y placebo a las 1383 pacientes restantes. (p. 49).

El resultado primario fue infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad coronaria, mientras que los eventos cardiovasculares secundarios fueron revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia ventricular no fatal, muerte súbita, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio y enfermedad arterial periférica, ya que no hubo disminuciones significativas entre las que utilizaron THS y placebo, sino que más bien persistieron. Los autores concluyeron que, después de 6,8 años, la terapia hormonal no redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres con enfermedad cardiovascular y que la THS no debía usarse para reducir este tipo de riesgos. (Grady et al., 2002, p. 49).

El primero de los artículos de WHI, al que se hará referencia, fue realizado por Rossouw et al. (2002), y en el cual el objetivo era evaluar los principales beneficios y riesgos para la salud de la mujer, por el uso de la preparación hormonal combinada más utilizada en los Estados Unidos. Este se llevó a cabo por medio de un ensayo aleatorizado de prevención primaria controlada con una duración planificada de 8,5 años, en el que se reclutaron 16608 mujeres posmenopáusicas de 50-79 años con un útero intacto. 8506 participantes recibieron estrógenos equinos conjugados, 0.625 mg/día, más acetato de medroxiprogesterona, 2.5 mg/día, en 1 tableta, y 8102 recibieron placebo. (p. 321).

Los principales resultados en este estudio fueron enfermedades coronarias con 286 casos, cáncer de mama con 290 casos, accidente cerebrovascular con 212 casos, embolia pulmonar con 101 casos, cáncer colorrectal con 112 casos, cáncer de endometrio con 47 casos, fractura de cadera con 106 casos y muerte por otras causas, con 331 casos. Los riesgos excesivos absolutos al año por cada 10 000 personas atribuibles al estrógeno más progestina fueron 7 eventos más de cáncer de endometrio, 8 accidentes cerebrovasculares más, 8 embolias pulmonares más y 8 cánceres de mama más invasivos, mientras que las reducciones de riesgo absolutas por cada 10 000 personas al año fueron 6 cánceres colorrectales y 5 fracturas de cadera menos.

Estos datos representaron un seguimiento de 5.2 años, ya que el ensayo se detuvo por la falta de seguridad, dado que la estadística de prueba para el cáncer de mama invasivo excedió el límite de detención para este efecto adverso, y las estadísticas apoyaron el hecho de que los riesgos

excedían los beneficios. Claramente, se puede apreciar, con estos datos, que los riesgos generales para la salud superaron los beneficios de la THS, y más bien representaron un atentado a la seguridad de la salud de la mujer, especialmente para aquellas con un útero intacto. Por lo tanto, la WHI dio como recomendación que este régimen no debía iniciarse o continuarse para la prevención primaria de la enfermedad coronaria.

En otro de estos estudios de WHI, hecho por Shumaker et al. (2003), se evaluó el uso de estrógenos más progestina y la incidencia de demencia y deterioro cognitivo leve en mujeres posmenopáusicas; este se realizó por medio de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 4532 mujeres posmenopáusicas sin demencia probable, de 65 años o más. Las participantes recibieron 1 tableta diaria de 0,625 mg de estrógeno equino conjugado más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona o un placebo. (p. 2651).

Los resultados demuestran que la THS, especialmente con estrógeno más progestina, aumenta el riesgo de demencia en las mujeres mayores, dado que, en total, 61 participantes fueron diagnosticadas con demencia probable en el grupo de estrógeno más progestina y 21 en el grupo de placebo. Además, esta terapia no protegió contra el deterioro cognitivo leve. Por lo tanto, no debe prescribirse con la expectativa de que mejorará el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas. Estos datos revelan la inseguridad que la THS produce, aunado al hecho de que estos efectos persistieron a lo largo de 5 años de seguimiento, por lo que se mantuvo el riesgo de demencia. Evidentemente esto representa un deterioro en la calidad de vida de una mujer, por lo que, al considerar en conjunto los resultados, refuerza la conclusión de que los riesgos de estrógeno más progestina superan los beneficios, representando un problema de seguridad a la salud.

El último de este conjunto de estudios, al que se hará referencia, fue el realizado por Anderson et al. (2004), en el cual se evaluaron los efectos del estrógeno conjugado en mujeres posmenopáusicas con histerectomía. Este se llevó a cabo en un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo para la prevención de la enfermedad, con 10 739 mujeres posmenopáusicas, de 50 a 79 años, con histerectomía previa. Las mujeres fueron asignadas al azar, para recibir 0,625 mg/día de estrógeno equino conjugado o placebo. (p. 1701).

En estas mujeres del estudio, que reportaron una histerectomía previa, los estrógenos conjugados equinos no afectaron las tasas de cardiopatía coronaria, pero sí aumentó el riesgo de accidente cerebrovascular, lo que representó un riesgo excesivo de 12 accidentes cerebrovasculares

adicionales por cada 10 000 personas al año, y una reducción del riesgo absoluto de 6 fracturas de cadera menos por cada 10 000 personas al año.

A pesar de estos datos, no se pueden obviar los resultados obtenidos con respecto a la incidencia de enfermedad coronaria, presentando 376 casos, la incidencia de cáncer de mama invasiva con 218 casos, accidente cerebrovascular con 276 casos, embolia pulmonar con 85 casos, cáncer colorrectal con 119 casos y fractura de cadera con 102 casos. Estos valores generan una clara visión de los efectos adversos que generó esta terapia en este estudio, donde su uso traspasa la falta de seguridad deseada en un fármaco, además del hecho que el estudio fue suspendido antes de tiempo, precisamente por lo mencionado anteriormente.

Dado que estos datos no demuestran un beneficio en general para la salud y seguridad de la mujer, la paciente que desee utilizar esta terapia deberá medir el riesgo-beneficio que esto conlleva, y deberá ser utilizada en la menor dosis efectiva, solo para los síntomas de la menopausia, no para la prevención de enfermedades crónicas, ya que no brindan ningún tipo de protección.

A partir de este conjunto de datos obtenidos, se sentó un precedente para el análisis que se le da a la THS, ya que se toman como referencia estos resultados al momento de realizar nuevos ensayos clínicos.

En un ensayo clínico longitudinal prospectivo, realizado por Nasr & Nafeh (2009), en 87 mujeres posmenopáusicas que recibieron durante 12 meses consecutivos una dosis diaria de 40 mg de *Cimicifuga racemosa*, para el alivio de los síntomas vasomotores, se quería evaluar el efecto que esta tenía en la perfusión hepática de estas pacientes. (p. 1780).

Dados los resultados en este estudio, se observó que el uso de *C. racemosa* no ejercía ningún tipo de afectación en la función y perfusión hepática, por lo que no se observaron cambios significativos en ninguna de las pruebas de función hepática después de 12 meses de uso, sino más bien todos los valores se encontraron dentro de un rango normal. Por lo tanto, el uso de una dosis diaria de 40 mg de *C. racemosa* durante un año por mujeres posmenopáusicas sanas y con funciones hepáticas normales es seguro.

Un ensayo clínico aleatorizado de fase II, doble ciego, controlado y en el cual una de las variables a analizar era la seguridad del uso de la *C. racemosa* y 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados más 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona, para el tratamiento de los síntomas

vasomotores en mujeres sanas perimenopáusicas y posmenopáusicas durante 4 meses, fue realizado por Geller et al. (2009, p. 1156).

De acuerdo con este estudio, no hubo eventos adversos graves relacionados con la *C. racemosa*, y más bien se descartaron las preocupaciones en cuanto a que su uso podría ser hepatotóxico, ya que *C. racemosa* no produjo ningún síntoma clínico de daño hepático ni aumentó las enzimas hepáticas. Además, no se encontraron diferencias significativas en parámetros de seguridad, incluida la seguridad del seno y del endometrio, las enzimas hepáticas, el hemograma completo o los perfiles de lípidos. En particular, no hubo evidencia de hepatotoxicidad de la *C. racemosa* durante la intervención de 12 meses. Sin embargo, en el grupo de estrógenos equinos conjugados y medroxiprogesterona, varias mujeres presentaron hemorragia de avance, y una mujer abandonó el estudio después de 3 meses, debido a dolores de cabeza recurrentes.

En general, no hubo diferencias significativas entre los grupos para otros efectos secundarios, incluidos síntomas gastrointestinales, náuseas, vómitos o fatiga. Estos resultados demuestran una importancia con respecto a la seguridad del uso de *C. racemosa*, pues esto permite que las mujeres que no deseen o no puedan ser tratadas con THS, puedan optar por utilizar este producto principalmente para los síntomas vasomotores como los bochornos, que las aquejen, y tener la seguridad que no van a presentar efectos adversos que comprometan su salud.

En otro estudio realizado por Firenzuoli, Gori & Roberti di Sarsina (2011) se les realizó un seguimiento vía telefónica y/o a partir de examen clínico directo a 107 mujeres climatéricas que consumían *C. racemosa*, para determinar un posible riesgo de hepatotoxicidad, por su utilización de forma continua durante al menos 12 meses. (p .2).

Conforme a este estudio en todas las pacientes, no se presentaron signos de enfermedad hepática ni alteración de los parámetros hepáticos en plasma, a partir de exámenes de sangre que se les realizaron al finalizar los 12 meses. Solo nueve pacientes sufrieron quejas momentáneas como fatiga, dolor abdominal específico y parestesias menores; sin embargo, después de un mes y una nueva muestra de sangre, resultó negativa para cualquier enfermedad.

A pesar de que esas pacientes fueron sometidas a dosis muy altas (500-1000mg/día) con respecto a la media utilizada en otros tratamientos (40-80mg/día), se pudo observar que después de 12 meses de uso regular no hubo datos de laboratorio, ni signos clínicos, refiriéndose a una

posible reacción adversa hepática. Estos datos son de gran importancia, dado que el hígado es fundamental para la eliminación metabólica de prácticamente todos los fármacos; la lesión hepática inducida por fármacos es una complicación potencial de casi todos los medicamentos, por lo que estos resultados brindan tranquilidad de que la *C. racemosa* podrían ser una alternativa segura para las mujeres que buscan un reemplazo alternativo de la THS.

Los autores Yang, Li, Yuan & Liu (2013) realizaron un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios, con el fin de determinar los efectos de la terapia de reemplazo hormonal en la salud cardiovascular. Se utilizaron 10 ensayos, en los que se incluían en total 38908 pacientes usuarias de THS. (p. 1).

Según los datos proporcionados, se ha demostrado que el riesgo de accidentes cerebrovasculares potencialmente mortales aumenta con la THS, ya que la terapia con estrógenos aumentó de manera significativa el riesgo de estos eventos. Además, que esta terapia tiende a aumentar pequeñas cantidades de los valores de la presión arterial sistólica; este pequeño pero persistente aumento en las mujeres que reciben esta terapia, es un posible contribuyente a tal efecto, porque esas pequeñas se han asociado positivamente con las diferencias en las tasas de apoplejía y enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, la THS no se ve afectada por la incidencia de eventos coronarios, infarto de miocardio, muerte cardíaca, mortalidad total o revascularización. La razón de esto podría ser que, aunque la terapia con estrógenos reduce los niveles plasmáticos de colesterol LDL y aumenta los niveles de colesterol HDL, podría mejorar la función vascular endotelial. Sin embargo, también tiene efectos fisiológicos adversos, como el aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, además de sus efectos proinflamatorios. Por lo tanto, aunque la THS puede tener efectos beneficiosos directos en los resultados cardiovasculares, estos efectos pueden reducirse por los efectos adversos fisiológicos.

Por lo antes mencionado, los riesgos de esta terapia son mayores que los potenciales beneficios que pudiera ofrecer, ya que poner la seguridad de la paciente en un riesgo latente de presentar algún evento cerebrovascular o cardiovascular, ciertamente compromete la salud y calidad de vida de la mujer.

En el estudio realizado por Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al. (2013), se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 84 pacientes postmenopáusicas tempranas. Se les administraron dosis de 6,5 mg de *C. racemosa* diariamente y de placebo. Las participantes tomaron una tableta por día durante 8 semanas. (p. 2).

Los resultados con respecto a la seguridad de la *C. racemosa* fueron positivos, ya que no se presentó toxicidad en las pacientes que lo utilizaron, ni efectos secundarios graves, aun con dosis más altas de hasta 128mg/día. Sin embargo, se presentaron algunos efectos secundarios insignificantes, como náuseas, vómitos, dolores de cabeza y mareos. Como se puede observar, en general la seguridad de la *C. racemosa* es evidente, y los efectos secundarios se presentan en casos aislados, por lo que no representan valores significativos. Por lo tanto, la paciente que desee utilizarlo, puede hacerlo para mejorar la sintomatología climatérica.

En un artículo realizado por(Xi et al. (2014), llevado a cabo por medio de un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado en China, en el cual se quería determinar el efecto de *C. racemosa* sobre el tamaño de los fibromas uterinos en comparación con la tibolona, se incluyó a 244 pacientes de 40 a 60 años con síntomas de menopausia, de las cuales 122 fueron tratadas con 40mg/día de *C. racemosa* y las otras 122 con 2.5mg/día de tibolona por vía oral durante 3 meses. (p. 1).

En dicho estudio se observó que la seguridad de las pacientes a las que se les administró tibolona se vio expuesta, ya que el volumen del fibroide aumentó, pasando de 1063 mm³ a 1096 mm³, lo que representó un aumento del 4.7%, mientras que en las pacientes que utilizaron *C. racemosa* el volumen del fibroma pasó de 1787 mm³ a 1086 mm³, lo cual representó una disminución del 30.3%. Esto representa una diferencia significativa en el perfil de seguridad entre ambos tratamientos, dado que la *C. racemosa* indujo una disminución del volumen del fibroide en cierta medida, mientras que la tibolona no lo hizo, sino que más bien su uso generó un aumento.

Dado que la tibolona tiene actividad androgénica, estrogénica y gestagénica, es probable que ejerza su efecto en tejidos sensibles al estrógeno y la progesterona, como los fibromas uterinos; por lo que, para la salud de la mujer, esto representa un peligro, ya que estos fibromas son tumores dependientes de hormonas sexuales, como las anteriormente descritas. En consecuencia, estos datos constituyen que el uso de *C. racemosa* es seguro para las mujeres con fibromas, y el volumen

de ellos puede incluso disminuir durante el tratamiento, lo que sugiere que es una opción de bajo riesgo para las mujeres con problemas de menopausia con fibromas uterinos.

Los autores Tanmahasamut et al. (2015), en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cuyo objetivo era evaluar la efectividad y seguridad en el uso de 40mg/día la *C. racemosa*, para aliviar los síntomas menopáusicos de moderados a graves y mejorar la calidad de vida en mujeres tailandesas (p. 79), los resultados con respecto a la seguridad demostraron que las pruebas de función hepática se modificaron de manera insignificante con el tiempo, por lo que no hubo casos de hepatotoxicidad, mientras que algunos eventos adversos que se presentaron fueron bien tolerados y autolimitados, y no requirieron tratamiento ni finalización del estudio. Por lo tanto, queda demostrado que si bien es cierto se pueden presentar efectos secundarios, estos no son de gravedad ni representan una amenaza a la seguridad de la salud de las pacientes.

En el estudio realizado por Gao et al. (2017), en el cual un total de 96 mujeres posmenopáusicas tempranas se asignaron al azar a tres grupos: el grupo A recibió 1 mg de valerato de estradiol diario más 4 mg de acetato de medroxiprogesterona, el grupo B recibió 1 mg de valerato de estradiol diariamente más 100 mg de progesterona micronizada, y el grupo C recibió 100 mg de extracto de *Cimicifuga* diariamente, durante 2 años. Se evaluó también la seguridad del uso tanto de la THS como de la *Cimicifuga*. (pp. 1-2).

Tabla 24. Causantes de síndrome metabólico.

Grupo/Parámetros	Base	24 M después de tratamiento	Cambio promedio (%)
Triglicéridos (mmol/L)			
A	1.45	1.36	2.58
B	1.45	1.61	25.74
B	1.76	1.77	13.44
HDL (mmol/L)			
A	1.53	1.45	-4.81
B	1.52	1.53	1.69
C	1.34	1.33	-0.47
Glucosa en ayunas (mmol/L)			
A	5.12	4.99	-2.28
B	5.14	5.13	-0.08

C	5.48	5.48	0.02
Presión sanguínea sistólica			
A	111.71	110.0	-0.95
B	112.41	109.82	-1.22
C	116.31	118.85	2.63
Presión sanguínea diastólica			
A	71.25	69.82	-1.10
B	70.74	68.89	-1.52
C	73.50	74.08	2.63
Circunferencia de la cintura (cm)			
A	78.21	76.56	-1.74
B	75.37	76.30	1.40
C	80.69	80.89	0.57
Grosor endometrial (mm)			
A	3.41	3.79	11.15
B	3.22	3.93	28.45
C	3.46	3.73	6.70

Nota: Modificado de Gao et al., 2017, p. 5.

De acuerdo con el análisis de los datos en el grupo A, que recibió 1 mg de valerato de estradiol diario más 4 mg de acetato de medroxiprogesterona, al cabo de 2 años se observó que, de los causantes del síndrome metabólico como los triglicéridos, la glucosa en ayunas, la presión arterial sistólica y diastólica, la circunferencia de la cintura y el HDL disminuyeron. Se puede interpretar que la disminución de la mayoría de estos valores es favorable, ya que las consecuencias del síndrome metabólico ponen en peligro la vida, en este caso de las mujeres posmenopáusicas por lo que estos resultados le proporcionan seguridad, a la paciente, de no sufrir enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares o arterioesclerosis, que bien es sabido, son causados en su gran mayoría por este síndrome.

Como se mencionó anteriormente, también se dio una disminución del HDL. A pesar de no ser un cambio drástico, no es bueno que este tipo de colesterol baje, ya que este disminuye el riesgo de ataque al corazón y al cerebro. Según los autores Gao et al. (2017), esto pudo haber sido causa de la medroxiprogesterona, ya que puede tener un efecto adverso sobre el colesterol HDL. (p. 5). Al mismo tiempo, el grosor endometrial aumentó; sin embargo, este valor no representó un cambio

significativo. A pesar de que el cambio en estos dos valores no fue mucho, la seguridad de la paciente podría verse comprometida en algún momento.

Con respecto al grupo B, que recibió 1 mg de valerato de estradiol diariamente más 100 mg de progesterona micronizada, se observó que hubo una disminución en la glucosa en ayunas, y en general la presión arterial, además de un aumento en el colesterol HDL y, como ya se mencionó, esto representa un beneficio y seguridad para la salud. Sin embargo, otros valores causantes del síndrome metabólico aumentaron, como los triglicéridos y la circunferencia de la cintura, lo cual puede generar acumulación de tejido adiposo abdominal.

Además de esto, se produjo un aumento significativo en el grosor del endometrio, demostraron un aumento notable en relación con el valor basal, de 3.93 mm, 28,45% en el valor medio, y el grupo tenía ocho pacientes adicionales, con grosor endometrial mayor a 5 mm después del tratamiento, lo que puede indicar que la progesterona natural no puede transformar completamente el endometrio. Por lo tanto, es necesario evaluar este cambio al momento de que una paciente utilice esta terapia, pues un aumento de 7mm o más es una señal de alarma de que algo no está funcionando bien, y haya el posible padecimiento de alguna patología como el cáncer, lo cual atenta contra la seguridad de la mujer.

Finalmente, en el grupo C, que recibió 100 mg/día de *Cimicifuga*, la mayoría de los valores aumentaron o se mantuvieron, a excepción del HDL, que disminuyó. Sin embargo, estos cambios no representaron diferencias significativas. También se evaluó la función hepática, renal e incidencia de tumores de mama por el uso de *Cimicifuga*, sin la presencia de efectos adversos que afectaran la seguridad de las pacientes; por lo que su uso parece ser seguro, generando un tratamiento alterativo para los síntomas climatéricos, hasta por dos años.

Por lo tanto, y a partir de estos datos, se puede decir que la terapia hormonal sustitutiva no representa ser segura completamente, pues si bien es cierto que algunos de los valores fueron positivos, la mayoría de ellos presentaban potenciales complicaciones, como enfermedades generadas por el síndrome metabólico y hasta cáncer, lo cual representa un peligro a la seguridad de la paciente, como en algún momento se mencionó, mientras que los cambios obtenidos con la *Cimicifuga* no fueron significativos como para generar potenciales peligros para la salud de la mujer, de modo que en general es un tratamiento seguro.

Como se ha analizado en estos artículos, la seguridad de la THS siempre ha estado en tela de duda. Sin embargo, desde la publicación de los estudios de la WHI y HERS, esta ha tomado mayor relevancia, dados los resultados negativos revelados en aquel entonces. En la mayoría de estas publicaciones, el riesgo del uso de la terapia hormonal superó los beneficios, generando, así, un debate en si esta debía ser consumida y, aún más, en si esta era una opción segura para el manejo de la sintomatología climatérica. Claramente, los resultados no respaldaron estas dudas, y en este análisis realizado, en 8 de estos estudios quedó en evidencia que aún hoy en día la seguridad de esta terapia es cuestionada, máxime que aún se tienen presentes los resultados de aquellos estudios y se parte de ellos para hacer nuevos ensayos clínicos.

Dados estos resultados tan controversiales para la seguridad de la salud de la mujer, fue entonces que se realizaron investigaciones en terapias alternativas, como la *C. racemosa*, para determinar si era una opción segura. En la tabla 24 se puede observar que, de los estudios analizados, todos mencionaron en algún punto que el uso de la *C. racemosa* efectivamente es seguro, y que si bien es cierto en casos aislados se presentaron efectos secundarios, estos eran insignificantes y no comprometían la salud, o la calidad de vida de las pacientes, sino más bien, preocupaciones existentes sobre efectos adversos, como la hepatotoxicidad, fueron descartados en estos ensayos.

Por lo tanto, los datos antes mencionados son de gran relevancia, a la luz de que la edad de la menopausia continúa siendo alrededor de los 45 y 55 años aproximadamente, lo que representa que la mujer inicia este periodo en una edad productiva socialmente hablando, además de que la esperanza de vida femenina se ha modificado y ha aumentado; por lo tanto, cada vez más existe un mayor número de mujeres posmenopáusicas. Se debe recordar que los cambios hormonales en la menopausia están vinculados a la pérdida definitiva de la función de los ovarios, y en consecuencia una disminución de hormonas femeninas, sobre todo de los estrógenos.

Por eso, algunas mujeres presentan síntomas como los vasomotores, cambios emocionales y riesgo de enfermedades como la osteoporosis, y en consecuencia una disminución en su calidad de vida. Ante esto, el hecho de que las mujeres puedan optar por un tratamiento que les brinde eficacia y seguridad como la *C. racemosa* para el alivio de sus síntomas y así mantener un estilo de vida saludable en diferentes ámbitos, como la integridad física, social y emocional, generando

menores complicaciones en su diario vivir y, claramente, un aumento en su calidad de vida, resulta de gran importancia.

Por lo tanto, y de acuerdo con el análisis realizado con respecto a la seguridad de la *C. racemosa*, queda demostrado que es segura y puede ser utilizada por las pacientes en diferentes dosis, sin que esto represente un riesgo que atente contra la seguridad de su salud o la vida misma.

Tabla 25. Seguridad de la *C. racemosa* y la THS

Autor	Seguridad <i>C. racemosa</i>		Autor	Seguridad <i>THS</i>	
	Sí	No		Sí	No
(Nasr & Nafeh, 2009).	✓		(Grady et al., 2002).		x
(Geller et al., 2009).	✓		(Rossouw et al., 2002).		x
(Firenzuoli, Gori & Roberti di Sarsina, 2011).	✓		(Shumaker et al., 2003) .		x
(Mohammad-Alizadeh-Charandabi et al., 2013).	✓		(Anderson et al., 2004).		x
			(Geller et al., 2009).		x
(Xi et al., 2014).	✓		(Yang et al., 2013).		x
(Tanmahasamut et al., 2015).	✓		(Xi et al., 2014).		x
(Gao et al., 2017).	✓		(Gao et al., 2017).		x

Nota: Elaboración propia.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al finalizar esta investigación, se llegó a las siguientes conclusiones y recomendaciones.

Conclusiones

- Una dosis diaria de 40mg de *C. racemosa* durante al menos 3 meses es eficaz para proporcionarle a la mujer alivio de la sintomatología climática como los bochornos.
- En algunos casos se determinó que la eficacia de la *C. racemosa* fue mayor que la de la terapia hormonal sustitutiva.
- La frecuencia y la intensidad de los bochornos fueron mitigados con el uso de la *C. racemosa* durante diferentes periodos de tiempo (3, 12 y 24 meses).
- La *C. racemosa* fue eficaz en disminuir las puntuaciones de las diferentes escalas utilizadas para medir la intensidad de los síntomas, como el índice de Kupperman, la escala climática de Greene y la escala de valoración de la menopausia (MRS), lo que deja en evidencia sus beneficios.
- El uso de la *C. racemosa* mejora la calidad de vida de las pacientes, al disminuir los síntomas vasomotores como los bochornos y las sudoraciones, ya que les permite desenvolverse con normalidad en sus rutinas diarias, al mitigar esta sintomatología.
- Se demostró la eficacia de la *C. racemosa* en la prevención de la osteoporosis.
- Se determinó que el efecto preventivo de la *C. racemosa* está dado por el aumento en la actividad de los osteoclastos, lo que significa mayor formación ósea.

- La osteoporosis se da por un aumento en los osteoclastos, generando, así, la degradación del hueso; la *C. racemosa* demostró ser eficaz al disminuir esta actividad.
- Una dosis diaria de 40mg de *C. racemosa* durante al menos 3 meses es eficaz para proporcionarle a la mujer protección ante la osteoporosis menopáusica.
- La *C. racemosa* representa una terapia alternativa eficaz para la prevención de la osteoporosis.
- Tanto la THS como la *C. racemosa* demuestran eficacia en la protección y prevención ósea de la mujer.
- Se determinó que la *C. racemosa* es en general un tratamiento seguro para las mujeres.
- La terapia hormonal sustitutiva presenta grandes dudas en cuanto a su seguridad, debido a los efectos adversos que produce.
- El estudio HERS y WHI representan los más grandes análisis poblacionales y de tiempo en cuanto a la seguridad de la THS; aun hoy en día son utilizados como base para determinar este dato.
- Se determinó que el uso de *C. racemosa* no produce hepatotoxicidad ni ningún tipo de disfunción hepática, como en algún momento se pensó.
- La eficacia y seguridad demostrada, mediante el análisis de los estudios, permite que la *C. racemosa* sea una terapia alternativa sustitutiva para tratar los bochornos y prevenir la osteoporosis.
- Las *C. racemosa* puede ser utilizada en dosis efectivas de 40mg hasta 1000mg hasta por 12 meses, sin que esto comprometa la salud de la paciente.

- El tiempo mínimo de uso para evidenciar los beneficios de la *C. racemosa* es de 12 semanas.
- La THS es eficaz en el manejo de la sintomatología menopáusicas; sin embargo, presenta grandes dudas con respecto a ser una terapia segura.

Recomendaciones

- Incentivar, al personal de salud, a promover en las pacientes que consumen terapia hormonal, a estarse realizando chequeos médicos rutinarios, para descartar cualquier anomalía.
- Implementar en las áreas de salud públicas y privadas investigaciones científicas acerca de los beneficios de terapias alternativas.
- Estimular a la paciente que, ante cualquier consulta o duda, contacte a un profesional de la salud para que estas sean evacuadas correctamente.
- Fomentar en las pacientes que, ante cualquier decisión terapéutica que tengan en mente implementar, deben consultar primero con el especialista correspondiente.
- Promover la atención interdisciplinaria en los centros de salud en el caso de mujeres menopáusicas, con el fin de que ellas presenten una evolución satisfactoria con el tratamiento.
- Favorecer a las pacientes, por medio de una correcta atención farmacéutica, con los recursos informativos necesarios antes las consultas que tengan acerca de la terapia que consumen, como beneficios, efectos secundarios, efectos adversos, contraindicaciones y otros.

REFERENCIAS

- Ahsan, M., & Mallick, A. K. (2017). The Effect of Soy Isoflavones on the Menopause Rating Scale Scoring in Perimenopausal and Postmenopausal Women: A Pilot Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 11(9), 13–16. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/26034.10654>
- Alder, E. (1998). The Blatt-Kupperman menopausal index: A critique. *Maturitas*, 29(1), 19–24. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(98\)00024-3](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(98)00024-3)
- Alonso, M. N., Gómez, A., Barata, T., Galván, V., Gutierrez, M. A., Hurtado, R., ... Ramírez, R. (2007). *Climaterio: Programa de atención a la salud afectivo-sexual y reproductiva (P.A.S.A.R) (Servicio C)*. Retrieved from <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/7079cc99-f6a5-11dd-958f-c50709d677ea/Climaterio.pdf%0Ahttp://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/7079cc99-f6a5-11dd-958f-c50709d677ea/Climaterio.pdf>
- Anderson, G. L., Limacher, M., Assaf, A. R., Bassford, T., Beresford, S. A. A., Black, H., ... Committee, W. H. I. S. (2004). Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy. *JAMA*, 291(14), 1701–1712. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>
- Ann Intern Med. (2005). Declaración de la Conferencia sobre el estado de la ciencia de los Institutos Nacionales de la Salud: el manejo de los síntomas relacionados con la menopausia. *Annals of Internal Medicine*, 142(12), 1003–1014. https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-12_Part_1-200506210-00117
- Arena, J. O. (2005). Incorporación y cumplimiento de la terapia de reemplazo hormonal del climaterio femenino antes y después del estudio del whi: revisión de la evidencia. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 70(3), 186–195. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262005000300011>
- Arriaza, P. E., Arévalo, P. M. D. C., Grandas, A. M. Á., & Olleros, I. T. (2008). Eficacia de Cimicifuga racemosa para el tratamiento de la clínica vasomotora y psíquica en pacientes menopáusicas. *Progresos En Obstetricia y Ginecologia*, 51(1), 20–27.

[https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(08\)71050-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(08)71050-1)

- Asociación Costarricense de Climaterio Menopausia y Osteoporosis. (2012). *COSTA RICA*. Retrieved from [https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional Audits/2012-Latin_America_Audit-Costa_Rica-ES_0_0.pdf](https://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/media/PDFs/Regional%20Audits/2012-Latin_America_Audit-Costa_Rica-ES_0_0.pdf)
- Baber, R. J., & Wright, J. (2017). A brief history of the International Menopause Society. *Climacteric*, 20(2), 85–90. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1270570>
- Bai, W., Henneicke-von Zepelin, H. H., Wang, S., Zheng, S., Liu, J., Zhang, Z., ... Liske, E. (2007). Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: A randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas*, 58(1), 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.04.009>
- Ballesteros, M., & Guiraldo, O. (2012). LOS ESTRÓGENOS COMO PROTECTORES CARDIOVASCULARES. *Revista Científica Villa Clara*, 16(3), 148–153. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicentro/cmc-2012/cmc123b.pdf>
- Barrantes, J. (2016). *Fisiología del aparato reproductor femenino*. Retrieved from <http://medicina-ucr.com/cuarto/wp-content/uploads/2016/01/GI02-Fisiología-del-Aparato-Reproductor-Dr.-Barrantes.pdf>
- Batrinós, M. L. (2013). Premenopause: The endocrinology of reproductive decline. *Hormones*, 12(3), 334–349. <https://doi.org/10.1007/bf03401300>
- Belardo, M. A., Starvaggi, A., Cavanna, 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. Retrieved from http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322018000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Beral, V., & Million Women Study Collaborators. (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet (London, England)*, 362(9382), 419–427. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14065-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14065-2)
- Berrios, C., González, Ó., & Yang, Y. L. Z. (2017). Discusión sobre el rol de los fitoestrógenos en

- la mujer posmenopáusica. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 12(1), 43–48. Retrieved from <http://www.revistaobgin.cl/volumenes>
- Bhavnani, B. R., & Stanczyk, F. Z. (2014). Pharmacology of conjugated equine estrogens: Efficacy, safety and mechanism of action. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 16–29. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.011>
- Bińkowska, M., & Woroń, J. (2015). Progestogens in menopausal hormone therapy. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*, 14(2), 134–143. <https://doi.org/10.5114/pm.2015.52154>
- Blümel, J. E., Lavín, P., Vallejo, M. S., & Sarrá, S. (2014). Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? *Climacteric*, 17(3), 235–252. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.838948>
- Borrelli, F., & Ernst, E. (2008). Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a systematic review of adverse events. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 199(5), 455–466. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.05.007>
- Branco Flores, C. C., Beltran Montalban, E., Cancelo Hidalgo, M. J., Cañigüeral Folcará, S., Martínez Román, S., Navarro Moll, C., ... Quereda Segui, F. (2006). *El uso de los fitoestrogenos en la menopausia*. Madrid.
- Casarini, L., & Pascale, C. (2019). Molecular Mechanisms of Action of FSH. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 1–10. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2019.00305>
- Contestabile, E., & Derzko, C. (2002). Perimenopause. In *The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis 2002 Update No 108* (Vol. 24). [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(17\)31075-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(17)31075-7)
- Cooper, C., & Ferrari, S. (2017). *Compendium of osteoporosis of the iof*. Retrieved from www.iofbonehealth.org
- Corrales, Y., Navarro, D., Alvarez, R., De Armas, Y., Dominguez, E., & Dopazo, M. (2015). Etapas del climaterio y función endotelial en mujeres de edad mediana Climacteric stages and endothelial function in middle-aged women. In *Revista Cubana de Endocrinología* (Vol. 26). Retrieved from <http://scielo.sld.cuhttp://scielo.sld.cu>

- Davis, S. R. (2019). The Kupperman Index undressed. *Maturitas*, 126, 90–91. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.04.219>
- Dejan, N., Gödecke, T., Chen, S. N., White, J., Lankin, D. C., Pauli, G. F., & Van Breemen, R. B. (2012). Mass spectrometric dereplication of nitrogen-containing constituents of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.). *Fitoterapia*, 83(3), 441–460. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.12.006>
- Delgado, B. J., & Lopez-Ojeda, W. (2019). Estrogen. In *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855848>
- Desmawati, D., & Sulastri, D. (2019). Phytoestrogens and Their Health Effect. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(3), 495–499. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.044>
- Díaz, I., & Munévar, L. (2009). Fitoestrógenos: Revision de tema. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 60(3), 274–280.
- Drugbank. (2019). Medrogestona. Retrieved June 23, 2019, from <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09124>
- Dugbank. (2019). Cimicifuga racemosa. Retrieved from <https://www.drugbank.ca/drugs/DB13975>
- Duran, J. M. (2002). Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. *Instituto Clinico de Obstetricia, Ginecologia y Neonatologia.*, 40(Salud), 218–222.
- Elhelw, B. (2006). Non-hormonal therapies for the treatment of menopausal symptoms. *Middle East Fertility Society Journal*, 11(1), 1–17. Retrieved from <http://www.bioline.org.br/pdf?mf06001>
- Fait, T. (2019). Menopause hormone therapy: Latest developments and clinical practice. *Drugs in Context*, Vol. 8, pp. 1–9. <https://doi.org/10.7573/dic.212551>
- Files, J. A., Miller, V. M., Cha, S. S., & Pruthi, S. (2014). Effects of different hormone therapies on breast pain in recently postmenopausal women: findings from the Mayo Clinic KEEPS breast pain ancillary study. *Journal of Women's Health (2002)*, 23(10), 801–805. <https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4871>

- Firenzuoli, F., Gori, L., & Roberti di Sarsina, P. (2011). Black Cohosh Hepatic Safety: Follow-Up of 107 Patients Consuming a Special *Cimicifuga racemosa* rhizome Herbal Extract and Review of Literature. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2011, 1–7. <https://doi.org/10.1093/ecam/nen009>
- Franic, D., & Verdenik, I. (2018). Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women - from The Point of View of Primary Care Gynecologist. *Zdravstveno Varstvo*, 57(1), 33–38. <https://doi.org/10.2478/sjph-2018-0005>
- Freedman, R. R. (2014). Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.010>
- Frei-Kleiner, S., Schaffner, W., Rahlfs, V. W., Bodmer, C., & Birkhäuser, M. (2005). *Cimicifuga racemosa* dried ethanolic extract in menopausal disorders: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*, 51(4), 397–404. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.10.003>
- Gallego, M. C., González, A., Méndez, S., Mosquera, I., & Uriarte, J. (2013). La fitoterapia en el tratamiento de los síntomas de la menopausia. *Gaceta Médica de Bilbao*, 106(2), 61–67. [https://doi.org/10.1016/s0304-4858\(09\)74648-7](https://doi.org/10.1016/s0304-4858(09)74648-7)
- Gao, L., Zheng, T., Xue, W., Wang, Y., Deng, Y., Zuo, H., & Sun, A. (2017). Efficacy and safety evaluation of *Cimicifuga foetida* extract in menopausal women. *Climacteric*, 21(1), 69–74. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1406913>
- García, M. A., Pineda, B., Hermenegildo, C., Tarín, J. J., & Cano, A. (2009). Isopropanolic *Cimicifuga racemosa* is favorable on bone markers but neutral on an osteoblastic cell line. *Fertility and Sterility*, 91(4 Suppl), 1347–1350. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.03.042>
- Garefalakis, M., & Hickey, M. (2008). Role of androgens, progestins and tibolone in the treatment of menopausal symptoms: a review of the clinical evidence. *Clinical Interventions in Aging*, 3(1), 1–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18488873>
- Geller, S. E., Shulman, L. P., van Breemen, R. B., Banuvar, S., Zhou, Y., Epstein, G., ... Farnsworth, N. R. (2009). Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the

- management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause*, 16(6), 1156–1166. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ace49b>
- González Guitart, L. (n.d.). *Isoflavonas de soja y Cimicifuga racemosa como complementos alimenticios en el tratamiento de la sintomatología de la menopausia*. Universidad complutense trabajo.
- González Jiménez, E., Cañadas de la Fuente, G. A., Fernández Castillo, R., Álvarez Ferre, J., & González Antón, C. (2010). Fitoestrógenos y sus efectos sobre la Osteoporosis en la Mujer Posmenopáusica. *REV CLÍN MED FAM*, 3(3), 201–205. Retrieved from <http://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v3n3/especial3.pdf>
- Goodman, N. F., Cobin, R. H., Ginzburg, S. B., Katz, I. A., & Woode, D. E. (2011). AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Menopause. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 17(Suppl 6), 1–25.
- Grady, D., Herrington, D., Bittner, V., Blumenthal, R., Davidson, M., Hlatky, M., ... for the HERS Research Group, for the H. R. (2002). Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. *JAMA*, 288(1), 49. <https://doi.org/10.1001/jama.288.1.49>
- Greendale, G. A., & Sowers, M. (1997). The menopause transition. *Endocrinology and metabolism clinics of north america. From the Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Geriatrics, UCLA School of Medicine, University of California at Los Angeles, Los Angeles, California (GAG); and Departments of Epidemiolo*, 26(2), 261–277.
- Hamoda, H., Panay, N., Arya, R., & Savvas, M. (2016). The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reproductive Health*, 22(4), 165–183. <https://doi.org/10.1177/2053369116680501>
- Henderson, Victor, MD, MS, N. (2011). Cognitive Symptoms and Disorders in the Midlife Woman. *The North American Menopause Society*, 36(May), 5. Retrieved from www.femalepatient.com.
- Hughes, I., & Woods, H. (2003). Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products

- and the Environment. In *Phytoestrogens and Health*. Retrieved from http://www.food.gov.uk/science/ouradvisors/toxicity/COTwg/wg_phyto/
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2013). *Diagnóstico y Tratamiento de la perimenopausia y la postmenopausia*. Retrieved from <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>
- Jadresic, E. (2009). CLIMATERIO : Depresion y alteraciones del ánimo. *Revista Medica Clinica Los Condes*, 20(Eneero), 61–65.
- Kim, H. K., Kang, S. Y., Chung, Y. J., Kim, J. H., & Kim, M. R. (2015). The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *Journal of Menopausal Medicine*, 21(2), 65–71. <https://doi.org/10.6118/jmm.2015.21.2.65>
- Kumar, S. (2011). Menopausal transition and postmenopausal health problems: a review on its bio-cultural perspectives. *Health*, 3(4), 233–237. <https://doi.org/10.4236/health.2011.34041>
- Leach, M. J., & Moore, V. (2012). Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007244>
- Lethaby, A., Marjoribanks, J., Kronenberg, F., Roberts, H., Eden, J., & Brown, J. (2007). Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. In A. Lethaby (Ed.), *Cochrane Database of Systematic Reviews* (p. CD001395). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub3>
- Lopez, L. M. T. (2010). *fitoestrogenos: Eficacia y seguridad* (Vol. 29).
- López, Z. M., & Méndez, A. L. (2006). *Programa educativo sobre el climaterio y menopausia, área de salud Montes de Oro, Miramar, Puntarenas, Octubre 2005* (Universidad de Costa Rica). Retrieved from <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/bitstream/123456789/447/1/27149.pdf>
- Luis, M. C. J., & Enzo, F. P. A. (2016). *Relacion entre nivel de conocimiento y la actitud frente a la menopausia en mujeres de 40-50 años que asisten a los consultorios externos del hospital Santa Gema de Yurimaguas. Periodo octubre 2015- abril 2016*. Universidad Nacional de San Martin- Tarapoto.

- Mackey, R., & Eden, J. (1998). Phytoestrogens and the menopause. *Climacteric*, 1(4), 302–308. <https://doi.org/10.3109/13697139809085559>
- Maggi, R. (2016). Physiology of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH): Beyond the Control of Reproductive Functions. *MOJ Anat Physiol*, 2(5), 1–5. <https://doi.org/10.15406/mojap.2016.02.00063>
- Malik, S., & Krishnaprasad, K. (2016). Natural Micronized Progesterone Sustained Release (SR) and Luteal Phase: Role Redefined!! *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 10(2), 1–4. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17278.7212>
- Maltais, M., Desroches, J., & Dionne, I. (2009). Changes in muscle mass and strength after menopause. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 4, 186–197. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/40042376_Changes_in_muscle_mass_and_strength_after_menopause
- Martín-Aragón, S., & Benedí, J. (2009). Terapia hormonal de reemplazo. Enfoque en la menopausia. In *Farmacia Profesional* (Vol. 23). Retrieved from Haymarket website: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-terapia-hormonal-reemplazo-enfoque-menopausia-13134176>
- Marzo, M., Bailón, E., Alonso, P., Marcos, B., Calaf, J., & Bonfill, X. (2005). Guía de práctica clínica sobre menopausia y posmenopausia: riesgos y beneficios del tratamiento hormonal (parte 3). *Atención Primaria*, 36(5), 1–8. <https://doi.org/10.1157/13079166>
- Millán, M. M., & Castañeda, S. (2014). Sex hormones and related compounds, including hormonal contraceptives. In J. Aronson (Ed.), *Efectos secundarios de las drogas anual* (Elsevier, pp. 731–745). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62635-6.00040-1>
- Modelska, K., & Cummings, S. (2004). Tibolone for Postmenopausal Women: Systematic Review of Randomized Trials. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(1), 16–23. <https://doi.org/10.1210/jc.87.1.16>
- Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., Shahnazi, M., Nahae, J., & Bayatipayan, S. (2013). Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: A randomized clinical trial. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 8(1), 1–16.

<https://doi.org/10.1186/1749-8546-8-20>

- Monsalve, C., Reyes, V., Parra, J., & Chea, R. (2018). Simposio manejo terapéutico en el climaterio y menopausia , evidencias actuales. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(1), 43–50.
- Nasr, A., & Nafeh, H. (2009). Influence of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) use by postmenopausal women on total hepatic perfusion and liver functions. *Fertility and Sterility*, 92(5), 1780–1782. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.038>
- Naumova, I., & Castelo, C. (2018). Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *International Journal of Women's Health*, 10, 387–395. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S158913>
- Nedresky, D., & Singh, G. (2019). Physiology, Luteinizing Hormone. In *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969514>
- Nelson, L. M. (2009). Primary Ovarian Insufficiency. *New England Journal of Medicine*, 360(6), 606–614. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0808697>
- Newson, L. (2018). Clinical practice Menopause and cardiovascular disease. *Post Reproductive Health*, 24(1), 44–49. <https://doi.org/10.1177/2053369117749675>
- Nikolić, I. L., Savić-Gajić, I. M., Tačić, A. D., & Savić, I. M. (2017). *Classification and biological activity of phytoestrogens: a review*. Retrieved from <http://www.tf.ni.ac.rs/casopis-arhiva/sveska6vol2/c14.pdf>
- O'Neill, S., & Eden, J. (2017). The pathophysiology of menopausal symptoms. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 27(10), 303–310. <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2017.07.002>
- Okeke, T. C., Anyaehie, U., & Ezenyeaku, C. (2013). Premature Menopause. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 3(1), 90–95. <https://doi.org/10.4103/2141-9248.109458>
- Ososki, A. L., & Kennelly, E. J. (2003). Phytoestrogens: a Review of the Present State of Research. *Phytotherapy research*, 17, 845–869. <https://doi.org/10.1002/ptr.1364>
- Pardhe, B. D., Ghimire, S., Shakya, J., Pathak, S., Shakya, S., Bhetwal, A., ... Parajuli, N. P.

- (2017). Elevated Cardiovascular Risks among Postmenopausal Women: A Community Based Case Control Study from Nepal. *Biochemistry Research International*, 2017, 3824903. <https://doi.org/10.1155/2017/3824903>
- Parrondo, P., Pérez, T., & Alvarez, J. (2009). Anatomía Del Aparato. In *Anatomía del aparato genital femenino*.
- Patisaul, H. B., & Jefferson, W. (2010). The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31(4), 1–45. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.03.003>
- PubChem. (2019). Medrogestone. Retrieved June 23, 2019, from National Center for Biotechnology Information website: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Medrogestone>
- Ramos Cendales, L. V., & Diaz Silva, H. J. (2011). Fitoestrogenos: una alternativa en terapia de reemplazo hormonal. *Revista de La Facultad de Ciencias de La Salud*, 84–89.
- Reddy Puluputturi, S., & Dayapulae, J. R. (2011). Phytoestrogens: risks and benefits. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 10(1), 122–126. Retrieved from www.globalresearchonline.net
- Regidor, P. (2014). Progesterone in Peri- and Postmenopause: A Review. *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 74(11), 995–1002. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1383297>
- Rossouw, J., Anderson, G., Prentice, R., LaCroix, A., Kooperberg, C., Stefanick, M., ... Ockene, J. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, 288(3), 321–333. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>
- Rudnicka, E., Kruszewska, J., Klicka, K., Kowalczyk, J., Grymowicz, M., Skórska, J., ... Smolarczyk, R. (2018). Premature ovarian insufficiency - aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*, 17(3), 105–108. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78550>
- Ruhlen, R. L., Sun, G. Y., & Sauter, E. R. (2008). Black Cohosh: Insights into its Mechanism(s) of Action. *Integrative Medicine Insights*, 3, 21–32. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21614156>

- Salazar, K. (2008). Osteoporosis: un problema mayor de salud pública. *Revista Costarricense de Salud Pública*, 17(32), 75–79. Retrieved from https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292008000100010
- Sánchez, G., & Álvarez, G. D. C. (2008). La terapia hormonal de reemplazo en la pre y pos menopausia: tendencias y controversias. *Población y Salud En Mesoamérica*, 6(1), 1–20. <https://doi.org/10.15517/psm.v6i1.4533>
- Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. (2015). Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 497–515. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>
- Seidlová, D., Wuttke, W., & Gorkow, C. (2006). Effects of black cohosh (*cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause*, 13(2), 185–196. <https://doi.org/10.1097/01.gme.0000174470.44822.57>
- Shumaker, S. A., Legault, C., Rapp, S. R., Thal, L., Wallace, R. B., Ockene, J. K., ... for the WHIMS Investigators, for the W. (2003). Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women. *JAMA*, 289(20), 2651–2662. <https://doi.org/10.1001/jama.289.20.2651>
- Shuster, L. T., Rhodes, D. J., Gostout, B. S., Grossardt, B. R., & Rocca, W. A. (2010). Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*, 65(2), 161–179. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.08.003>
- Sierra, B., Hidalgo, L. A., & Chedraui, P. A. (2005). Measuring climacteric symptoms in an Ecuadorian population with the Greene Climacteric Scale. *Maturitas*, 51(3), 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.08.003>
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. (2004). *Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia* (A. E. para el E. de la M. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Ed.). Barcelona.
- Sonigo, C., Beau, I., Binart, N., & Grynberg, M. (2019). Anti-Müllerian Hormone in Fertility Preservation: Clinical and Therapeutic Applications. *Clinical Medicine Insights*.

Reproductive Health, 13, 1–7. <https://doi.org/10.1177/1179558119854755>

Stanczyk, F. Z., Hapgood, J. P., Winer, S., & Mishell Jr, D. R. (2013). Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects. *The Endocrine Society*, 34(2), 171–208. <https://doi.org/doi:10.1210/er.2012-1008>

Starfield, B., Hyde, J., Gervas, J., & Heath, I. (2008). The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Community Health*, 62, 580–583. <https://doi.org/10.1136/jech.2007.071027>

Sunita, P., & Pattanayak, S. P. (2011). Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspective. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 41–47. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.79098>

Tanmahasamut, P., Vichinsartvichai, P., Rattanachaiyanont, M., Techatraisak, K., Dangrat, C., & Sardod, P. (2015). Cimicifuga racemosa extract for relieving menopausal symptoms: A randomized controlled trial. *Climacteric*, 18(1), 79–85. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.933410>

Tella, S. H., & Gallagher, J. C. (2014). Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 1–42. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.008>

The North American Menopause Society. (2011). The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 18(7), 732–753. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31821fc8e0>

The North American Menopause Society. (2017). The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 24(7), 728–753. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000921>

Thornton, K., Chervenak, J., & Neal-Perry, G. (2015). Menopause and Sexuality. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 44(3), 649–661. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.009>

- Tu, K. N., Lie, J. D., Wan, C. K. V., Cameron, M., Austel, A. G., Nguyen, J. K., ... Hyun, D. (2018). Osteoporosis: A Review of Treatment Options. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, 43(2), 92–104. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29386866>
- Van Der Graaf, Y., de Kleijn, M. J. J., & Schouw, Y. T. van der. (1997). Menopause and cardiovascular disease. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 18(2), 113–120. <https://doi.org/10.3109/01674829709085577>
- Varella, L. R. D., Bezerra da Silva, R., Eugênia de Oliveira, M. C., Melo, P. H. A., Maranhão, T. M. de O., & Micussi, M. T. A. B. C. (2016). Assessment of lower urinary tract symptoms in different stages of menopause. *Journal of Physical Therapy Science*, 28(11), 3116–3121. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.3116>
- Velentzis, L. S., Cantwell, M. M., Cardwell, C., Keshtgar, M. R., Leathem, A. J., & Woodside, J. V. (2009). Lignans and breast cancer risk in pre- and post-menopausal women: meta-analyses of observational studies. *British Journal of Cancer*, 100(9), 1492–1498. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605003>
- Wuttke, W., Seidlová-Wuttke, D., & Gorkow, C. (2003). The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: Effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas*, 44(1), 67–77. [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(02\)00350-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(02)00350-X)
- Wuttke, Wolfgang, Raus, K., & Gorkow, C. (2006). Efficacy and tolerability of the Black cohosh (*Actaea racemosa*) ethanolic extract BNO 1055 on climacteric complaints: A double-blind, placebo- and conjugated estrogens-controlled study. *Maturitas*, 55, S83–S91. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2006.06.020>
- Xi, S., Liske, E., Wang, S., Liu, J., Zhang, Z., Geng, L., ... Bai, W. (2014). Effect of Isopropanolic Cimicifuga racemosa Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2014/717686>
- Yang, D., Li, J., Yuan, Z., & Liu, X. (2013). Effect of Hormone Replacement Therapy on

Cardiovascular Outcomes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE*, 8(5), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062329>

Yedavally-Yellayi, S., Ho, A. M., & Patalinghug, E. M. (2018). Update on Osteoporosis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 46(1), 175–190. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.10.014>

Yilmaz, B. (2010). Determination of estradiol valerate in pharmaceutical preparations by zero-and first-order derivative spectrophotometric methods. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 1(2), 112–116. Retrieved from www.globalresearchonline.net