

Menopausia

La menopausia es un proceso natural en la vida de la mujer, caracterizada por la privación estrogénica y en la que, sin duda, los fármacos empleados en THS (terapia hormonal sustitutiva) han supuesto un gran avance. Sin embargo, uno de los principales problemas que se plantea con la THS es el cumplimiento del tratamiento por parte de la paciente que, por una u otra razón (falta de información, problemas de tolerancia, efectos colaterales, etc.), lo abandona prematuramente. Así las cosas, en el momento actual nos encontramos con el hecho de que la introducción durante los últimos años en el mercado terapéutico de nuevos preparados fitoterápicos, caracterizados por las exigibles condiciones de calidad, seguridad y eficacia, supone una alternativa a la THS.

INFITO (Centro de Investigación sobre Fitoterapia), en cumplimiento de uno de sus principales objetivos, el apoyo al farmacéutico comunitario en su imprescindible función como dispensador del medicamento, ha elaborado la presente publicación. Con ella y para ayudar al farmacéutico en su labor diaria se busca poner a su disposición una visión totalmente actualizada de los distintos aspectos referidos al síndrome climatérico y sus posibilidades de tratamiento fitoterápico. Debido a ello se han dividido los contenidos de esta publicación en tres apartados perfectamente diferenciados.

En el primero de ellos se ofrece una detallada visión de todos los conceptos relativos al síndrome climatérico (fisiología, sintomatología, patologías asociadas a la menopausia, diagnóstico, tratamientos, etc).

En el segundo apartado se considera la alternativa fitoterápica a la THS mediante especies vegetales en cuya composición entran a formar parte los fitoestrógenos (compuestos de origen natural, de naturaleza no esteroídica, que presentan una acción estrogénica más o menos marcada); dicha alternativa fitoterápica se encuentra representada, en forma claramente destacada, por la soja. Centenares de trabajos de investigación sobre la Soja, relativos tanto a su composición, a sus características farmacológicas y clínicas, han puesto de manifiesto el interés de esta planta en la menopausia.

Con independencia del tratamiento "nuclear" de la menopausia con THS o fitoestrógenos, puede resultar conveniente, en determinadas ocasiones, el concurso de otros medios en la mejora de determinados síntomas climatéricos (ganancia ponderal, irritabilidad, insomnio, etc.) sobre los cuales determinadas plantas medicinales pueden ejercer un papel beneficioso. Es por ello que el tercer apartado acoge el estudio pormenorizado de aquellas especies que son de utilidad en el tratamiento de alguno de los síntomas que acompañan a la menopausia.

Sólo nos queda desear que esta actualización fitoterápica sea de utilidad en la tarea diaria al colectivo farmacéutico, objetivo con el cual ha sido elaborada.



Presidenta de Infito

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el previo y por escrito de los titulares del copyright.

Menopausia

Sumario

LA MENOPAUSIA Y SUS TRASTORNOS ASOCIADOS ... pag. 9

Definiciones	pag. 12
Fisiología	pag. 13
Sintomatología	pag. 14
Patologías asociadas a la menopausia	pag. 17
Diagnósticos de menopausia	pag. 20
Evaluación clínica	pag. 21
Pruebas o estudios de control o “chequeo” médico	pag. 24
Terapia hormonal sustitutiva	pag. 24
Las isoflavonas como mediación alternativa	pag. 26
Bibliografía	pag. 27

LA SOJA pag. 29

SOJA	pag. 32
Composición química	pag. 34
Farmacología	pag. 35
Aspectos clínicos de la soja	pag. 45
Posología	pag. 54
Toxicidad	pag. 54
Interacciones	pag. 54
Precauciones	pag. 54
BIBLIOGRAFÍA	pag. 54

OTRAS PLANTAS PARA TRASTORNOS DE LA MENOPAUSIA pag. 59

Sofocos (reacción vasomotora)	pag. 63
CIMICÍFUGA	pag. 64
Ansiedad, irritabilidad, insomnio	pag. 69
AMAPOLA DE CALIFORNIA	pag. 70
TILA	pag. 73
VALERIANA	pag. 77
Depresión leve o moderada	pag. 83
HIPÉRICO	pag. 84
Alteraciones cardiovasculares	pag. 89
A. Prevención de la arterosclerosis	pag. 90
GUGUL O GUGULÓN	pag. 90
B. Alteraciones en la circulación	pag. 93
HAMAMELIS	pag. 93
VID ROJA	pag. 96
Dolores osteomusculares	pag. 99
HARPAGOFITO	pag. 100
Sobrepeso	pag.103
TÉ VERDE	pag.104
ALCACHOFA	pag.108
Envejecimiento de la piel	pag.111
ACEITE DE ONAGRA	pag.112

**LA MENOPAUSIA
Y SUS
TRASTORNOS
ASOCIADOS**





En los últimos años las mujeres adultas han estado recibiendo, de los medios de información, de las sociedades de consumidores, de las asociaciones científicas y de los médicos una gran cantidad de información sobre la menopausia, sus características, sus riesgos y beneficios y sobre cómo preservar y proteger su salud en esta época de sus vidas. Una de las consecuencias de este hecho es que, en la actualidad, la mujer madura concurre a la consulta médica para buscar consejo sobre todos estos aspectos.

Los médicos y su equipo de salud deben estar preparados para seguir adecuadamente a estas pacientes a lo largo de los años, orientarlas sobre hábitos saludables de vida y factores de riesgo, prevenir y detectar precozmente enfermedades y efectuarles un eficiente y “hecho a medida” tratamiento de los aspectos físicos, psíquicos y sociales de la menopausia así como de sus patologías asociadas a ella y/o al avance en edad.



12

Definiciones

a Menopausia (menopausia natural)

“La menopausia, natural o espontánea, es el cese permanente de las menstruaciones debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario. Se reconoce que la menopausia ha tenido lugar una vez que han transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea y cuando no hay otra causa evidente patológica o fisiológica para la misma”.

b Perimenopausia

“La perimenopausia incluye el período inmediatamente anterior a la menopausia, cuando comienzan los cambios endocrinos, biológicos y clínicos premonitorios de la menopausia y el primer año posterior a la misma”.

c Menopausia prematura o precoz

“La menopausia prematura o precoz debe definirse como aquella que ocurre a una edad inferior a la correspondiente a 2 desviaciones standard por debajo de la edad media estimada para la población de referencia. Sin embargo, en la práctica, y en ausencia de estimaciones fidedignas de la distribución de la edad a la que ocurre la menopausia natural en los países en desarrollo, generalmente se utiliza la edad de 40 años como el punto arbitrario de corte, por debajo del cual se dice que la menopausia es prematura”.

Menopausia prematura e insuficiencia o fallo ovárico prematuro son frecuentemente utilizados como sinónimos.

e Menopausia inducida

“La menopausia inducida se define como el cese de las menstruaciones secundario a la extirpación quirúrgica de ambos ovarios (con o sin histerectomía) –menopausia quirúrgica- o a la ablación iatrogénica de la función ovárica (p.ej. por quimioterapia o por radiación)”.

Con cierta frecuencia ocurre que en historias clínicas y en informes complementarios se utiliza la expresión menopausia quirúrgica para mujeres que han sido histerectomizadas pero que conservan uno o ambos ovarios. Es importante establecer fehacientemente si la ausencia de menstruación se debe sólo a la extirpación del



Menopausia

útero, en cuyo caso la paciente presenta una amenorrea secundaria, o si ella incluye la ovariectomía bilateral, en cuyo caso sí corresponde la denominación de menopausia quirúrgica o inducida por cirugía. En estos casos la fertilidad natural finaliza inmediatamente con la ablación de las gónadas femeninas. En los otros casos de menopausia inducida, especialmente con el uso de drogas oncológicas o radiación, la función ovárica puede ser irregular durante meses o incluso años y existe alguna posibilidad que, luego de un tiempo, la misma se recupere.

f Postmenopausia

“La postmenopausia se define como el período de tiempo que sigue a la última menstruación, independientemente de si la menopausia fue inducida o espontánea”.

Fisiología

Actualmente se sabe que la transición del período reproductivo al no reproductivo en la vida de la mujer se inicia unos 10 a 15 años antes del cese definitivo de las menstruaciones, es decir, alrededor de los 35 años. A partir de esta edad pueden comenzar los cambios en la producción de hormonas ováricas que finalizan, una vez agotada la reserva folicular, con la menopausia.

El principal cambio hormonal en la etapa de transición (perimenopausia) es el aumento progresivo de la hormona foliculoestimulante (**FSH**). Estos niveles elevados de FSH obedecen a una considerable disminución en la producción de **Inhibina** por las células de la granulosa de los folículos ováricos y también a una respuesta inadecuada de los folículos a la hormona hipofisaria, la cual aumenta compensatoriamente su producción y así dando lugar a lo que se ha denominado “hiperestimulación ovárica endógena de la perimenopausia”.

Los niveles circulantes de hormona luteinizante (**LH**) suelen permanecer normales hasta la menopausia o cerca de su instalación, época en la cual alcanzan su máximo de una forma más rápida, para estabilizarse a partir del año de la última menstruación. En la postmenopausia alejada los valores de ambas gonadotropinas sufren gradualmente una moderada disminución.

La producción de **progesterona** durante la perimenopausia desciende progresivamente pero puede alcanzar picos de producción normal que revelan la ocasional existencia de ciclos ovulatorios lo cual no permite excluir totalmente la posibilidad del embarazo hasta que pasen 12 meses de la última menstruación.

14



La relación **estradiol/estrone** mayor a 1 de la perimenopausia se invierte en la postmenopausia en la cual la estrone es el principal estrógeno circulante. Esta hormona deriva primariamente de la aromatización periférica de la androstenediona (A) en tejidos periféricos como el tejido adiposo y el músculo y, secundariamente, de una pequeña secreción ovárica y adrenal. Posteriormente el estradiol baja a cifras por debajo de los 30pg/ml.

Sintomatología

A continuación se enumeran los principales síntomas menopáusicos con un breve comentario para cada uno. Ellos pueden manifestarse tanto en la perimenopausia como en la transición o aparecer en la postmenopausia inicial o tardía.

a Alteraciones del ciclo menstrual

Las **Irregularidades del ciclo** (hiper- poli- oligomenorrea) constituyen la manifestación clínica más frecuente –90% de las mujeres las presentan-. La **Amenorrea** a partir de los 12 meses de instalada imprime el sello diagnóstico definitivo.

b Síntomas vasomotores

Los **Sofocos** son súbitos aumentos en la temperatura corporal, de variable intensidad, seguidos por una sensación de frío y los **Sudores** acompañan a los sofocos, a veces como una simple perspiración y otras, especialmente por la noche, de gran intensidad y que despiertan a la mujer. Los sofocos tienden a desaparecer con el correr del tiempo, si bien no es muy raro registrarlos en pacientes en la séptima u octava década. Se estima que alrededor de un 20% de mujeres no los presentan o son muy leves y fugaces (menopausia silente)

Mucho se ha hipotetizado sobre el factor desencadenante de los sofocos y, si bien la estrógenoterapia puede anularlos o disminuirlos considerablemente en la gran mayoría de las pacientes, otros factores, además de los niveles bajos de estrógenos, pueden afectar el funcionamiento del centro termoregulador e iniciarlos o incrementarlos como situaciones de estrés, aumento en la temperatura ambiental, ingesta de alcohol o de alimentos muy condimentados. A este respecto cabe mencionar una alta respuesta al placebo de los sofocos (30 – 40%).

Otras causas de sofocos, si bien muy poco frecuentes, son: Hipertiroidismo, Feocromocitoma, Carcinoma, Leucemia, Tumor pancreático.



Menopausia

C Síntomas del tracto urogenital inferior

La disminución de los estrógenos ocasiona una progresiva pérdida de la elasticidad y humedad de la vagina, cambios hacia la alcalinidad del medio vaginal y, con el correr de los años, acortamiento de la vagina, empaldecimiento de la mucosa y aparición de pequeñas petequias que terminan configurando la denominada vaginitis atrófica. Este déficit también provoca, junto con el avance en edad y eventuales lesiones por los partos un debilitamiento en el tono muscular del diafragma urogenital. Los síntomas ocasionados por estos cambios son:

- Flujo
- Dispareunia
- Infecciones vaginales
- Ginecorragia
- Prurito vulvovaginal
- Prolapso genital
- Desinterés sexual

El hipoestrogenismo también repercute sobre el trígono vesical y la uretra disminuyendo el tono tisular, acortando la uretra y disminuyendo el espesor del epitelio, todo lo cual favorece la aparición de infecciones urinarias y de los siguientes síntomas:

- Polaquiuria
- Nicturia
- Disuria
- Tenesmo
- Incontinencia de orina genuina (de esfuerzo) o de apremio.

d Síntomas psicológicos y mentales

Los esteroides sexuales modulan la actividad de los neurotransmisores cerebrales y las fluctuaciones y disminuciones en los mismos, como ocurre en la perimenopausia y en la postmenopausia, pueden determinar la presencia de los síntomas que a continuación se enumeran, ya sea por dicho desbalance o por otros efectos que ellos provocan como son los sofocos y sudores que ocasionan situaciones perturbadoras al producirse en la vigilia o falta de sueño si ocurren por la noche.

- Irritabilidad
- Trastornos en el sueño
- Malhumor
- Miedo (a veces ataques de pánico)
- Sentimientos "negativos"
- Dificultades en la concentración mental
- Cansancio fácil
- Ansiedad
- Pérdida de memoria, son los más comunes síntomas psicológicos.



16



También puede agregarse un estado depresivo, temporario o reactivo a eventos estresantes, e incluso una depresión clínica.

e**Disfunción sexual**

La disminución del deseo sexual y/o la anorgasmia es frecuente en las mujeres en la transición o en la posmenopausia y no es comúnmente referido espontáneamente al médico. Desde el punto de vista hormonal la libido es determinada por los andrógenos, fundamentalmente la testosterona, pero el hipoestrogenismo también influye por las alteraciones psicológicas y los cambios tróficos en el tracto urogenital inferior que determinan. La ovariectomía bilateral produce una privación muy marcada en los niveles de andrógenos y estrógenos que puede perturbar seriamente la sexualidad.

f**Cambios en la piel y faneras cutáneas**

En la piel, a medida que se avanza en edad, la dermis se adelgaza, pierde su capacidad de retener agua, disminuyen las células del sistema inmune, aparecen cambios en la pigmentación y pierde elasticidad. Como resultado la piel pierde espesor, a veces se erosiona espontáneamente o al menor traumatismo, se vuelve seca y aparecen arrugas y máculas de color castaño, de variable intensidad y número, principalmente en rostro y brazos.

Las arrugas, especialmente alrededor de los ojos y las máculas se exacerban notablemente con la exposición al sol y el hábito de fumar.

Los estrógenos influyen sobre el colágeno de la piel y su deficiencia contribuye a los cambios arriba mencionados. Los andrógenos regulan la producción de sebo y un aumento en los mismos puede originar una forma particular de acné pápulo-nodular que algunas mujeres postmenopáusicas presentan en la mitad inferior de la cara y en el cuello.

En la postmenopausia y, en algunas mujeres, ya en la transición, aparecen cambios **en el pelo**. Los más frecuentes son: adelgazamiento del cabello y alopecia y aparición de pelo en la cara. Los andrógenos influyen fuertemente sobre el sistema piloso y el rol de los estrógenos aún no está bien esclarecido. El hiperandrogenismo relativo que aparece en estas épocas puede ser una causa determinante de dichos cambios.



Menopausia

g Aumento de peso

El avance en edad y el nuevo equilibrio hormonal (hipoestrogenismo más hiperandrogenismo relativo) son dos factores determinantes del aumento de peso y la distribución adiposa del tipo masculino (grasa abdominal) que se registra desde la transición y hasta avanzada la postmenopausia. La grasa corporal se acumula durante la vida adulta, aumenta proporcionalmente con la edad y se distribuye, preferentemente, alrededor de la cintura, lo cual es causa de frecuente queja por la mujer que transita la quinta o sexta década de vida. A esto debe agregarse la disminución de la actividad física, producto de la vida más sedentaria que la mayoría de las mujeres llevan luego de los 50 años -ó aún antes- y, en algunas otros factores como el aumento en la ingesta alimenticia y el consumo de alcohol.

h Síntomas osteoarticulares

El dolor en pequeñas y grandes articulaciones (artralgias) es una queja frecuente en la mujer postmenopáusica. La osteoartritis y la artrosis son sus causas más frecuentes. Los estrógenos son moduladores de la respuesta inmune y pueden tener una acción beneficiosa en la primera de estas patologías.

i Cambios en la visión

Disminución en la agudeza visual y Sequedad ocular son los síntomas más frecuentemente mencionados en la postmenopausia. El primero es más un efecto de la edad que del hipoestrogenismo. Con respecto al segundo ("síndrome del ojo seco") ha sido vinculado al hipoandrogenismo del avance etáreo ya que los andrógenos se ha mencionado que mantienen la función secretoria de la mucosa y un ambiente antiinflamatorio en el ojo y también con otros factores como climas secos, enfermedades autoinmunes, uso de diuréticos y antihistamínicos.

Patologías asociadas a la menopausia

Una vez alcanzada la menopausia es cuando la mayor parte de los síntomas y patologías asociadas directamente al hipoestrogenismo (síntomatología vasomotora, atrofia genitourinaria, etc.) y también las asociadas a la edad (enfermedad cardiovascular, osteoporosis, etc.) comienzan a establecerse para hacerse clínicamente aparentes. Por lo tanto, el médico debe aprovechar, tanto en las mujeres que venían colaborando en el mantenimiento de su salud desde su etapa fértil,





como en aquéllas que acuden por primera vez al médico a causa de sus quejas climatéricas, o en etapas posteriores cuando consultan por exámenes de rutina o control de su medicación hormonal o no hormonal para prevenir y detectar estas patologías.

a Enfermedad cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte para la mujer adulta. La incidencia de estas enfermedades comienza a aumentar con la edad en ambos sexos, pero en la mujer hay un aumento más marcado a partir de la menopausia. A partir de los 50 años, el riesgo acumulado de muerte por enfermedad cardiovascular (ECV) es del 31%, frente a un 2,8% por causa de una fractura de cadera y de un 2,8% por cáncer de mama. La enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular agudo son las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados e importantes causas de muerte en los países en desarrollo.

b Osteoporosis

Trastorno del esqueleto caracterizado por una alteración de la **resistencia ósea** y que predispone a una persona a un mayor riesgo de fracturas. La resistencia del hueso refleja principalmente la integración de la **densidad ósea** y la **calidad del hueso**.

La masa ósea disminuye con la edad, pero en la mujer el factor con mayor impacto sobre el hueso es la disminución de los niveles hormonales de estrógenos que ocurre con la menopausia. El hipoestrogenismo produce una pérdida rápida de masa ósea en los primeros años tras la menopausia, pudiendo llegar a perderse anualmente hasta un 4-6%. Posteriormente, la pérdida se hace de una forma más lenta, pasando a ser de un 1-2% cada año a partir de los 5 años tras el cese de las menstruaciones. Se ha observado que la masa ósea continúa perdiéndose hasta después de los 70 años, e incluso parece que la pérdida aumenta a partir de esa edad.

No todas las mujeres desarrollarán osteoporosis. Esto dependerá principalmente de:

- la cantidad máxima de masa ósea que alcanzó la mujer en su juventud (entre los 20 y los 35 años), es decir del “capital óseo” con que la mujer cuenta al llegar a la menopausia;
- la edad a la que se inicia la pérdida acelerada de hueso, ya que el número de años transcurridos después de la menopausia es un factor determinante de la masa ósea con mayor importancia que la edad cronológica.



Menopausia

- la velocidad o tasa de pérdida anual (“perdedoras lentas o rápidas”).
- la presencia de factores de riesgo (Tabla 2) que van a actuar por sí mismos o potenciar a los factores anteriores.

Tabla 2: Factores de riesgo para la osteoporosis postmenopáusica

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Hipoestrogenismo endógeno o exógeno (Uso de Gn-RH) • Edad (cada década ≠ el riesgo entre 1,4 y 1,8). • Deficiencia de andrógenos • Sexo femenino • Menopausia precoz • Raza (blanca y amarilla) • Sedentarismo • Predisposición genética • Inmovilización prolongada • Antecedentes de fracturas previas, especialmente de cadera • Eliminación urinaria de calcio aumentada | <ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes familiares de fractura osteoporótica • Absorción de calcio disminuida. Dieta pobre en calcio y/o vitamina D • Medicamentos (corticoides, tiazidas, anticonvulsivantes, hormona tiroidea) • Hipertiroidismo • Escasa o nula exposición al sol • Dieta hiperproteica • Delgadez • Exceso de alcohol/café • Hábito de fumar |
|--|---|

C Cáncer

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Los cánceres más frecuentes en las mujeres son: mama, pulmón, cuello uterino, colon y recto, endometrio y ovario, variando su prevalencia según las edades, etnias y condiciones socioeconómicas.

La Sociedad Americana de Oncología ha recomendado que las pruebas de chequeo para la prevención precoz del cáncer, incluidas las recomendaciones higiénico-dietéticos, se realicen, en general, anualmente en las personas mayores de 40 años. Las recomendaciones para la prevención y el control del cáncer son fundamentales, tanto a nivel de la población en general como a nivel individual. Los profesionales sanitarios deben estar muy pendientes e insistir a sus pacientes sobre la importancia de evitar o modificar, en lo posible, los factores de riesgo para el cáncer.

20

Sin embargo, a pesar de las diversas recomendaciones que se han realizado y de la eficacia demostrada por algunos de los programas existentes para la detección precoz del cáncer, en muchas ocasiones se ignoran y ni se les ofrecen a las mujeres información sobre los factores de riesgo ni se les recomienda la realización de las pruebas de chequeo, en especial a las mayores de 60 años.

d Deterioro Cognitivo, Enfermedad de Alzheimer

La concentración, la atención, la memoria y el aprendizaje son producto de complejos procesos biológicos que se desarrollan en el sistema nervioso central. Con el avance en edad se produce pérdida neuronal, disminución en la densidad de los receptores a los neurotransmisores y de los factores neurotróficos y disminución del aporte sanguíneo. Los estrógenos participan por diversos mecanismos –efecto sobre los neurotransmisores, acción sobre las enzimas cerebrales, formación de dendritas, aumento del flujo sanguíneo al cerebro– en el normal desarrollo de esas funciones, las cuales se ven afectadas por el hipoestrogenismo. En consecuencia, tanto el envejecimiento como la menopausia influyen negativamente sobre el adecuado funcionamiento del sistema nervioso central.

e Alteraciones del Sueño

Algunas mujeres consultan en la peri- y postmenopausia por alteraciones en el sueño. El hipoestrogenismo puede afectar la calidad del sueño por dos mecanismos. Por un lado por déficits en los neurotransmisores, especialmente noradrenalina y serotonina que están relacionados con distintas fases del sueño. Por otro lado, por la producción de sofocos y sudores que interrumpen el sueño. La progesterona y derivados también actúan sobre el sistema nervioso central teniendo propiedades sedativas e hipnóticas.

Otros factores: estrés, psicopatías, enfermedades físicas, obesidad, etc. pueden también alterar el sueño.

Diagnóstico de menopausia



El diagnóstico de menopausia se hace usualmente de forma retrospectiva tras 12 meses consecutivos de amenorrea sin otra causa evidente que la

Menopausia

justifique, o cuando se demuestran niveles plasmáticos de FSH permanentemente elevados. En condiciones normales, cuando la mujer tiene más de 45 años, o tras una doble ooforectomía, no es necesario recurrir a las pruebas de laboratorio para determinar el estado de postmenopausia. A las mujeres bajo anticoncepción hormonal, y a las hysterectomizadas que conservan los ovarios, se les debe determinar la FSH semestralmente a partir de, aproximadamente, los 50 años. La presencia de niveles de FSH plasmática superiores a 35 mUI/ml –y de E2 por debajo de los 25 pg/ml- en, por lo menos, dos sucesivas determinaciones, confirma el estado de postmenopausia.

En la postmenopausia, los niveles medios de estradiol circulante suelen ser de unos 15 pg/ml (10-20 pg/ml) y se invierte el cociente estradiol/estrone (<1) con respecto a la perimenopausia (>1); en las mujeres ooforectomizadas los niveles de estradiol están por debajo de los 10 pg/ml y provienen, casi totalmente, de la aromatización periférica de androstenediona a estrone (Tabla 4).

Tabla 4: Niveles de hormonas esteroideas circulantes en la peri- y postmenopausia

	Premenopausia	Postmenopausia
Estradiol	40-400 pg/ml	10-20 pg/ml
Estrone	30-200 pg/ml	30-70 pg/ml
Testosterona	20-80 ng/dl	15-70 ng/dl
Androstendiona	60-300 ng/dl	30/150 ng/dl

Evaluación clínica

El objetivo de un plan de salud para la mujer adulta es lograr su bienestar físico, psíquico y social. Las bases para desarrollar correctamente este objetivo son la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias.

a Historia Clínica

La historia clínica se realizará mediante una anamnesis detallada y una exploración física y ginecológica completa.



ANAMNESIS

- 1. Motivo de consulta.** Conocer lo mejor posible el motivo de consulta, a través de las manifestaciones de la paciente y de las respuestas a las preguntas del médico, servirá para dirigir la evaluación clínica eficazmente. En este punto, también es recomendable saber cómo percibe la mujer su propia salud.
- 2. Características sociodemográficas.** Tanto la edad de la paciente, como su nivel cultural y social, profesión, estado civil, participación en los ingresos de la pareja o el grupo familiar y hábitos de vida son datos imprescindibles para conocer sus posibles necesidades, requerimientos y eventuales riesgos de salud y establecer una buena relación médico-paciente.
- 3. Antecedentes médicos personales y familiares.** Toda intervención quirúrgica o enfermedad médica, alergia, traumatismos, etc. deben ser registrados como así también los factores de riesgos para las principales patologías asociadas tanto a la edad madura y la vejez como al hipoestrogenismo. Igualmente deben registrarse los antecedentes de enfermedades de origen hereditario o con tendencia familiar.
- 4. Antecedentes obstétricos y ginecológicos.** Es importante conocer con exactitud la historia menstrual de la mujer, la edad a la que tuvo la menarquia, el ritmo menstrual actual (o el tiempo de amenorrea) y la fecha de la última menstruación, así como su historia obstétrica. También si usa, o ha usado –y por cuanto tiempo- tecnología anticonceptiva y/o terapia hormonal sustitutiva (THS). Debe preguntarse si existe sangrado irregular, especialmente en pacientes bajo THS y establecer sus características. No debe omitirse preguntar a la mujer si es sexualmente activa y, en caso afirmativo, indagar sobre la calidad de la relación sexual y sobre el uso de mediadas protectivas tanto del embarazo no deseado como de las enfermedades de transmisión sexual.
- 5. Sintomatología.** La presencia de sintomatología climática puede valorarse utilizando alguno de los cuestionarios preparados para tal fin, como es el clásico Índice de Kupperman (Tabla 5). La utilización de alguno de estos cuestionarios permitirá valorar con más precisión, en las consultas sucesivas, la evolución de los síntomas y conocer cómo percibe la mujer su sintomatología.



Menopausia

Tabla 5: Índice de Kupperman

Síntomas	Factor	Severidad No presente = 0 Ligera = 1 Moderada = 2 Severa = 3	Conversión numérica
1. Vasomotores	4		
2. Parestesias	2		
3. Insomnio	2		
4. Nerviosismo	2		
5. Melancolía	1		
6. Vértigo	1		
7. Debilidad (cansancio)	1		
8. Artralgias y mialgias	1		
9. Cefaleas	1		
10. Palpitaciones	1		
11. Formicación	1		

Índice menopáusico (suma)

EXPLORACIÓN FÍSICA

1. Exploración física general. Debe realizarse una exploración física completa y sistemática incluyendo, al menos, la exploración de cabeza y cuello (con especial atención al tiroides), de la columna vertebral, del tórax y del abdomen, buscando posibles anomalías. Es fundamental medir la tensión arterial tras 5 minutos de reposo y la frecuencia cardiaca. Debe tallarse y pesarse a la paciente en ropa interior y descalza y calcular dos índices antropométricos.

Uno es el **índice de masa corporal (IMC = peso en kg/estatura en metros al cuadrado)**

- IMC entre 20 y 25 indica un peso saludable
- IMC menor de 20 se considera bajo peso
- IMC entre 26 y 29 indica sobrepeso
- IMC de 30 o más corresponde a obesidad

El otro es la relación entre el perímetro de la cintura y el de la cadera (ICC = Índice Cintura-Cadera). Un ICC superior a 0.85 se considera sobrepeso.

2. Examen mamario y palpación de huecos axilares.

3. Examen ginecológico completo. Inspección de la vulva, vagina y cérvix. Exploración abdominopélvica con palpación de útero y anexos.

24

Pruebas o estudios de control o “chequeo” médico

El control periódico de salud o “chequeo” médico representa una estrategia de prevención de salud para detectar precozmente una enfermedad determinada, cuando aún está en periodo asintomático o en estadio subclínico. Su objetivo es adelantar el diagnóstico y, en definitiva, disminuir la morbilidad y la mortalidad asociada a una patología.

Las recomendaciones sobre las pruebas o “tests” de control o “chequeo” que deben realizarse se basan en las evidencias disponibles sobre su efectividad y coste y teniendo en cuenta que los beneficios potenciales que se esperan obtener de la detección precoz de una enfermedad mediante su utilización deben superar a los posibles riesgos y molestias derivados del mismo.

De los 35 a 49 años debe hacerse anualmente la medición de altura, el peso, el índice de masa corporal (IMC), el examen ginecológico y mamario, el test de Papanicolau. En cada visita se deberá tomar la tensión arterial y la paciente deberá hacerse un autoexamen mamario mensual. La mamografía se hará bianualmente, al igual que el test de sangre oculta en heces. El perfil lipídico, si es normal, se hará cada 3 años, al igual que el nivel de hierro; y la glucemia, si es normal, cada 5 años. La densitometría se hará sólo si existen factores de riesgo.

De los 50 a los 65 años, lo único que cambia es que la mamografía y el análisis de sangre oculta en heces se harán anualmente. La densitometría ósea se hará, una a los 50 y otra a los 60 años. Si hay factores de riesgo, habrá que hacerla cada 3 años. La sigmoidoscopia habrá que hacerla cada 5 años, y la colonoscopia cada 10.

Terapia hormonal sustitutiva

Se aplica el término **Terapia Hormonal Sustitutiva (THS)** para referirse a la medicación que se utiliza para el tratamiento y/o la prevención de los síntomas y patologías asociadas a la deficiencia estrogénica en la mujer postmenopáusicas. Dicha medicación está constituida por hormonas esteroideas secretadas por el ovario, fundamentalmente los estrógenos. Estos pueden ser utilizados como único tratamiento, lo que se denomina **Terapia estrogénica sustitutiva (TES)** sólo o sin oposición o en combinación con progesterona o progestágenos, lo que se denomina **THS**. Las evidencias científicas indican que la mayo-



Menopausia

ría de los beneficios producidos por la THS se deben al efecto de los estrógenos. Sin embargo, es preciso asociar progestágenos en las mujeres que conservan el útero, para evitar el posible riesgo de patología endometrial asociado a la administración de los estrógenos sin oposición. Como también, con el mismo propósito arriba mencionado, se recurre a otras hormonas o sustancias de acción hormonal un término que se ha introducido recientemente es **Terapia Hormonal de la Postmenopausia**.

a Beneficios de la THS

Los beneficios de la THS son múltiples, algunos comprobados y otros en vías de ratificación (Tabla 6)

Tabla 6: Beneficios de la Terapia Hormonal Sustitutiva

Comprobados	Beneficio Relativo	Beneficio Absoluto
<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas Vasomotores y Tracto urogenital 	<p style="text-align: center;">>70 - 80 %</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis 	<p style="text-align: center;">2 - 5 % anual</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento DMO 	<p>Vertebral : 34 %</p>	<p>6 fracturas menos por 10.000 mujeres/año</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención fracturas 	<p>Cadera : 34 %</p>	<p>5 fracturas menos por 10.000 mujeres/año</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer de colon 	<p style="text-align: center;">37%</p>	<p>6 casos menos por 10.000 mujeres/año</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Mejor Calidad de Vida 		
<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas físicos generales • Síntomas sexuales • Síntomas psíquicos y generales • Síntomas generales y sociales 		
Probables		
<ul style="list-style-type: none"> • Función cognitiva 	<p style="text-align: center;">Mejoría</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Degeneración Macular 	<p style="text-align: center;">Evidencia escasa</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Glaucoma 	<p style="text-align: center;">Evidencia escasa</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Lágrimas secas 	<p style="text-align: center;">Evidencia escasa</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Piel seca, acné, hipertricosis 	<p style="text-align: center;">Mejoría</p>	

26

b **Riesgos asociados al uso de THS**

En la **Tabla 7** se presentan los riesgos relativos y absolutos de la THS.

Tabla 7: Riesgos de la Terapia Hormonal Sustitutiva

Comprobados	Riesgo Relativo	Riesgo Absoluto
• Cáncer de mama	26%	8 casos más por 10.000 mujeres/año
• Cardiopatía isquémica	29%	7 casos más por 10.000 mujeres/año
• Ictus	41%	8 casos más por 10.000 mujeres/año
• Tromboembolia venosa	121%	18 casos más por 10.000 mujeres/año
Probables		
• Ataques de epilepsia	Evidencia escasa	
• Asma	Evidencia escasa	
• Lupus Eritematoso	Evidencia escasa	

Las isoflavonas como medicación alternativa

Las **isoflavonas** son principios activos de estructura no esteroidea que incluyen diversos compuestos: genisteína, daidzeína, formonectina, biochanin A. Los dos primeros se encuentran en abundancia en la soja y subproductos.

Las isoflavonas pueden ser estrógeno-agonistas o -antagonistas de acuerdo a varios factores (concentración, nivel de estrógenos endógenos, órgano diana y sus receptores). También pueden actuar por otros mecanismos fuera del receptor estrogénico y sus efectos pueden deberse tanto a la isoflavonas como a la proteína de la soja o a otros componentes de la dieta. Además, la isoflavona puede ser de origen sintético.

El efecto de las isoflavonas que tiene mayor reconocimiento es una disminución del colesterol-LDL y triglicéridos y un aumento del HDL en niveles variables.

La FDA aprobó el uso de estos nutrientes diciendo "25 g/día de soja-proteína como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca". Como se ve una declaración que condiciona su uso al agregado de una alimentación restringida en grasas.

Otro efecto encontrado en diferentes ensayos clínicos, aunque no en todos, es la disminución significativa del número de sofocos. Esta mejoría es ciertamente menor que la obtenida con los tratamientos con THS, pero la frecuencia de efectos indeseables es prácticamente inexistente, permitiendo un seguimiento netamente superior a largo plazo.



Menopausia

No obstante, la investigación sobre estos productos debe proseguir y puede arrojar resultados útiles tanto el uso aislado como la eventual combinación con hormonas.

Bibliografía

- Burger HG. Diagnostic role of folliclestimulating hormone (FSH) measurements during menopausal transition: an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. *Eur J Endocrinol* 1994;130:38-42.
- Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23:129-32.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.
- Hulley S, Grady D, Bush T et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13
- Klein NA, et al. Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2742-5.
- Kronenberg F. Hot flashes. En Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Second ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:157-77.
- Kuller LH, Simkin-Silverman LR, Wing RR, Meilahn EN, Ives DG: Women's healthy lifestyle project: A randomised clinical trial. *Circulation* 2001;103:32-37.
- Kupperman HS, Wetchler BB, Blat MHG. Contemporary therapy of hte menopausal syndrome. *JAMA* 1959;171:1627-37.
- Longcope C. The endocrinology of the menopause. In Lobbo RS, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Second ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999:35-40.
- Menopause Core Curriculum Study Guide. Cleveland : The North American Menopause Society; 2000.
- Metka M, Enzelsberger H, Knogler W, et al. Ophthalmic complaints as a climacteric symptom. *Maturitas* 1991;14:3.8.
- Mosca L, Grundy SM, Judelson et al. Guide to preventive cardiology in women. AHA/AAC scientific statement: consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-84.
- Paganini-Hill. The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. *Arch Int Med* 1995;155:2335-29.
- Palacios S, Figueroa Casas P. Plan de Salud para la Mujer Adulta. IMS, 2002
- Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ, Spanish Menopause Society (AEEM). Relevant results of the WHI study for the management of the menopause in Spain.
- Maturitas. 2003 Jan 30;44(1):83-6.
- Samsoie G. Urogenital aging: a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178 (suppl):245:49.
- Scambia G, Mango D, Signorile P, Angeli R, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7(2):105-111
- Shaver JLF. Sleep problems: II: Assessment and treatment. *Menopause management* 2000;9:14-18.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. 1ª edición en castellano. Waverly Hipánica S.A, Madrid 2000.
- St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavones-rich or isoflavones-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001;8(1):17-26.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995;273:199-208.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996;276:1389-96.

28

- Upmalis D, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone F, Lamia R. Vasomotor symptoms relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicente, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7(4):236-242
- Utian WH. The International Menopause Society menopause-related terminology definitions. *Climacteric* 1999;84:300-303
- Van Duijn CM. Hormone replacement therapy and Alzheimer's disease. *Maturitas* 1999;31:201-06.
- Weiss G. Clinical implications of perimenopausal steroid changes. *Climacteric* 2001;4:93-94.
- World Health Organization. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis:Report of a WHO Study Group. Geneva, World health organization:1994; Technical Report Series 843.
- Yaffe K, Sawaya GS, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women.Effects on cognitive function and demencia. *JAMA* 1998;279:688-95.

LA SOJA





La soja, empleada milenariamente por los pueblos asiáticos como elemento básico dentro de su alimentación, puede ser considerada en la actualidad, debido a las características farmacológicas de sus distintos principios activos (fitoestrógenos, lecitina, proteína...), como una de las plantas medicinales que mayor interés despiertan en cuanto a sus posibilidades terapéuticas y, en particular, en el tratamiento del síndrome climatérico



SOJA (*Glycine max* L.)**Descripción**

La soja corresponde a la especie *Glycine max* (L.) Merr., de la familia Fabaceae. Desde el punto de vista botánico se encuentra muy próxima a *G.soja Siebold & Zucc.*, que podría ser su ancestro espontáneo.

La soja es una pequeña planta herbácea, anual; sus tallos pueden ser rastreros o erectos, de hasta 150 cm. de altura. Las hojas se encuentran divididas en tres foliolas de forma oval y pubescentes. Presenta flores papilionáceas de pequeño tamaño, agrupadas en inflorescencias axilares y cuya coloración puede ser blanco-amarillenta o azul-violácea. El fruto es una vaina arqueada, vellosa, de color castaño, que contiene 1-4 semillas de color variable (desde el blanco amarillento al castaño) y de forma ovoidea o esférica.

Crece en las zonas templadas del planeta y su cultivo se encuentra ampliamente distribuido. La parte empleada es la semilla.

Según distintos autores, la soja es originaria del continente australiano, a partir del cual fue introducida en China por las aves migratorias. Se tiene noticia de que la ingesta de los preparados de soja data de la época de la construcción de la muralla china (3000 a.C.), siendo empleada tanto como alimento de emergencia en viajes largos y expediciones, como para suplir la escasez de algunos productos alimenticios en determinadas épocas del año. Su importancia era tal en el lejano oriente que los chinos la consideraban, junto al arroz y el mijo, como uno de los granos sagrados.



Menopausia

Figura 1: Productos derivados de la soja (I)

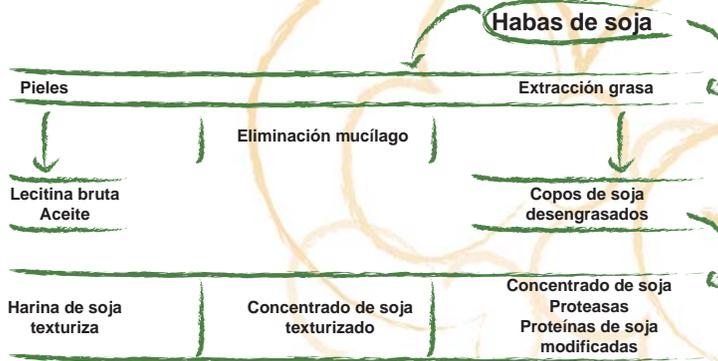
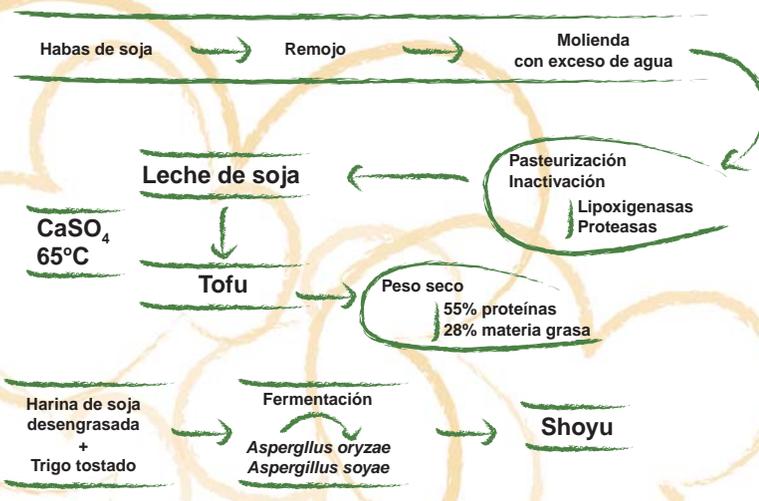


Figura 2: Productos derivados de la soja (II)



En los países asiáticos se emplea fundamentalmente bajo forma de leche (*tonyu*), obtenida mediante remojo de las semillas, molturación de las mismas, posterior ebullición y filtración. Otro preparado de soja ampliamente utilizado es el tofu, procedente de la coagulación, goteo y prensado del *tonyu*. El tofu se consume de diversas formas. Además de estos preparados, a partir de la soja se obtienen otros productos de amplio consumo en los países asiáticos. (fig. 1, 2). Los derivados más conocidos en el mundo occidental de esta legumbre tan versátil son el tofu, el aceite, la leche de soja y demás productos “lácteos” derivados de la soja, así como análogos de la carne



34

tales como la proteína vegetal texturizada (PVT). El uso de esta última se encuentra muy extendido en la industria alimenticia, de tal forma que se estima que el 60% de los alimentos procesados contienen PVT. Esto explica por qué la soja se ha convertido en uno de los principales vegetales cultivados y uno de los primeros en ser modificado genéticamente (introducción de un gen que la hace resistente a los herbicidas). Su introducción en Europa data del siglo XVII. Su cultivo llegó a Estados Unidos a principios del siglo XX.

Composición química

Las semillas de soja contienen alrededor de un 8% de agua, entre 4-5% de sales minerales entre las que predominan las de potasio y calcio. El fósforo, muy abundante en la soja, se encuentra sobre todo en forma orgánica (fitina, lípidos y proteínas fosforadas).

Los glúcidos son relativamente poco abundantes (15-25%). Se encuentran constituidos por sacarosa, rafinosa y estaquiosa, acompañadas de pentosanas y galactosanas. En la madurez se detectan pequeñas cantidades de almidón.

Los lípidos se encuentran presentes en cantidades que oscilan entre el 15 y el 20%. Tan solo el 12% de los mismos corresponde a triglicéridos de ácidos grasos saturados, predominando los triglicéridos de ácidos grasos insaturados tales como el oleico (30%), linoléico ($\geq 50\%$) y linolénico (2-4%). Además de estos triglicéridos, la soja posee fosfolípidos, entre los que destaca la lecitina (1-5%) y esteroides (estigmasterol y sistosterol).

El contenido en proteínas de las semillas de soja es muy abundante, pudiendo alcanzar el 50%. Se encuentran representados por una albúmina, una globulina, la glicina y una caseína (de naturaleza fosfoprotéica), próxima estructuralmente a la de la leche de vaca. Esta riqueza en proteínas que contienen todos los aminoácidos esenciales, en un equilibrio muy cercano al de la carne vacuna, es la que presta a las semillas de soja su alto valor alimenticio, si bien no contiene vitamina B₁₂ y el hierro se encuentra en cantidad insuficiente, a diferencia de lo que ocurre con la carne de vacuno.

El contenido vitamínico de las semillas de soja corresponde sobre todo a vitaminas del grupo B (tiamina, niacina y ácido pantoténico), tocoferoles (vitamina E) y trazas de vitamina D.

Además de amilasa y de distintas proteasas, las semillas de soja contienen ureasa en cantidades notables.

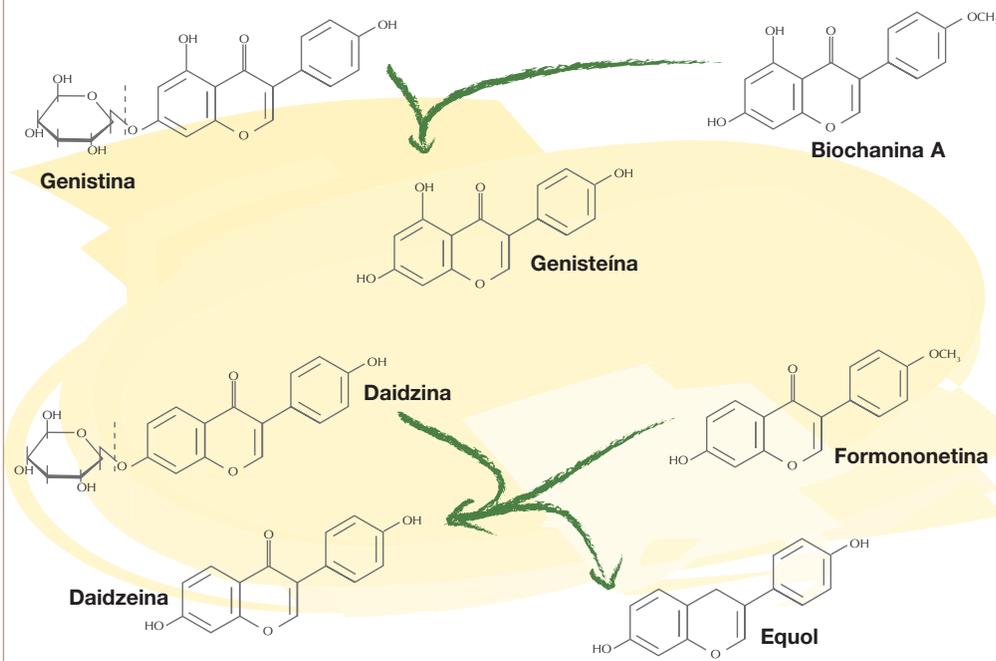


Posee pequeñas cantidades de carotenoides y de saponósidos esteroídicos.

Menopausia

Entre los derivados fenólicos se puede citar la presencia de antocianos, propios de las variedades violácea y negra, si bien los compuestos de naturaleza fenólica de mayor importancia en la soja son las isoflavonas, representadas fundamentalmente por los glucósidos de la genisteína y de la daidzeína (genistina y daidzina, respectivamente), acompañados de otras isoflavonas tales como la gliciteína (1, 2) (fig.3).

Figura 3: Estructura de las principales isoflavonas y derivados



Farmacología

a Lecitinas

El interés de la lecitina de soja se encuentra centrado en su posible actividad como antihipercolesteremiante. Su empleo en este sentido se viene realizando desde hace varias décadas si bien hasta fechas relativamente recientes no existían trabajos que avalasen este empleo terapéutico. En el momento actual se conoce que la lecitina de soja da lugar a un incremento en plasma de la fracción no esterificada del colesterol, lo cual conduce a un descenso tanto de la absorción intestinal del colesterol, como de la síntesis del mismo (3).

> Este efecto positivo de la lecitina de soja sobre las tasas elevadas de colesterol puede ser debido, al menos en parte, a la estimulación del sistema Apo AI de lipoproteínas de alta densidad.

b Proteínas

Los resultados obtenidos en distintos ensayos clínicos controlados, han mostrado que la proteína de soja tiene una incidencia positiva sobre el perfil lipídico. La actividad antihipercolesterolemia de las proteínas de soja podría explicarse por un incremento del número de receptores al LDL. De hecho, se ha podido observar que la degradación de las LDL por las células mononucleares es ocho veces mayor en las personas que siguen una dieta a base de soja que en los no consumidores de esta legumbre (4).

Por otra parte, se ha demostrado, en animales en cuya dieta entraba la proteína de soja, que el descenso en colesterol hepático, se encuentra acompañado de un incremento en la excreción fecal de ácidos biliares (5).

La polémica surge al considerar estos beneficios de la proteína de soja sobre el perfil lipídico: ¿son debidos en exclusiva a la proteína en sí o pueden ser atribuidos a distintos componentes presentes en los preparados y distintos a la proteína? La consideración de los datos aportados por distintos autores hace pensar que si bien las isoflavonas presentes en determinados casos en la proteína de soja contribuyen en forma significativa al efecto sobre el perfil lipídico, no por ello cabe concluir que la proteína está exenta de efecto en este sentido, tal y como se ha puesto de manifiesto en experiencias en las cuales el preparado proteico había sido purificado y, por tanto, desprovisto de compuestos tales como las isoflavonas. Si bien los mecanismos mediante los cuales la proteína de soja da lugar a este efecto benéfico no se encuentran establecidos, podría suponerse que la unión en el intestino de los ácidos biliares a la proteína, con el consiguiente incremento en la excreción de los primeros, contribuye a la mejora en los parámetros lipídicos (6).

ACTIVIDAD ANTICANCEROSA (FACTOR BOWMAN-BIRK)

> Otro hecho interesante y con ciertas posibilidades terapéuticas en un futuro es el relativo a la presencia en la soja de determinados compuestos de naturaleza protéica, pertenecientes a la familia de los factores de Bowman-Birk, los cuales son inhibidores de la proteasa. Su interés se encuentra basado en que los inhibidores de las proteasas se comportan como agentes quimiopreventivos en el proceso de transformación de una célula normal en una célula cancerosa, es decir, tienen la capacidad de suprimir el proceso canceroso (7).

Menopausia

En otro sentido, el consumo de proteína de soja parece ejercer un papel positivo en el proceso litíasiaco: para un aporte similar de calcio, el consumo de proteínas de soja sobre el de proteínas animales conduce a una disminución en la excreción de calcio y de ácido úrico y un incremento en la excreción de citrato, previniéndose de esta forma la formación de cálculos renales (8).

C Isoflavonas

ACCIONES FARMACOLÓGICAS Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Dentro de los distintos compuestos presentes en las semillas de soja, el mayor interés desde el punto de vista farmacológico corresponde a los derivados isoflavónicos genisteína y daidzeína, los cuales ejercen sus acciones a través de distintos mecanismos tales como interacción con receptores estrogénicos, unión a proteínas plasmáticas, inhibición enzimática, actividad antioxidante y otros.

- 1. Interacción con receptores estrogénicos (9):** la posibilidad de unión de las isoflavonas a los receptores estrogénicos parece ser debida a que la distancia entre sus dos grupos hidroxilo es igual a la que existe entre los dos grupos hidroxilo del 17 β -estradiol (E₂). Esta capacidad de unión con los receptores estrogénicos se encuentra influenciada a su vez por el número y posición de dichos grupos hidroxilo (fig. 4).

Figura 4: Relación entre la estructura y la actividad estrogénica

Relación estructura/acción

En relación con posición y número de grupos -OH

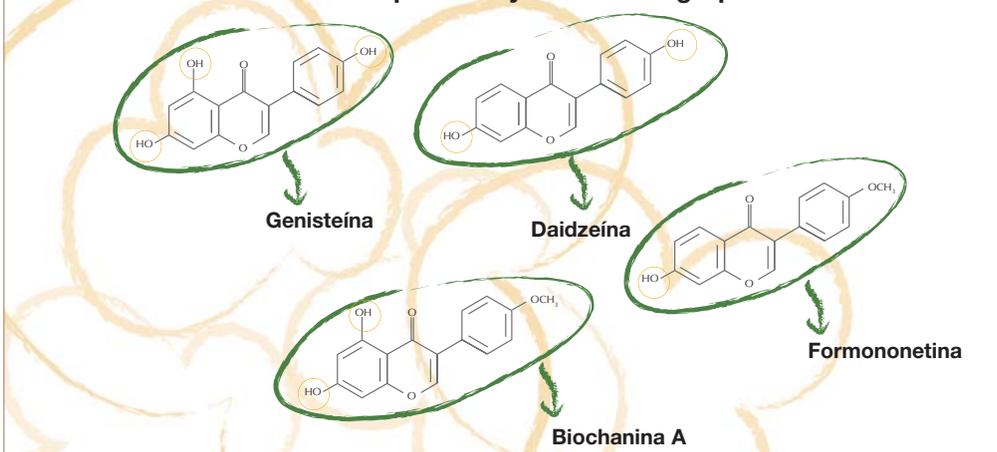
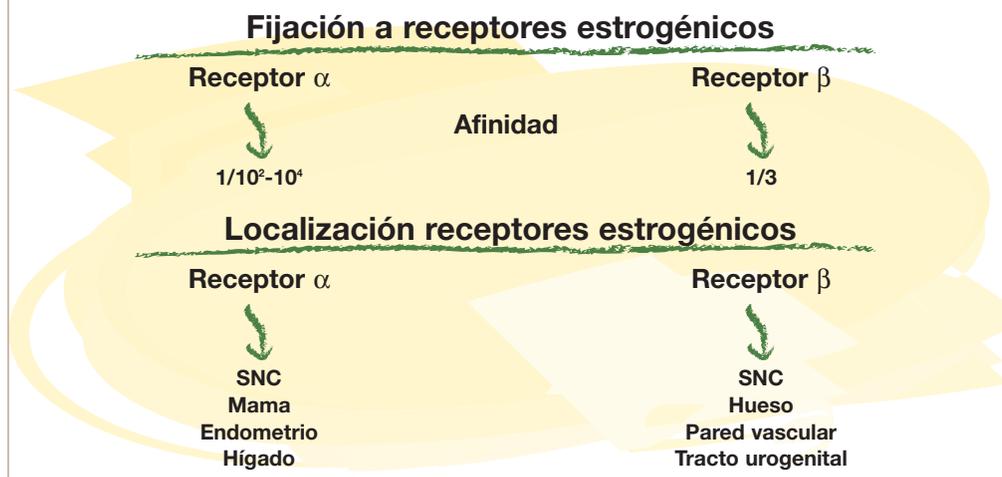


Figura 5: Afinidad hacia receptores estrogénicos y localización de los mismos

La unión de las isoflavonas a los receptores estrogénicos da lugar a la formación de un complejo ligando-receptor que es funcionalmente equivalente al formado por el 17β -estradiol, dando lugar a un incremento de la actividad transcripcional de los receptores estrogénicos. Sin embargo, la respuesta que se obtiene tras la unión de las isoflavonas a los receptores estrogénicos no tiene la misma intensidad que cuando la unión se realiza con el 17β -estradiol, debido a la menor afinidad de las isoflavonas hacia los receptores estrogénicos. Dicha actividad varía en función del receptor estrogénico considerado, α o β , los cuales presentan una localización tejido específica (10) (fig.5). Tal y como se puede apreciar, la afinidad de las isoflavonas es apreciable en el caso de los receptores β y muy baja hacia los receptores α . Este hecho hace suponer que las acciones de las isoflavonas serán más marcadas en los órganos y tejidos diana en los que predominan los receptores β , tales como sistema nervioso central, hueso, pared vascular y tracto urogenital.

Ahora bien, hay que tener en cuenta que la afinidad hacia los receptores estrogénicos no es el único parámetro a considerar con respecto a la potencia estrogénica de las isoflavonas, debido a que en la misma juegan también un importante papel tanto la presencia de factores coactivadores o correpresores en las células diana, como el tipo de isoflavona, y ello sin perder de vista la mayor facilidad de acceso a los receptores estrogénicos con respecto al 17β -estradiol que poseen las isoflavonas, debido a que la fracción libre circulante de las mismas es de un 50%,

Menopausia

mientras que la del 17β-estradiol es sólo del 3%. A todo lo anterior se une el hecho de que las concentraciones de las isoflavonas en los líquidos biológicos pueden alcanzar, en personas que ingieren a diario preparados de soja, una concentración hasta 1000 veces superior a la de 17β-estradiol.

En lo que se refiere al modo de actuación sobre el receptor β, se ha puesto de manifiesto que las isoflavonas, en particular la genisteína, ejercen su actividad transcripcional sobre el receptor β mediante el reclutamiento de correclutadores de dicho receptor estrogénico (11). Ello queda puesto de manifiesto en distintos ensayos realizados con la genisteína, en los cuales se ha encontrado una disminución en la formación de factor de necrosis tumoral α (TNF- α), incremento en la producción de fosfatasa alcalina y de luciferasa, compuestos cuya modulación es dependiente de la actividad transcripcional del receptor β estrogénico.

Estos hechos son concordantes con las observaciones según las cuales la hélice 12 de la superficie AF-2 se encuentra en una posición diferente cuando la genisteína está unida al receptor β en comparación con la que presenta dicha hélice tras unión del 17β-estradiol con los receptores α o β (fig. 6). Los resultados de estas experiencias (12) sugieren que las isoflavonas pueden actuar como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs).

Además de su unión a los receptores estrogénicos nucleares, la genisteína puede unirse, al igual que el 17β-estradiol, a los receptores estrogénicos de membrana, dando lugar a los denominados efectos estrogénicos de respuesta rápida (en cuestión de segundos o minutos), entre los cuales cabría citar los relacionados con la modulación de la secreción de prolactina, presión arterial, etc.

Figura 6: Interacción de isoflavonas con el receptor β estrogénico

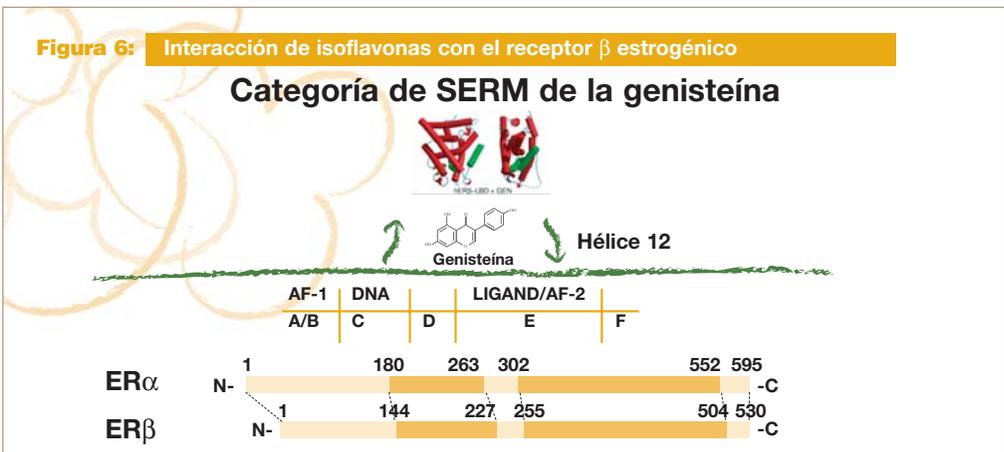
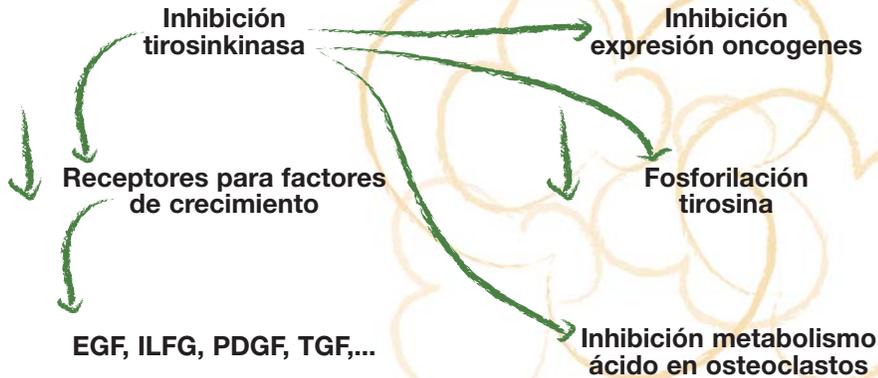


Figura 7: Inhibición tirosinkinasa

2. Inhibición enzimática: Los abundantes estudios realizados sobre las isoflavonas dotadas de capacidad estrogénica, especialmente sobre la genisteína, han puesto de manifiesto su potencialidad como inhibidores de numerosos enzimas. Cabe destacar en primer lugar la clara inhibición del enzima tirosinkinasa (13) por parte de la genisteína, hecho que abre unas amplias expectativas en cuanto a su posible empleo como anticanceroso, a consecuencia de la variada serie de eventos (fig.7) en que se encuentra implicada dicha enzima:

- Inhibición de la expresión de oncogenes tales como c-fos y c-jun.
- Disminución del número de receptores para distintos factores de crecimiento implicados en procesos de proliferación/diferenciación celular, entre los que cabe citar a los siguientes: factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento semejante a la insulina (ILGF), factor de crecimiento plaquetario (PDGF), factor de crecimiento tumoral (TGF), etc. La disminución del número de receptores para estos factores se traduce en un descenso de su actividad, con el consiguiente beneficio en cuanto a disminución de la proliferación tumoral. Por otra parte, estos factores se encuentran implicados en los procesos de angiogénesis, determinantes en el crecimiento tumoral y en la aparición de metástasis.
- La inhibición de la tirosinkinasa ocasiona una disminución de la fosforilación de la tirosina y, por tanto, una inhibición de la agregación plaquetaria. Si bien este hecho no se encuentra en relación con los posibles efectos anticancerosos de la genisteína, puede ser relevante en lo que se refiere a la protección cardiovascular.

Menopausia

- Inhibición del metabolismo ácido en los osteoclastos, dando lugar a un descenso de la actividad de estas células óseas responsables del proceso de resorción en el hueso.

Las isoflavonas, además de ejercer este efecto inhibitor sobre la tirosinkinasa, son capaces de actuar sobre otras muchas enzimas, tal y como ocurre en el caso de las topoisomerasas I y II, enzimas que catalizan cambios topológicos en el ADN y que son necesarias en la replicación del mismo. En este caso las isoflavonas actúan mediante una estabilización del complejo topoisomerasa-ADN, induciendo el proceso apoptótico o muerte celular programada, tal y como se ha observado en líneas celulares de cáncer de mama (14).

La aromatasas, enzima implicada en la formación del 17β -estradiol a partir de sus precursores es también inhibida por la genisteína, con lo cual las tasas de la hormona se encuentran disminuidas (15). Este hecho puede tener una especial relevancia en el caso de cánceres hormono-dependientes. Algo similar ocurre con la 5β -reductasa, enzima implicada en este caso en la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Sin embargo, las isoflavonas no ven limitado su papel a lo anterior en lo que se refiere a la repercusión de su actuación inhibitoria enzimática sobre las concentraciones de hormonas: se ha demostrado que la genisteína produce también un efecto inhibitor sobre otras enzimas (sulfotransferasas y 17β -hidroxiesteroide dehidrogenasa) (16) claramente implicadas en la formación de hormonas sexuales.

La genisteína produce también la inhibición de enzimas relacionados con los procesos inflamatorios (ciclooxigenasa y lipooxigenasa), así como del enzima colesterol 7α -hidroxilasa, implicado en la formación de ácidos biliares a partir del colesterol.

3. Actuación sobre proteínas plasmáticas: Tras la administración de preparados de soja, se observa un incremento de la globulina conjugadora de hormonas sexuales (SHBG) a la que se une el 17β -estradiol, debido a lo cual se produce un descenso en la fracción libre circulante de la hormona. Este hecho se debe a que la genisteína es capaz de inducir, según se ha demostrado en ensayos *in vitro* en cultivos de hepatocitos, la síntesis de SHBG. Por otra parte, la genisteína, al igual que el 17β -estradiol, produce un incremento de SHBG en el interior de la célula, mientras que daidzeína y equol elevan los niveles tanto intra como extracelulares de esta globulina (17).

4. Actividad antioxidante: El amplio grupo de derivados polifenólicos al que pertenecen las isoflavonas, presentan, en términos generales, propiedades antioxidantes más o menos marcadas. En el caso de las isoflavonas con activi-





dad estrogénica presentes en la soja y otros vegetales, la máxima capacidad antioxidante corresponde a la genisteína, conjuntamente con el equol, metabolito procedente de la actividad de la flora intestinal sobre la daidzeína (18). Dicha actividad antioxidante da lugar a una disminución de las formas reactivas de oxígeno, como consecuencia de lo cual cabe esperar:

- Protección de la pared vascular por disminución del proceso oxidativo sobre el LDL- colesterol.
- Beneficio en distintas patologías iniciadas y/o agravadas por un estrés oxidativo. Este efecto positivo sobre el status oxidativo se ve beneficiado por la administración de preparados que contengan isoflavonas, conjuntamente con vitamina C.

5. Otros mecanismos de acción: Las isoflavonas presentes en la soja inhiben la unión del tromboxano A_2 a su receptor plaquetario, por lo que dan lugar a una disminución en el proceso de agregación plaquetaria (13).

Podemos hablar también de un incremento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina.

La genisteína favorece la disminución de la concentración de Ca^{2+} mediante un mecanismo en el que se combina una menor entrada de Ca^{2+} en la célula con el incremento en la captación de este catión por el retículo endoplasmático. Este descenso en el Ca^{2+} libre intracelular favorece la relajación del músculo liso vascular, la cual se ve favorecida tanto por el incremento de la NO- sintasa y, por tanto del agente vasodilatador óxido nítrico, como por el descenso del péptido vasoconstrictor endotelina- 1 que inducen las isoflavonas (19).

A la vista de estos mecanismos, en unión de los expuestos en anteriores apartados, cabe pensar que las isoflavonas pueden jugar un interesante papel en la protección cardiovascular.

El descenso en la producción de endotelina- 1 se traduce además en un cierto papel protector de la genisteína en determinados procesos neoplásicos, puesto que se ha demostrado que la endotelina- 1 actúa como factor de crecimiento en el caso de algunos tumores.

Las isoflavonas de la soja, y en particular la genisteína, favorecen los procesos de diferenciación celular, a la vez que son capaces de inducir la apoptosis o muerte celular programada de células cancerosas mediante mecanismos que no implican la inhibición enzimática (20).



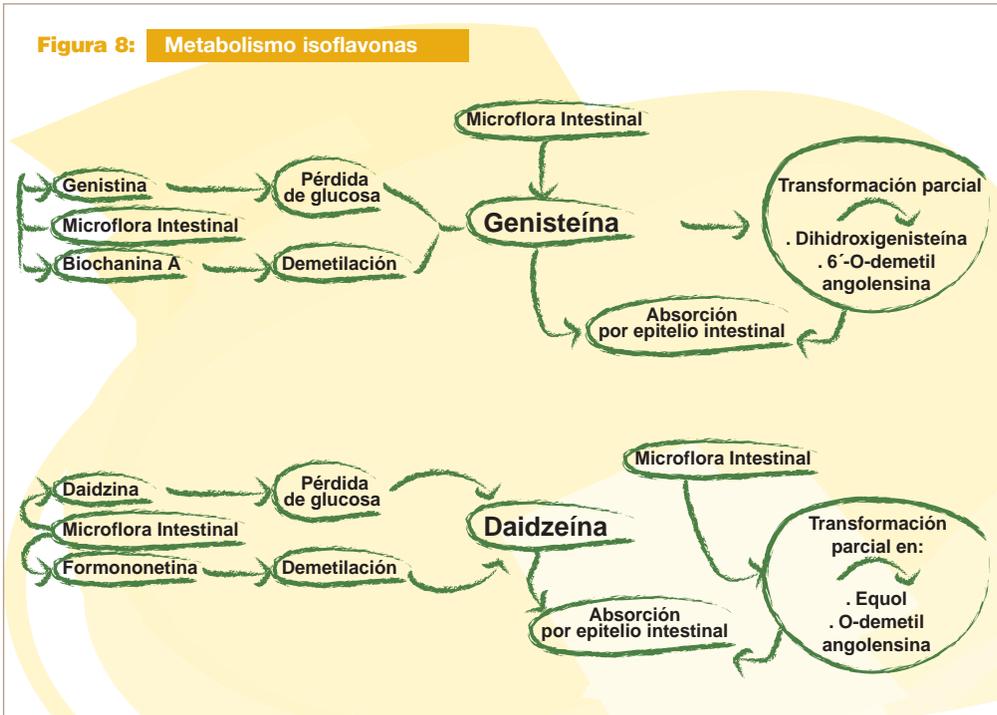
Menopausia

Como consecuencia de la totalidad de los mecanismos considerados, las isoflavonas tienen una serie de efectos que justifican el interés despertado por este grupo de compuestos tanto en lo que se refiere a su empleo terapéutico en el síndrome climatérico, como en lo relativo al posible papel que, en un futuro, puedan jugar en el tratamiento de afecciones cancerosas.

FARMACOCINÉTICA

Los derivados isoflavnicos contenidos en la soja, tras su administración oral, son sometidos a la actuación de distintas enzimas elaboradas por la flora intestinal. Esto conduce a la hidrólisis de los compuestos isoflavnicos glicosilados y/o metoxilados, de forma que se produce un incremento significativo de la cantidad de isoflavonas activas (genisteína, daidzeína, gliciteína...), de escasa presencia en las semillas de soja. Además de la hidrólisis, en el intestino tienen lugar otros procesos tales como hidrogenación, pérdida de grupos hidroxilo, etc., que dan origen a la formación de distintos metabolitos (dihidrogenistena, 6'-hidroxi-O-demetilangolensina (O-DMA), equol, etc.), absorbidos a través del epitelio intestinal conjuntamente con las demás isoflavonas formadas (21) (fig.8).

Figura 8: Metabolismo isoflavonas



El tiempo medio ($t_{1/2}$) de absorción depende de la isoflavona considerada. La daidzeína se absorbe más rápidamente que la genisteína, de tal forma que en los primeros momentos la concentración en plasma de la primera es el doble que la de la segunda, igualándose ambas concentraciones en el plazo de 15 horas tras la administración (22). A pesar de las diferencias observadas en los $t_{1/2}$ de absorción, a las seis horas de la administración la biodisponibilidad de ambas es la misma, puesto que las áreas bajo las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las concentraciones de las isoflavonas y sus precursores en el preparado administrado.

Los picos plasmáticos máximos son de $7,4 \pm 0,8$ horas para la daidzeína y de $8,4 \pm 0,7$ horas para la genisteína. Los de O-DMA y equol se encuentran entre los de las dos isoflavonas citadas. Hay que señalar que en el caso de O-DMA y equol, procedentes del metabolismo de la daidzeína se observa una gran variabilidad en cuanto a su concentración plasmática, hecho que puede ser indicativo de la existencia de metabolizadores lentos y rápidos de la daidzeína (23). Las vidas medias de genisteína y daidzeína son de 8,4 horas y 5,8 horas respectivamente. Este dato apunta hacia la conveniencia de administrar dos dosis diarias de los preparados que contengan este tipo de compuestos.

Los parámetros de excreción urinaria presentan igualmente diferencias significativas: la daidzeína ($t_{1/2}$ de excreción = 4,4 horas), se excreta mucho más rápidamente que la genisteína ($t_{1/2}$ de excreción = 6,7 horas). La eliminación fecal es cuantitativamente muy inferior a la urinaria (24).

Las isoflavonas se encuentran sometidas al ciclo entero-hepático: tras su absorción en el intestino pasan al hígado, donde son sulfo- y glucuronoconjugadas, lo cual favorece el mantenimiento de concentraciones plasmáticas adecuadas.

La biodisponibilidad de las isoflavonas, al igual que ocurre en el caso de otros muchos principios medicamentosos, puede verse afectada por distintos factores:

- **Metabolismo individual:** La existencia dentro de la población de metabolizadores lentos y rápidos de las isoflavonas, y en particular de la daidzeína, queda puesta de manifiesto por la gran variabilidad que muestran las concentraciones plasmáticas de distintos metabolitos, especialmente del equol (23). El incremento de las tasas de equol a expensas de la daidzeína no supone, en principio, una disminución de la eficacia del preparado, puesto que este metabolito presenta una actividad estrogénica y antioxidante más marcada que la de la daidzeína (25).
- **Dieta y microflora intestinal:** En términos generales, la adecuada presencia de fibra en la dieta promueve la formación de microflora intestinal, lo cual favorece la

Menopausia

absorción y la biodisponibilidad de las isoflavonas, debido a que una adecuada presencia de microflora facilita las reacciones enzimáticas que han de darse sobre las isoflavonas. Sin embargo, un exceso de fibra puede ser contraproducente para la absorción de las isoflavonas: la suplementación de la dieta con 40 g. de fibra da lugar, a las 24 horas de la administración, a un descenso del 55% en los niveles plasmáticos de la genisteína, mientras que la daidzeína no se ve afectada (26). Este hecho podría ser explicado por la posible formación de enlaces hidrofóbicos entre la genisteína y el exceso de fibra administrada.

- **Sexo y tiempo de administración:** tal y como muestran distintos estudios, al inicio de la administración de preparados de soja, las mujeres excretan las isoflavonas más rápidamente que los varones (24). Sin embargo, transcurrido un mes de tratamiento, se produce en las mujeres un enlentecimiento de este parámetro, de tal forma que sus valores se igualan a los de los varones. En términos generales, este hecho se ve acompañado de un incremento en la formación de equol.

En cuanto a la conveniencia de administrar preparados elaborados con las formas activas (genisteína, daidzeína, etc.) en contraposición con preparados valorados de soja en los que predominan los precursores de las mismas, se apoya en el hecho de que las formas activas ya no han de ser hidroxiladas en el intestino y tendrían, por tanto, una mayor biodisponibilidad. Ahora bien, los resultados obtenidos por King et al (27), indican que a las 8 horas de la administración no se aprecian diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas de la genisteína, con independencia de que haya sido administrada como tal o como precursor.

Aspectos clínicos de la soja

a Sintomatología menopáusica

La incidencia de síntomas vegetativos menopáusicos varía entre el 70-80% en los países occidentales (28) y el 14-18% en el extremo Oriente (29, 30). Esta gran diferencia se ha atribuído, en parte al menos, a las diferencias dietéticas entre ambas poblaciones: en el extremo Oriente, el consumo de alimentos ricos en fitoestrógenos es muy superior al de las dietas de tipo occidental. Así, mientras que en los países asiáticos el consumo de genisteína diario, casi por completo a partir de preparados de soja, es de unos 20-80 mg/día, en los EEUU la ingesta diaria de la misma isoflavona se estima en unos 1-3 mg/día (31). Y aunque, ciertamente, en la percepción subjetiva de los síntomas menopáusicos intervienen de manera muy relevante factores

46

psicosociales y culturales diversos, puede pensarse que los efectos estrogénicos de las isoflavonas ingeridas en la dieta, pueden jugar también un papel importante en cuanto a la menor intensidad sintomatológica encontrada en las mujeres orientales.

De entre los ensayos clínicos aleatorizados disponibles en este tema, el primero fue publicado en 1995 (32): en él se comparó un grupo de menopáusicas con al menos 14 sofocos por semana tratadas, bien con harina de soja (con aproximadamente un contenido en fitoestrógenos de 23-90 mg/día), o bien con harina de trigo (conteniendo enterolactonas, fitoestrógenos menos potentes), durante 12 semanas. La excreción urinaria de fitoestrógenos resultó ser de hasta 15 veces mayor en el grupo de soja. Al final del estudio, hubo una reducción mayor en el número de bochornos en el grupo de soja (40%), en comparación con la mejoría observada en el grupo de harina de trigo (25%), pero las diferencias entre ambos grupos no resultaron significativas, posiblemente debido al más bien corto número de casos (sólo 25 terminaron el estudio en el grupo de soja y 22 en el de harina de trigo), y a la levedad de los síntomas requeridos para ingresar en el estudio.

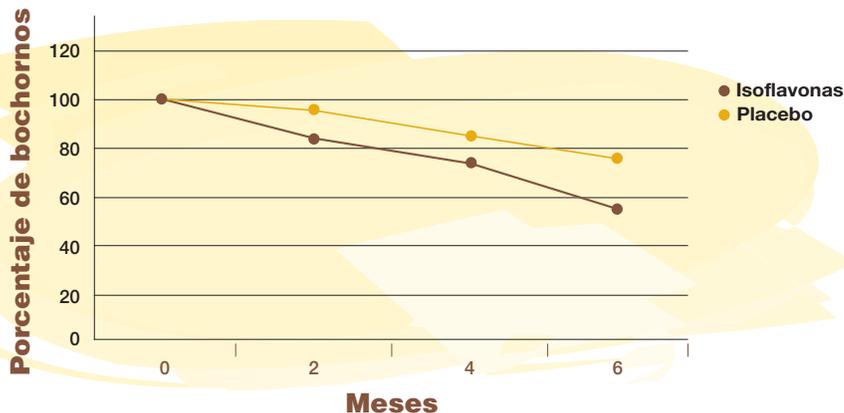
Resultados parecidos se obtienen por otros grupos, en estudios con diferentes diseños, en los que, con dosis de isoflavonas en el rango de los 35 a los 90 mg/día aproximadamente, se aprecian mejorías sintomáticas en las pacientes tratadas con soja, generalmente en forma de una reducción en el número de sofocos diarios, del orden de un 30 a un 60% (33-38) (fig.9). Resulta importante constatar que en muchos estudios el brazo tratado con placebo también mostró mejorías sintomáticas, usualmente de menor cuantía que el grupo tratado con la soja (entre el 20 y el 36%). Las diferencias entre ambos grupos en algunos casos son significativas desde el punto de vista estadístico (33, 35, 36, 39), pero en otros casos no llegan a alcanzar dicha significación (40-43), quizá por el propio diseño del estudio (número de casos, escasez de síntomas, etc).

En definitiva, la mayoría de las evidencias indican que el tratamiento con soja o sus derivados puede mejorar parcialmente la sintomatología, al menos en una proporción de estas pacientes, y al margen del posible efecto placebo. Y no hemos de olvidar que existen diferencias individuales en la capacidad de absorción y metabolización de las isoflavonas, lo que puede explicar las diferencias individuales en la respuesta. A este respecto, Drapier-Faure y cols, denominan "respondedoras" a aquellas mujeres de su estudio que tuvieron una reducción del número de sofocos de al menos la mitad, y que resultaron ser el 65% en el grupo bajo tratamiento con extracto de soja conteniendo 70 mg de isoflavonas/día (38).

En cuanto a los síntomas derivados de la atrofia genital, las evidencias son menos numerosas y en ocasiones contradictorias. Algún estudio encontró diferencias

Menopausia

47

Figura 9: Isoflavonas y síntomas vasomotores

significativas en cuanto al síntoma sequedad vaginal en un grupo de menopáusicas sometidas a una dieta con 33 mg/día de isoflavonas al compararlas con otro grupo de dieta con bajo contenido fitoestrogénico (33), pero no siempre este hallazgo es compartido: otros autores (35), usando una dieta con 76 mg/día de isoflavonas, no apreciaron efectos sobre este síntoma. Y Murkies, aún hallando mejorías subjetivas en síntomas como frecuencia/urgencia urinaria, vaginitis y dispareunia, no encontró diferencias con valor estadístico al comparar los datos entre el grupo de soja y el grupo control (32).

Un aspecto muy importante es el de los posibles efectos de los fitoestrógenos, en su cualidad de agonistas estrogénicos, sobre el endometrio. Una de las causas principales de abandono del THS por las usuarias es precisamente la aparición de manchados, que pueden aparecer en ciertos casos. Sin embargo, los diversos estudios realizados han podido demostrar la ausencia de efectos proliferativos endometriales de las isoflavonas, evaluados, bien mediante la determinación ultrasónica del grosor endometrial (36, 37, 44), bien mediante técnicas histeroscópicas o histológicas (45, 46), lo que está de acuerdo con la experiencia clínica de ausencia de sangrados en las pacientes bajo tratamiento con soja o derivados.

Acerca de la posible mejoría de otros síntomas con el uso de fitoestrógenos, Murkies y cols encontraron una mejoría, pero no significativa, en un índice de síntomas que incluía: palpitaciones, cefaleas, insomnio, cansancio, irritabilidad, además de sofo-

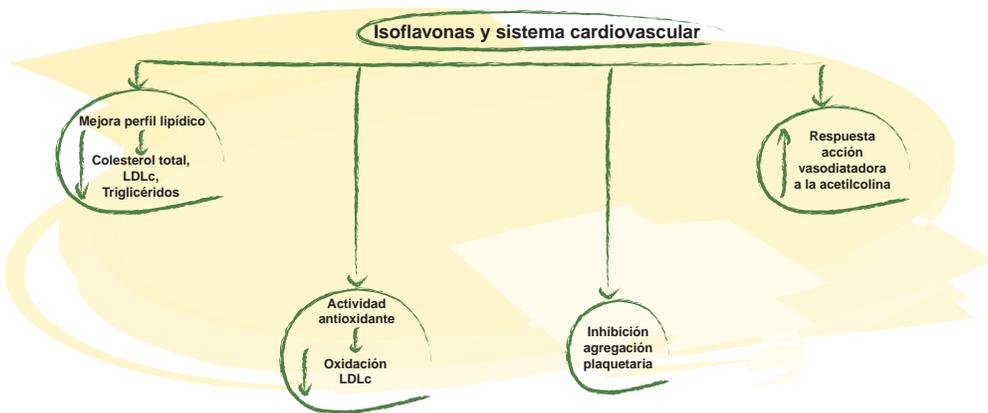
48

cos y sudoración nocturna (32). Por su parte, en un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo, se encontró una mejoría significativa en todos los ítems del índice de Kupperman (sofocos, parestesias, insomnio, melancolía, vértigos, fatiga, artromialgias, cefaleas, palpitaciones, disestesias) (39). Y otro equipo, en un estudio sobre mujeres japonesas, encontró una mejoría significativa en cuanto a síntomas como las palpitaciones o el dolor de espalda en mujeres con menopausia reciente (menos de 5 años) y alto consumo de productos de soja, así como una cierta mejora, de menor relevancia, en cuanto a los síntomas vasomotores y psicológicos (47).

b Riesgo cardiovascular

Existe una amplia serie de datos (epidemiológicos, de experimentación animal, ensayos clínicos sobre humanos), que asocian el consumo de soja con una serie de efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular: modificaciones del perfil lipídico y la reactividad de la propia pared vascular, inhibición de la agregación plaquetaria, y acciones antioxidantes (fig.10).

Figura 10: Actuación de las isoflavonas sobre el sistema cardiovascular



Sobre monos Rhesus, la suplementación con proteína de soja conteniendo isoflavonas se acompañó de valores de LDLc y VLDLc menores, así como de un aumento en los niveles de HDLc, de mayor cuantía en las hembras (48). Otro estudio utilizó una dieta aterogénica conteniendo proteína de soja con o sin fitoestrógenos: el grupo con fitoestrógenos tuvo una reducción significativa de Colesterol total, LDLc

Menopausia

49

y VLDLc, con un aumento en el HDLc del 15% en las hembras (49). Una limitación de este último estudio es que la técnica usada para extraer los fitoestrógenos de la proteína de soja (extracción alcohólica), también puede eliminar otras sustancias con posibles efectos sobre el colesterol (saponinas, fitosteroles), haciendo difícil el atribuir los efectos observados a los fitoestrógenos específicamente. De manera similar, también sobre monos sometidos a una dieta aterogénica, la suplementación con proteína de soja con isoflavonas produjo efectos similares sobre el patrón lipídico plasmático, sin que en los animales se apreciaran signos de arteriosclerosis coronaria una vez sacrificados. Además, se incrementó la respuesta vasodilatadora a la acetil-colina en las hembras (50).

Otros investigadores compararon los efectos de las isoflavonas con los de los estrógenos, en monas menopáusicas. El grupo control tomó proteína de soja desprovista de isoflavonas mediante extracción alcohólica. Otro grupo tomó proteína de soja conteniendo 129 mg/día de isoflavonas, y al último se le administraron estrógenos conjugados equinos en una cantidad equivalente a 0,625 mg/día. Tras 3 años, tanto el grupo de estrógenos conjugados como el de isoflavonas mostraron niveles significativamente más bajos de Colesterol total; el de estrógenos conjugados tuvo un incremento en los triglicéridos, y el de las isoflavonas, un aumento del HDLc. Un dato importante de este estudio fue que, mientras el 63% de los monos del grupo control presentaron una progresión significativa de las lesiones arterioscleróticas, sólo se apreció progresión de las lesiones en el 39% del grupo de isoflavonas y en el 35% del grupo tratado con estrógenos conjugados equinos (51).

En los últimos años han aparecido multitud de ensayos clínicos en humanos acerca del posible efecto beneficioso de la soja y sus derivados sobre los lípidos plasmáticos. Y si bien algunos estudios realizados sobre población predominantemente normocolesterolémica no han podido demostrar efectos relevantes sobre los lípidos (52, 36, 53), la mayoría muestran que la suplementación alimentaria con proteína de soja produce efectos favorables sobre el perfil lipídico, si bien de diferente cuantía y naturaleza. Así, un metaanálisis realizado sobre 38 ensayos clínicos controlados, que como media administraban 47 g/día de proteína de soja en la dieta, encontró reducciones medias del Colesterol total (9,3%), del LDLc (12,9%), y de los Triglicéridos (10,5%), con un aumento del 2% del HDLc. Este metaanálisis concluyó que el consumo de productos de soja reducía significativamente el Colesterol total, el LDLc y los Triglicéridos, sugiriendo que los fitoes-



50

> trógenos serían los responsables del 60-70% de los efectos observados. Finalmente, la magnitud de la mejoría en los niveles de LDLc parece estar directamente relacionada con los niveles iniciales de Colesterol, y sería además dosis-dependiente, es decir, proporcional a la cantidad de soja ingerida (54). Por su parte, se ha observado en animales que la mejora del HDLc es directamente proporcional a la concentración inicial del mismo (58), y es de mayor magnitud en las mujeres que en los varones (56).

Y sobre menopáusicas hipercolesterolémicas, que potencialmente serían las más beneficiadas por el tratamiento, un ensayo randomizado doble ciego en el que 30 pacientes recibieron 45 g/día de harina de trigo y 28 g/día harina de soja durante 3 meses, encontró una modesta reducción del Colesterol total en ambos grupos de tratamiento, pero sin diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco se pudo encontrar diferencias en cuanto a los niveles de Triglicéridos ni de HDLc (47). Sin embargo, en otro estudio se randomizaron 66 menopáusicas durante 6 meses a una dieta suplementada con 40 mg de proteínas/día procedentes, bien de caseína y leche en polvo sin grasa, bien de proteína de soja aislada, o bien de proteína de soja con la mitad de su contenido normal de fitoestrógenos. Ambas dietas a base de soja bajaron el LDLc y VLDLc y elevaron el HDLc con respecto al grupo de caseína (57). Similarmente, en otro estudio, menopáusicas hipercolesterolémicas con una dieta baja en grasas saturadas y colesterol consumieron 40 g/día de proteína de soja con 56 o 90 mg de isoflavonas, o caseína (control), durante 6 meses. Ambos grupos de soja tuvieron mejores perfiles lipídicos al final del ensayo (descenso desde la basal de un 8,2% del colesterol no-HDL, y aumento del 4,4% del HDLc) (56).

En resumen, y si bien, como hemos podido ver hasta ahora, existen discrepancias en la literatura acerca de la influencia real de la soja y sus derivados sobre el patrón lipídico, en términos generales creemos que puede afirmarse que presentan unos efectos discretamente favorables sobre los lípidos plasmáticos. En consonancia con esto, la Food and Drug Administration americana autorizó en octubre de 1999 que los productos a base de soja puedan anunciar en la etiqueta que el consumo de 25 g/día de proteína de soja, como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (58).

Independientemente de la influencia de la soja y sus derivados sobre los lípidos plasmáticos, existen otros posibles mecanismos mediante los cuales su consumo puede resultar protector sobre el riesgo cardiovascular. Así, la proteína de soja rica en fitoestrógenos mejora la reactividad vascular en monas con aterosclerosis, un



Menopausia

efecto de carácter similar al observado con la THS. El efecto parece dependiente del contenido en isoflavonas de la soja, y no se observa cuando los animales son alimentados con proteína de soja desprovista de los fitoestrógenos (50). Un estudio *in vitro* realizado sobre arterias coronarias de conejo demostró que el efecto es probablemente debido a un mecanismo de bloqueo de los canales de calcio (59), aunque es también posible que esté implicado el RE beta (60). En humanos, un equipo encontró que las isoflavonas, bien procedentes de la soja o bien del trébol rojo, producían una mejora en la compliance arterial sistémica medida con técnicas ultrasónicas en menopáusicas (61, 62).

Del mismo modo, los fitoestrógenos de la soja han mostrado efectos antiagregantes plaquetarios *in vitro*, bien por su actividad como inhibidor de la tirosinkinasa (63-65), o bien por inhibición de la unión del tromboxano A-2 a su receptor plaquetario (13). Sin embargo, un estudio clínico sobre 20 varones sanos suplementados con 60 g/día de proteína de soja durante 28 días, no mostró efectos significativos sobre la agregación plaquetaria *in vivo* (52).

Finalmente, las isoflavonas presentan actividad como antioxidantes, lo que les confiere un papel positivo como inhibidores de los procesos de peroxidación lipídica a nivel de la pared arterial en animales de experimentación (66). También en humanos se ha podido comprobar un efecto inhibidor de la soja dietética o de la genisteína aislada sobre la oxidación de la LDL-c (67-69). Y sobre modelos experimentales de infarto de miocardio se ha comprobado que la suplementación con genisteína purificada reduce la extensión de las lesiones isquémicas (70), probablemente mediado por esta acción antioxidante.

Queda, sin embargo, por establecer la importancia real de estos hallazgos en la práctica clínica, y faltan todavía los estudios a largo plazo para determinar los efectos de la suplementación con soja o sus isoflavonas sobre la morbimortalidad cardiovascular.

C Osteoporosis postmenopáusica

Las tasas de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas difieren según las distintas regiones geográficas, con una menor incidencia en las mujeres asiáticas que en las occidentales (71-73). Se han postulado una serie de factores para explicar estas diferencias: hábito corporal, factores hereditarios, estilo de vida, ejercicio, y factores dietéticos entre otros. De entre estos últimos, las diferencias en los hábitos de consumo de alimentos vegetales ricos en fitoestrógenos podrían explicar, al menos en parte, las desigualdades geográficas que acabamos de citar.



Estudios realizados *in vitro* han podido demostrar cómo las isoflavonas aisladas incrementan la proliferación y diferenciación osteoblástica, así como la síntesis de colágeno en cultivos tisulares, acción que es inhibida al añadir al medio tamoxifeno, un antiestrógeno (74). La adición al medio de cultivo de hueso femoral de rata de genisteína y daidzeína tuvo un efecto anabólico sobre el hueso, a juzgar por el aumento en el contenido óseo de calcio y fosfatasa alcalina (75). Con respecto a la reabsorción ósea, en estudios sobre cultivo de osteoclastos de rata, al añadir genisteína se apreció una inhibición del reclutamiento osteoclástico y de su actividad (76).

También en estudios realizados sobre animales de experimentación, *in vivo*, se han podido comprobar efectos positivos de la soja o sus fitoestrógenos sobre el hueso. La suplementación dietética con soja previene la pérdida ósea en ratas ovariectomizadas (77). La soja con sus isoflavonas fue más eficaz que la caseína o que la soja sin isoflavonas para prevenir la pérdida ósea post- ovariectomía en ratas (78). Otro estudio, también sobre ratas, encontró que las isoflavonas prevenían, de forma dosis- dependiente, la pérdida ósea inducida por la ovariectomía (79). Y también parece claro que, en estudios sobre animales, las isoflavonas resultan menos eficaces que los estrógenos para mantener la masa ósea (80, 81). Por otra parte, y al igual que en los estudios *in vitro*, hay algunos estudios que encuentran una acción anabolizante sobre el hueso. Así, administrando genisteína o proteína de soja intacta a ratas ovariectomizadas, se observó un aumento del número de osteoblastos y de su actividad formadora de hueso, sin apreciarse efectos sobre la reabsorción ósea medida por el número de osteoclastos o los niveles de piridinolinas urinarias (82). De manera similar, ratas ovariectomizadas a las que se administró genisteína mostraron una recuperación parcial de la masa ósea en comparación con los controles. Y los cambios histomorfológicos tras la ovariectomía (volumen óseo, grosor trabecular, espaciado entre las trabéculas) se restauraron a los niveles normales en el grupo de animales tratados (83).

En humanos, los diversos estudios publicados acerca de la influencia de la soja o sus fitoestrógenos sobre el hueso, muestran efectos variables, no siempre coincidentes, pero que en general apuntan en el sentido de un cierto efecto protector. Así, por lo que respecta a los marcadores de reabsorción ósea, diversas publicaciones han encontrado que el tratamiento con soja o sus isoflavonas se asocia a una reducción en las tasas de excreción urinaria de piridinolinas (84-86), o de N-telopéptidos urinarios (87). Sin embargo, en otro estudio no se encontraron diferencias en cuanto a los marcadores de reabsorción (piridinolinas o C-telopéptido) entre los gru-



Menopausia

pos de alto o bajo aporte de isoflavonas (130 mg/día o 65 mg/día respectivamente) y el grupo control, que recibió proteína de soja sin isoflavonas. Sin embargo, sí que se observaron mayores niveles de marcadores de formación ósea (osteocalcina, fosfatasa alcalina ósea, IGF-1) (88).

Al respecto de los marcadores de formación ósea, es interesante resaltar una publicación reciente, en la que, mediante un diseño randomizado doble ciego controlado con placebo, se administró a un grupo de menopáusicas no osteoporóticas soja (con un equivalente en isoflavonas de 47 mg/día), tratamiento hormonal sustitutivo (THS), o placebo. El grupo de soja mostró un aumento de las concentraciones de osteocalcina en comparación con el de THS o de placebo. La soja, sin embargo, no fue tan efectiva como el THS para reducir las tasas de recambio óseo medido por N-telopéptido e hidroxiprolina (89). Pero este incremento en los niveles de osteocalcina no se encontró en otro estudio, también randomizado y controlado con placebo, usando una cantidad similar de isoflavonas, si bien durante un tiempo corto (6 semanas) y sobre un número de pacientes más bien limitado (20 casos) (36).

Por lo que respecta a la repercusión sobre la densidad mineral ósea (DMO), la situación es parecida: la mayoría de las publicaciones comunican una relación positiva entre el consumo de soja/ isoflavonas con la DMO, sobre todo en los grupos de mayor ingesta (47, 84, 87, 89), pero no existe unanimidad en los hallazgos. La mejora de la DMO suele ser más evidente en la columna lumbar, pero no en otros lugares (56). En algún caso, la administración de isoflavonas no produjo cambios en la DMO lumbar, pero sí pareció frenar la pérdida ósea (del 1,28%) que apareció en el grupo placebo durante el tiempo del estudio (90). Y en sentido contrario, en otro estudio sobre menopáusicas a las que se administró proteína de soja con o sin isoflavonas, no pudieron demostrarse cambios en la DMO lumbar ni del cuello femoral (91, 95). Finalmente, tampoco a nivel del calcáneo se han encontrado cambios en la DMO asociadas al consumo de la soja (92, 93).

Probablemente la explicación a la falta de homogeneidad de los hallazgos en relación con este tema esté en el diverso diseño de los estudios publicados, el tipo de preparado utilizado o la edad de los sujetos, entre otros. Y de una manera muy importante, la duración de los ensayos es crítica, puesto que, mientras es posible apreciar diferencias en los marcadores del metabolismo óseo con relativa prontitud, la DMO tarda mucho más tiempo en modificarse, y por tanto, requiere de períodos largos de estudio para poder ser evidenciada. Y hasta la fecha no se dispone todavía de los necesarios ensayos clínicos que puedan ofrecer luz sobre la cuestión más relevante acerca del tema, esto es, si la soja o sus derivados pueden ayudar a reducir efectivamente el riesgo de fracturas en la práctica clínica.



54

Posología

Las dosis recomendadas en el tratamiento de la sintomatología menopáusica se encuentran comprendidas entre 35-80 mg/ día de isoflavonas expresadas en genisteína. Los estudios de biodisponibilidad, entre los que destacan el de Watanabe et al (23) hacen aconsejable dividir esta dosis en dos tomas (mañana y noche), con el fin de mantener los niveles plasmáticos adecuados.

Con respecto a la mejora del perfil lipídico las dosis recomendadas se encuentran en el rango de los 50 mg/día de isoflavonas, mientras que las cantidades generalmente recomendadas para obtener efectos beneficiosos sobre la densidad ósea, estarían entre los 50-80 mg/día.

Toxicidad

Hasta el momento actual no se han notificado efectos adversos significativos a las dosis recomendadas.

Interacciones

No se encuentran descritas hasta el día de hoy.

Precauciones

Se desaconseja el uso concomitante con tamoxifeno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie. Plantes medicinales. 3ª ed. Ed.Tec& Doc., París, 1999
2. Mazur W. Baillières Clin Endocrinol Metab 1998; 12: 729-742
3. Polichetti E, Janisson A, Lechène de la Porte P, Portugal H, Léonardi J, Luna A, La Droitte P, Chanusot F. Dietary polyenylphosphatidylcholine decreases cholesterolemia in hypercholesterolemic rabbits: Role of the hepato-biliary axis. Life Sci 2000; 67: 2563-2576
4. Lovati MR, Manzoni C, Canavesi A, Sirtori M, Vaccarino V. Soy bean protein diet increases low density lipoprotein receptor activity mononuclear cells from hypercholesterolemic patients. J Clin Invest 1987; 80: 1498-1502
5. Wright SM & Salter AM. Effects of soy protein on plasma cholesterol and bile acid excretion in hamsters. Comp Biochem Physiol 1998; 119B:247-254
6. Kahlon TS & Woodruff CL. In vitro binding of bile acids by soy protein, pinto beans, black beans and wheat gluten. Food Chem 2002; 79:425-429
7. Kennedy A. Chemopreventive agents: Protease inhibitors. PharmacolTher 1998; 78:167-209.
8. Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pack CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. J Clin Endocrinol Metabol 1988; 66: 140-146

Menopausia

9. Barnes S. Phytoestrogens and breast cancer. *Baillière's Clin Endocrinol metab* 1988; 12: 559-579
10. Breithofer A, Graumann K, Scicchitano MS, Karathanasis, SK, Butt TR, Jungbauer A. Regulation of human estrogen receptor by phytoestrogens in yeast and human cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 67: 421-429
11. An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC. Estrogen receptor beta- selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 2001; 276: 17808-17-814
12. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, Thorsell AG, Enstrom O, Ljunggren J, Gustafsson JA, Carlquist M. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999; 18: 4608-4618
13. Nakashima S, Koike T, Nozawa Y. Genistein, a protein kinase inhibitor, inhibits thromboxane A2-mediated human platelet responses. *Mol Pharmacol* 1990; 39: 475-480
14. Benassayag C, Perrot-Applanat M, Ferre F. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J Chromatograph B* 2002; 777: 233-258
15. Chen S, Cao YC, Laughton CA. Binding characteristics of aromatase inhibitors and phytoestrogens to human aromatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997; 61: 107-115
16. Le Bail JC, Champavier Y, Chulia AJ, Habrioux G. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3beta and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. *Life Sci* 2000; 66:1281-1291
17. Lokovaara M, Carson M, Palotie A, Adlercreutz H. Regulation of sex hormone binding globulin production by isoflavonoids and patterns of isoflavonoid conjugation in HepG2 cell cultures. *Steroids* 1995; 60: 656-661
18. Mitchell JH, Collins AR. Effects of a soy milk supplement on plasma cholesterol levels and oxidative DNA damage in men: A pilot study. *Eur J Nutr* 1999; 38: 143-148
19. Squadrito F, Altavilla DM, Morabito N, Crisafulli A, D'Anna R, Corrado F, Ruggeri P, Campo GM, Calapai G, Caputi AP, Squadrito G. The effect of the isoflavone genistein on plasma nitric oxide concentrations endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2002; 163: 339-347
20. Adlercreutz CH, Goldin BR, Gorbach SL, Hockerstedt KA, Watanabe S, Hamalainen EK, Markkanen MH, Makela TH, Wahala KT. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *J Nutr* 1995; 125 : 757S-770S
21. Navarro MC, Beltrán E. Fitoestrógenos: posibilidades terapéuticas. *Rev Fitoter* 2001; 1: 165-180
22. King RA. Daidzein conjugates are more available than genistein conjugates in rats. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1496S-1499S
23. Watanabe S, Yamaguchi, M, Sobue T, Takahashi T, Mihura T, Arai Y, Mazur W, Wahala K, Adlercreutz H. Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soy bean powder (kinako). *J Nutr* 1998; 128:1710- 1715
24. Lu LJ, Lin SN, Grady JJ, Nagamani N, Anderson KE. Altered kinetics and extent of urinary daidzein and genistein excretion in women during chronic soya exposure. *Nutr Cancer* 1996; 26: 289-302
25. Wiseman H. The bioavailability of non-nutrient plant factors: dietary flavonoids and phytoestrogens. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 139-146
26. Tew BY, Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Heindrich S. A diet high in wheat fiber decreases the bioavailability of soy bean isoflavones in a single meal fed to women. *J Nutr* 1996; 126: 871-877
27. King RA, Broadbent JL, Head RJ. Absorption and excretion of the soy isoflavone genistein in rats. *J Nutr* 1996; 126: 176-182.
28. Rekers H. Mastering the menopause. En: Burger H, Boulet M eds. *A portrait of the menopause*. Park Ridge, New Jersey: The Parthenon Publishing Group,1991: 23-43.
29. Boulet MJ, Oddens BJ, Lebert P, Verner HM, Visser A. Climacteric and menopause in seven south-east Asian countries. *Maturitas* 1994; 19: 157-76.
30. Tang GWK. The climacteric of Chinese factory workers. *Maturitas* 1994; 19: 177-82.
31. Barnes S, Peterson TG, Coward L. Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. *J Cell Biochem* 1995; 22: 181-187.
32. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-95.
33. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women *Menopause* 1997; 4: 89-94.
34. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 7-12.



- 35.** Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynaecol* 1998; 91: 6-11.
- 36.** Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
- 37.** Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-42.
- 38.** Drapier-Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-34.
- 39.** Han KK, Soares JM, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynaecol* 2002; 99: 389-94.
- 40.** St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001; 8: 17-26.
- 41.** Burke BE, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, Leggett K, Washburn SA, Vitolins MZ. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003; 10: 147-53.
- 42.** Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, Prior JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449-55.
- 43.** Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, La Vasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-74.
- 44.** Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomised placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2: 85-92.
- 45.** Gilabert J, Abad A, Coloma F, Costa S, Payá V, Diago V, Gilabert-Estellés J. Estudio prospectivo histoscópico de la acción de las isoflavonas sobre el endometrio. *Acta Gin* 2002; 49: 217-20.
- 46.** Balk JL, Whiteside DA, Naus G, De Ferrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 238-42.
- 47.** Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynaec* 2001; 97: 109-15.
- 48.** Anthony MS, Clarkson TB, Weddle DL. Effects of soy protein phytoestrogens on cardiovascular risk factors in rhesus monkeys. *J Nutr* 1995; 125 suppl: 803s-4s.
- 49.** Anthony MS, Clarkson TB, Hughes Jr CL, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr* 1996; 126: 43-50.
- 50.** Honoré EK, Williams JK, Anthony MS, Clarkson TB. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 1997; 67: 148-54.
- 51.** Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 41-7.
- 52.** Gooderham MJ, Adlercreutz H, Ojala ST, Wahala K, Holub BJ. A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. *J Nutr* 1996; 126: 2000-6.
- 53.** Hodgson JM, Puddley IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *J Nutr* 1998; 128: 728-32.
- 54.** Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
- 55.** Sirtori CR, Galli G, Lovati MR, Carrara P, Bosisio E, Kienle MG. Effects of dietary proteins on regulation of liver lipoprotein receptors in rats. *J Clin Nutr* 1998; 114: 1493-500.
- 56.** Baum JA, Teng H, Erdman JW Jr, Weigel RM, Klein BP, Persky VW, Freels S, Surya P, Bakht RM, Ramos E, Shay NF, Potter SM. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell LDL receptor mRNA in hypocholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 545-51.



Menopauseia

57

57. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 suppl: 1375s-1379s.
58. FDA. Food labeling, health claims, soy protein, and coronary heart disease. *Fed Reg* 1999; 64: 699-733.
59. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, McLeod K, Collins P. Plant-derived estrogen relax coronary artery in vitro by a calcium antagonist mechanism. *Am J Coll Cardiol* 2000; 35: 1977-85.
60. Makela S, Savolainen H, Aavik E, Myllarniemi M, Strauss L, Taskinen E, Gustafson JA, Hayry P. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7077-82.
61. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, Owen A, Abbey M. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392-8.
62. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, West L. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 895-8.
63. Wilcox JN, Blumenthal BF. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. *J Nutr* 1995; 125 suppl: 631s-8s.
64. Sargeant P, Farndale RW, Sage SO. The tyrosine kinase inhibitors methyl 2,5-dihydroxycinnamate and genistein reduce thrombin-evoked tyrosine phosphorylation and Ca²⁺ entry in human platelets. *FEBS Lett* 1993; 315: 242-6.
65. Sargeant P, Farndale RW, Sage SO. ADP and thapsigargin-evoked Ca²⁺ entry and protein-tyrosine phosphorylation are inhibited by tyrosine kinase inhibitors genistein and methyl-2,5-dihydroxycinnamate in fura-2-loaded human platelets. *J Biol Chem* 1993; 268: 18151-6.
66. Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, Litwak KN, Zhang L, Clarkson TB. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Metabolism* 1997; 46: 698-705.
67. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res* 1997; 26: 63-70.
68. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 17: 3106-10.
69. Jenkins DJA, Kendall CWC, Garsetti M, et al. Effects of soy protein food on low density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity--a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000; 49: 537-43.
70. Deodato B, Altavilla D, Squadrito G, Campo GM, Arlotta M, Minutoli L, Saitta A, Cucinotta D, Calapai G, Caputi AP, Miano M, Squadrito F. Cardioprotection by the phytoestrogen genistein in experimental ischaemia-reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 1683-90.
71. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285-9.
72. Ho SC, Bacon WE, Harris T, Looker A, Maggi S. Hip fracture rates in Hong Kong and the United States, 1988 through 1989. *Am J Public Health* 1993; 83: 694-7.
73. Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risks and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series 1994; 843: 11-3.
74. Choi EM, Suh KS, Kim YS, Choue RW, Koo SJ. Soybean ethanol extract increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Phytochemistry* 2001; 56: 733-9.
75. Gao YH, Yamaguchi M. Anabolic effects of daidzein on cortical bone in tissue culture: comparison with genistein effect. *Mol Cell Biochem* 1999; 194: 93-7.
76. Gao YH, Yamaguchi M. Suppressive effect of genistein on rat bone osteoclasts: involvement of protein kinase inhibition and protein tyrosine phosphatase activation. *Int J Mol Med* 2000; 5: 261-7.
77. Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr* 1996; 126: 161-7.
78. Arjmandi BH, Bimbaum R, Goyal NV, Gettlinger MJ, Juma S, Alekel L, Hasler CM, Drum ML, Hollis BW, Kukreja SC. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone deficiency is related to its isoflavone content. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 suppl: 1364s-8s.



- 79.** Picherit C, Chanteranne B, Bennetau-Pelissero C, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP, Coxam V. Dose-dependent bone-sparing effects of dietary isoflavones in the ovariectomized rat. *Br J Nutr* 2001; 85: 307-16.
- 80.** Draper CR, Edel MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GB, Prince RL. Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. *J Nutr* 1997; 127: 1795-9.
- 81.** Uesugi T, Toda T, Tsuji K, Ishida H. Comparative study on reduction of bone loss and lipid metabolism abnormality in ovariectomized rats by soy isoflavones, daidzein, genistein, and glycitin. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 368-72.
- 82.** Fanti P, Monier-Faugere MC, Geng Z, Schmidt J, Morris PE, Cohen D, Malluche HH. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1998; 8: 274-81.
- 83.** Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, Sato T, Uchiyama Y, Ito M, Wang X, Suda T, Ikegami S. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology* 1999; 140: 1893-900.
- 84.** Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effects of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 721-4.
- 85.** Arjmandi BH, Khalil DA, Lucas EA, Juma S, Sinichi N, Hodges SB, Payton M, Hammond L, Munson ME, Wild R. Soy protein with its isoflavones improves bone markers in middle-aged and elderly women. *FASEB* 2000; 15: A728 (abstract).
- 86.** Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation in bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 97-102.
- 87.** Kritz-Silverstein D, Goodman-Gruen DL. Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11: 69-78.
- 88.** Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Marcus R, Phipps WR, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3043-8.
- 89.** Chiechi LM, Secreto G, D'Amore M, Fanelli M, Venturelli E, Cantatore F, Valerio T, Laselva G, Loizzi P. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. *Maturitas* 2002; 42: 295-300.
- 90.** Alekel DL, St Germain A, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-52.
- 91.** Gallagher JC, Rafferty K, Haynatzka V, Wilson M. Effects of soy protein on bone metabolism. *J Nutr* 2000; 130: 667s (abstract).
- 92.** Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Soy product intake and serum isoflavonoid and estradiol concentrations in relation to bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 200-4.
- 93.** Hsu CS, Shen WW, Hsueh YM, Yeh SL. Soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. Effects on plasma lipids, antioxidant enzyme activities and bone density. *J Reprod Med* 2001; 46: 221-6.

***OTRAS PLANTAS
PARA
TRASTORNOS
DE LA
MENOPAUSIA***





Como consecuencia de las alteraciones hormonales ocurridas durante la menopausia se origina un cuadro sintomatológico no grave que puede estar directa e indirectamente relacionado con ellas y que puede tratarse con fitomedicamentos. Así, es frecuente, la manifestación de alteraciones en el sistema nervioso central (ansiedad, irritabilidad, insomnio, depresión leve o moderada), alteraciones cardiovasculares (aterosclerosis y alteraciones en la circulación periférica); dolores osteomusculares; sobrepeso y envejecimiento de la piel. En todos ellos puede emplearse con seguridad y eficacia la fitoterapia.





Sofocos (reacción vasomotora)



64

CIMICÍFUGA RACEMOSA (*Actaea racemosa*)**Descripción**

La cimicífuga es una planta herbácea, originaria de América del Norte, usada desde antiguo en medicina tradicional por los pueblos amerindios para una amplia variedad de afecciones, tales como picaduras de serpiente, malaria, dolores de distinta índole (dismenorrea, reumatismo, etc.). Igualmente es reputada como antiinflamatoria, diurética, sedante y antitúvica. Un extracto alcohólico obtenido de la raíz alcanzó en el siglo XIX un importante éxito en el tratamiento de trastornos menstruales y climáticos, de tal forma que entró a formar parte, como principal constituyente, de un famoso tónico para mujeres.

La introducción en Europa de esta especie tuvo lugar hacia 1950, siendo empleada fundamentalmente en el tratamiento de la sintomatología climática.

La droga (raíz y rizoma), desprende un débil aroma. Su sabor es amargo.

En su composición química destacamos: Lípidos, saponinas triterpénicas tetracíclicas derivadas del cicloartanol (acteína, 27-deoxiacteína, cimicifugósido), isoflavonas, (formononetina, cuya presencia ha sido detectada en extractos metanólicos ⁽¹⁾, pero no en los etanólicos y butanólicos ⁽²⁾) y ácidos fenólicos (ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido fukinólico, ácidos cimicífugicos A, B, E y F, ácido salicílico).



Menopausia

Actividades farmacológicas

• Síndrome climatérico

Los extractos de *C.racemosa* ocasionan una disminución de los niveles de LH (hormona luteinizante), la cual puede encontrarse implicada en la aparición de la reacción vasomotora (bochornos, sofocos) acompañada de taquicardia (3) (Wuttke et al, 2003a), sin incidencia apreciable sobre los de FSH (hormona foliculo-estimulante), prolactina y estrógenos.

Esta disminución de los niveles de LH no se encuentra acompañada de incremento de peso del útero, a diferencia de lo que ocurre con el estradiol.

Por otra parte, el sistema dopaminérgico parece estar implicado en los mecanismos que causan la reacción vasomotora en mujeres menopáusicas.

Los resultados obtenidos por Jarry et al (4) según los cuales la administración del extracto BNO 1055 de *C.racemosa* da lugar a una disminución de temperatura corporal, prolongación del sueño inducido por ketamina y reducción del equivalente a bochornos en ratas (5), efectos todos ellos bloqueados por antagonistas dopaminérgicos, sugieren que la actuación positiva de *C.racemosa* en la disminución del número e intensidad de los bochornos puede estar mediada en gran parte por un mecanismo dopaminérgico (4). Esta hipótesis se encuentra apoyada por ensayos in vitro en los cuales se ha puesto de manifiesto el carácter agonista hacia los receptores dopaminérgicos D₂ de algunos compuestos presentes en los extractos de *C.racemosa*.

Los extractos de Cimicífuga no interactúan con los receptores estrogénicos α y β , tal y como muestran distintos ensayos en los cuales se ha puesto de manifiesto que dicha planta no desplaza al estradiol de su unión con los citados receptores. (6-8). Sin embargo, parece ser que los extractos de *C.racemosa* tienen la capacidad de desplazar al estradiol de su unión a otros sitios distintos de los receptores α y β . Dichos sitios podrían corresponder bien a los denominados como "estrogen binding site type II", bien a un posible tercer tipo de receptor, receptor γ (4), no conociéndose por el momento la función fisiológica de estos tipos de unión.

La administración de dosis altas (62 mg/día por animal) de extracto de *C.racemosa* a ratas ovariectomizadas favorece la expresión del gen ILGF (marcador de la actividad de los osteoblastos, células responsables de la formación del hueso) y reduce la del gen de la fosfatasa ácido tartrato resistente (TRAP), enzima marcador de la actividad de los osteoclastos (células responsables del proceso de resorción ósea). Este dato podría hablar en favor de un efecto beneficioso de los extractos de *C.racemosa* sobre el hueso. En este sentido los extractos de *C.racemosa* han



66



demostrado, en animales de experimentación, un efecto positivo en cuanto a la estructura trabecular del hueso (9).

En ratas ovariectomizadas, se observa una disminución de los niveles séricos del enzima leptina, acompañada de descenso en los depósitos de grasa. Estos datos hablan en favor de un posible efecto antilipotrópico para *C.racemosa*, si bien de una forma mucho más discreta de lo que ocurre en el caso de la administración de estradiol a las ratas ovariectomizadas (10).

Sobre vejiga urinaria: la *C.racemosa* da lugar a un incremento de la actividad del músculo detrusor, acompañada de incremento de actividad en el esfínter vesical.

A diferencia de lo que ocurre con el estradiol, los extractos de *C.racemosa* no incrementan el grosor del endometrio, ni el peso del útero, presentando una actividad discreta sobre el epitelio vaginal.

Por el contrario, esta planta no ha mostrado efecto sobre el perfil lipídico.

En el momento actual no se encuentra establecido a qué compuestos de *C.racemosa* corresponde la responsabilidad de las distintas acciones que ejerce en el caso del síndrome climatérico. Parece ser que la actividad beneficiosa de *C.racemosa* en los trastornos climatéricos podría ser debida a la actuación conjunta de sustancias dopaminérgicas por una parte y sustancias estrogénicas por otra, tales como la formononetina, fitoestrógeno de bajo perfil, pero que en el organismo puede ser transformado en equol, de una mayor potencia como fitoestrógeno.

• **Otras acciones:**

En experiencias sobre animales, los extractos obtenidos a partir de la droga se han comportado como hipotensores, vasodilatadores, antiinflamatorios (11) y antiespasmódicos. Igualmente existen datos, procedentes de ensayos *in vitro*, sobre su actividad bloqueante de los receptores de serotonina (12).

Por otra parte, los estudios realizados sobre líneas celulares de cáncer de mama muestran que *C.racemosa* inhibe el crecimiento de las mismas (13,14), al tiempo que potencia la acción antiproliferativa de tamoxifeno sobre dichas células cancerosas.

• **Evidencias clínicas:**

Las más importantes evidencias que justifican su posibilidad de empleo terapéutico tienen como base los resultados obtenidos en los diversos ensayos clínicos de que ha sido objeto esta especie. Si bien los primeros ensayos que se llevaron a cabo eran ya indicativos del efecto beneficioso de *C.racemosa* en el tratamiento de la sintomatología climatérica, sobre todo en lo relativo a la disminución significativa de la reacción



Menopausia

vasomotora (sofocos, bochornos), dichos ensayos no cumplían en forma estricta con la normativa internacional en cuanto a los protocolos de realización de ensayos clínicos. Recientemente ha visto la luz un nuevo ensayo clínico, doble ciego frente a placebo, realizado con el extracto BNO 1055 (hidroalcohólico) a dosis de 40 mg/día, tomando como control de referencia el tratamiento con estrógenos conjugados. Los resultados de dicho ensayo muestran que el tratamiento con *C.racemosa* da lugar a una mejoría general de la sintomatología medida en la MRS (Menopause Rating Scale), sobre todo en lo que se refiere al factor bochornos, y a los relativos a nerviosismo, irritabilidad, etc.). Igualmente se constató una mejoría en cuanto a desórdenes sexuales, sequedad vaginal y síntomas musculares y articulares. Estos factores se vieron beneficiados también por el placebo, pero en menor medida que en el caso de cimicífuga.

Por otra parte, se observó un incremento significativo de las tasas séricas de fosfatasa alcalina, indicador de la actividad osteoblástica, lo cual podría ser indicativo de un efecto positivo, acorde con los ensayos previos realizados sobre animales, sobre el proceso osteoporótico (15). Al igual que en los ensayos farmacológicos previos, no se observó incremento del grosor del endometrio y sí un discreto efecto estrogénico en vagina, correspondiente a un discreto y no significativo descenso del pH.

No se observaron efectos secundarios.

En cuanto a la posibilidad de empleo en el caso de mujeres que han padecido cáncer de mama, estudios recientemente realizados son indicativos de que la *C.racemosa* ejerce un efecto satisfactorio en la supresión de los síntomas vasomotores (16).

Los estudios de toxicidad realizados sobre la especie son muy escasos, por lo que no es posible establecer conclusiones al respecto, si bien hasta el momento, no se han descrito problemas toxicológicos relacionados con su uso, a pesar de que éste se viene realizando en Europa desde hace más de cuarenta años.

Indicaciones

Tratamiento de la sintomatología climatérica.

Dosis recomendadas

Las dosis recomendadas son de 40 mg/día de extracto normalizado en cuanto a su contenido en 27-deoxiacteína, repartidas en dos tomas.

La Comisión E de la Farmacopea alemana, recomienda, en ausencia de datos relativos a la seguridad de uso en largos períodos de tiempo, no alargar el tratamiento más allá de seis meses. Igualmente, debido a la ausencia de datos, se desaconseja su administración en embarazo y lactancia.



Contraindicaciones

No se han descrito

Interacciones

Antihipertensivos. La *C.racemosa* puede potenciar los efectos de los antihipertensivos, produciendo hipotensión

Efectos secundarios

No se han descrito reacciones adversas a las dosis terapéuticas recomendadas. A altas dosis, o en individuos sensibles puede dar lugar, en raras ocasiones a alteraciones digestivas: gastralgia, gastritis, úlcera gástrica.

Bibliografía

1. Jary D, Harnischfeger G. Studies on the endocrine effects of the contents of *Cimicifuga racemosa*. 1. Influence on the serum concentration of pituitary hormones in ovariectomized rats. *Planta Med.* 1985; 51:46-49.
2. Struck D, Tegmeier M, Harnischfeger G. Flavones in extracts of *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med.* 1997; 63:289.
3. Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003a; 44:S9-S20.
4. Jarry H, Metten M, Spengler B, Christoffel V, Wuttke W. In vitro effects of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055. *Maturitas* 2003; 44:S31-S38.
5. Winterhoff H, Spengler B, Christoffel V, Butterweck V, Löhning A. *Cimicifuga* extract BNO 1055: reduction of hot flushes and hints on antidepressant activity. *Maturitas* 2003; 44:S51-S58.
6. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, van Breemen RB, Bhat KP, Booth N, Constantinou AI, Pezzuto JM, Fong HH, Farnsworth NR, Bolton JL. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 145-150.
7. Amato P, Christophe S, Mellon PL. Estrogenic activity of herbs commonly used as remedies for menopausal symptoms. *Menopause* 2002; 9:145-150.
8. Liske E. Therapeutic efficacy and safety of *Cimicifuga racemosa* for gynecologic disorders. *Adv Ther* 1998; 15: 45-53.
9. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Becker T, Christoffel V, Wuttke W. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus. *Maturitas* 2003; 44:S39-S50.
10. Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Viereck V, Heiden I, Christoffel V, Spengler B, Wuttke W. *Cimicifuga racemosa*: a selective estrogen receptor modulator?. *Int Congress Ser* 2002; 1229:195-205.
11. Sakai S, Kawamata H, Kogure T, Mantani N, Terasawa K, Umatake M, Ochiai H. Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on the production of macrophage inflammatory protein-2 in response to respiratory syncytial virus infection in RAW264.7 cells. *Mediators Inflamm* 1998; 8:173-175.
12. Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF Evaluation with receptor-binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. *Proc Natl Sci Counc Repub China* 1995; 19:151-158.
13. Zierau O, Bodinet C, Kolba S, Wulf M, Vollmer G. Antiestrogenic activities of *Cimicifuga racemosa* extracts. *J Ster Biochem Mol Biol* 2002; 80:125-130.
14. Dixon-Shanies D, Shaikh N. Growth inhibition of human breast cancer cells by herbs and phytoestrogens. *Oncol Rep* 1999; 6: 1383-1387.
15. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003b; 44: S67-S77.
16. Hernández Muñoz G, Pluchino Salvatore *Cimicifuga racemosa* for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas* 2003; 44: 59-65.



***Ansiedad,
irritabilidad,
insomnio***



70

AMAPOLA DE CALIFORNIA (*Eschscholtzia californica* Cham)**Descripción**

Esta especie, perteneciente a la familia Papaveraceae, es originaria de California y por la vistosidad de sus flores se utiliza con frecuencia con fines ornamentales. Es una planta anual, de pequeño tamaño, con flores anaranjadas, hojas aisladas y alternas, tallos glaucos, acanalados longitudinalmente y frutos en forma de cápsulas dehiscentes. La droga está constituida por la sumidad florida desecada, según se recoge en la Farmacopea francesa, 10ª ed.

Los constituyentes químicos de *E. californica* son bien conocidos. Contiene alcaloides (>0,5 %) como principios activos. Son alcaloides isoquinoleínicos distribuidos en 6 grupos estructurales distintos: I) pavinas (eschscholtzina, eschscholtzidina, californidina, etc), son los mayoritarios; II) protopinas, principalmente alocriptopina; III) aporfinas (glaucina, isocoridina); IV) benzofenantridinas (sanguinarina, queleritrina, quelidonina...), los alcaloides de este grupo se encuentran en proporción muy pequeña en hojas y tallos aunque son, junto con alocriptopina y protopina, mayoritarios en raíces; V) protoberberinas (-)alfa-canadina, coptisina; VI) bencilisoquinoleínas. Además se han indentificado fitosteroles, carotenoides, flavonoides y heterósidos cianogénéticos.

Actividades farmacológicas

El número de trabajos experimentales existentes sobre la farmacología de la planta entera es pequeño. Se han publicado ensayos (1, 2) que evalúan sus propiedades



Menopausia

neurolépticas, antidepresivas, antihistamínicas y analgésicas, en orden a completar el estudio de los efectos sedante y ansiolítico previamente demostrados.

En ratones, la administración de 130 mg planta seca/kg peso animal, induce una marcada actividad sedante, prolonga la duración del sueño y disminuye su actividad motora de forma significativa. También mediante ensayos *in vitro* se ha podido comprobar el efecto sedante, ansiolítico, y espasmolítico de la tintura (equivalente a 1,75 mg de droga/ml), comprobando que la fracción más activa es la alcaloídica. Se ha demostrado también que el extracto hidroalcohólico presenta afinidad por el receptor benzodiazepínico, induciendo además analgesia periférica.

En el hombre, se ha comprobado que las preparaciones de *Eschscholtzia* disminuyen el tiempo de aparición del sueño y mejoran la calidad del mismo.

Se encuentran publicadas referencias bibliográficas sobre la actividad de los alcaloides aislados. Así, se ha comprobado la actividad antiespasmódica de la protopina, en ileon de cobaya; en rata aumenta la fijación de GABA a receptores de membrana.

La alocriptopina y alcaloides de su grupo poseen propiedades antifibrilantes y bradicardizantes. En lo que respecta a los compuestos pertenecientes estructuralmente al grupo de las benzofenantridinas, se ha comprobado que la sanguinarina inhibe la ATPasa Na^+/K^+ dependiente, además de la acetilcolinesterasa.

Indicaciones

- Tratamiento sintomático de estados neurotóxicos en adultos y niños, principalmente en trastornos menores del sueño, ansiedad, neuralgias, neurastenia, melancolía, etc.
- Disfunciones vasomotoras, síndrome vegetativo endocrino, sensibilidad a cambios de tiempo, etc.

Es frecuente su asociación con otras especies vegetales de uso tradicional como pasiflora, valeriana, hipérico, etc.

Dosis recomendadas

Droga pulverizada: 240 mg/1-3 veces día. En infusión, dosis equivalente.

Extracto seco (5:1): 50-300 mg/día.

Extracto fluido (1:1): 30-50 gotas, 1-3 veces/día

Tintura (1:5): 50-100 gotas, 2-3 veces/día

Precauciones

Debe evitarse su empleo durante el embarazo pues no existen investigaciones que garanticen su inocuidad.

72

Toxicidad y efectos secundarios

No han sido descritos casos de toxicidad ni efectos secundarios.

Bibliografía

1. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholzia californica* Cham. (Papaveraceae). *Phytother Res* 2001, 15(5): 377-81.
2. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Younos C, Misslin R, Mortier F, Pelt JM. Behavioural effects of the American traditional plant *Eschscholzia californica*: sedative and anxiolytic properties. *Planta Med* 1991, 57(3): 212-6.

TILA (*Tilia* spp.)**Descripción**

Los tilos son árboles originarios de Europa, de tamaño grande, con corteza grisácea y de difícil taxonomía debido a la existencia de un elevado número de sinonimias e hibridaciones. Las especies oficiales son *Tilia cordata* Mill. y *Tilia platyphyllos* Scop., así como su híbrido *Tilia x vulgaris* Heyne (Tiliaceae). Se adultera con relativa frecuencia, principalmente con inflorescencias de *T. tomentosa* Moench y *T. x euchlora* C. Koch, así como con otras especies de Tila.

Las inflorescencias, que constituyen la droga, están formadas por las brácteas, de color verde claro, y las flores, de color amarillo-verdoso, agrupadas en cimas, largamente pedunculadas. Las flores son pentámeras, con cinco pétalos y cinco sépalos, además de numerosos estambres reunidos en grupos de cinco y estigmas pentalobulados. Su olor es aromático y su sabor suave y mucilaginoso. Se recolectan al finalizar la primavera y deben ser rápidamente desecadas a la sombra ya que la humedad, aunque sea poca, reduce sus propiedades aromáticas y su actividad.

Tienen una composición química compleja. Sus componentes principales con de tipo fenólico: flavonoides (>1 %) (quercetol, kaemferol y sus heterósidos correspondientes: rutina, quercitrina, tilirósido, etc.), ácidos fenólicos (caféico, clorogénico y p-cumárico) y taninos condensados (2 %). También contiene aminoácidos, mucílago en cantidad importante (3-10 %) mayoritariamente constituido por



74



arabinosa, galactosa y ramnosa y en menor proporción glucosa, manosa, xilosa y ácidos urónicos, aceite esencial (0,02-0,1 %) responsable de su olor, saponinas y tocoferol.

También se emplea lo que se conoce como “albura del tilo” que, según la 10ª ed. de la Farmacopea francesa está constituida por “corteza parcialmente privada de súber (...) reducida a fragmentos de tamaño variable (...) que corresponde a la corteza que se desprende con el leño del año, es decir, la zona por donde circula la savia, delimitada al exterior por el súber y al interior por el leño antiguo”. La albura puede proceder de las especies oficiales y de *T. sylvestris* Desf. En este caso la composición química no está completamente determinada si bien se sabe que contiene entre 1,5 y 7 % de polifenoles, ácidos fenólicos, taninos, cumarinas, etc.

Actividades farmacológicas

En medicina tradicional la tila es muy apreciada como sedante, en Francia se incluye dentro de las plantas “tradicionalmente utilizadas en el tratamiento sintomático de estados neurotóxicos de adultos y niños, sobre todo en trastornos menores del sueño”. Se emplea sola o asociada a otras especies vegetales.

Además, la infusión de las hojas del tilo, ha sido usada desde la Edad Media como diaforético (facilita la transpiración). La Comisión E alemana le atribuye propiedades diaforéticas e indica su uso en resfriados. *The British Herbal Compendium* le atribuye propiedades antiespasmódicas, diaforéticas, sedantes, hipotensoras, emolientes y suavemente astringentes.

Aunque el número de actividades que se le atribuyen al tilo es elevado, los ensayos farmacológicos realizados con objeto de llevar a cabo su validación son escasos.

Varios estudios han confirmado su actividad ansiolítica. Coleta *et al.* (1) realizaron un estudio comparativo de las propiedades “tranquilizantes” de diversas especies vegetales, incluida *Tilia europaea* L., utilizadas en medicina tradicional portuguesa. Se estudiaron los efectos de los extractos acuosos (liofilizados, dosis de 5 a 100 mg/kg) en la ejecución de diversos tests comportamentales por el ratón. Los resultados pusieron de manifiesto importantes modificaciones en los parámetros estudiados, lo que sugiere un claro efecto sedante a las dosis comprendidas entre 10 y 100 mg/kg, por debajo de las cuales *T. europaea* L. no indujo ningún cambio significativo. Trabajos anteriores (2), realizados con otras especies de *Tilia*, habían demostrado el efecto ansiolítico de una fracción purificada de naturaleza flavanoídica en dos tests



Menopausia

(test de curiosidad y laberinto en cruz elevada) para el estudio de la actividad ansiolítica y sedante, validando el uso etnofarmacológico de *Tilia* como ansiolítico.

Estudios recientes (3) han puesto de manifiesto la actividad hepatoprotectora del tilirósido, flavonoide que se encuentra en el tilo. A los flavonoides se les atribuye también, en parte, sus propiedades diaforéticas y antiespasmódicas, mientras que se responsabiliza a los aceites esenciales de su actividad diurética, sedante y también antiespasmódica. Aunque los aceites volátiles carecen de actividad diurética, el efecto podría ser debido a la irritación inducida por algunos terpenoides del aceite esencial sobre los riñones, durante el proceso de excreción renal.

Estudios *in vitro* han demostrado la actividad antiespasmódica en duodeno de rata, acción que fue inhibida por atropina y papaverina y reforzada por acetilcolina. Esta actividad parece ser debida al farnesol, componente del aceite esencial (4).

Administrada por vía intravenosa en animales de experimentación presenta propiedades vasodilatadoras e hipotensoras, disminuyendo el tono del músculo cardíaco, por lo que en exceso puede dar lugar a cardiotoxicidad.

Por último se ha indicado también una ligera acción antifúngica y antioxidante (5).

Indicaciones

- Tratamiento de afecciones del tracto respiratorio superior: resfriados, tos irritativa.
- Alteraciones neurotónicas de adultos y niños (desasosiego), trastornos menores del sueño
- Indigestión

Aplicado por vía tópica se emplea en afecciones dermatológicas como suavizante y antipruriginoso, contra picaduras de insectos y como trófico protector en el tratamiento de pequeñas heridas de la piel.

La albura del tilo se emplea tradicionalmente, vía oral, como colerético y colagogo, además de para favorecer la eliminación renal de agua.

En España se encuentran numerosas preparaciones simples así como asociaciones con otras especies vegetales.

Dosis recomendadas

2-4 g/día en infusión u otros preparados galénicos de uso interno

Extracto fluido: 1:1 (g/ml): 2 ml. 1-2 veces/día

Tintura: 1:5 (g/ml): 10 ml. 1-2 veces/día

Precauciones

Debe evitarse su uso en dosis muy elevadas en individuos con trastornos cardíacos y en embarazo y lactancia pues su inocuidad no ha sido suficientemente establecida.

Toxicidad y efectos secundarios

Su amplio uso tradicional avala su falta de toxicidad y ausencia de efectos adversos, si bien algunos autores indican que su uso excesivo puede ocasionar toxicidad cardíaca, aunque no se dispone de datos suficientes al respecto.

Interacciones

No se han descrito interacciones con otros medicamentos.

Bibliografía

1. Coleta M, Campos MG, Cotrim MD, Proença da Cunha A. Comparative evaluation of *Melissa officinalis*, *Tilia europaea* L., *Pasiflora edulis* Sims. and *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry* 2001, 34 Suppl 1: S20-1.
2. Viola H, Wolfman C, Levi de Stein M, Wasowski C, Pena C, Medina JH, Paladín AC. Isolation of pharmacologically active benzodiazepine receptor ligands from *Tilia tomentosa* (Tiliaceae). *J Ethnopharmacol* 1994, 44(1): 47-53.
3. Matsuda H, Ninomiya K, Shimoda H, Yoshikawa M. Hepatoprotective principles from the flowers of *Tilia argentea* (linden): structure requirements of tiliroside and mechanism of action. *Bioorg Med Chem* 2002, 10(3):707-12.
4. Lanza JP and Steinmetz M. Actions comparées des extraits aqueux des graines de *Tilia platyphylla* et de *Tilia vulgaris* sur l'intestin isolé de rat. *Fitoterapia* 1986, 57: 185.
5. Yildirim A, Mavi A, Oktay M, Kara AA, Algur OF, Bilaloglu V. Comparison of antioxidant and antimicrobial activities of tilia (*Tilia argentea* Desf ex DC), sage (*Salvia triloba* L.) and black tea (*Camelia sinensis*) extracts. *J Agric Food Chemistry* 2000, 48(10): 5030-4.

Menopausia

77

VALERIANA (*Valeriana officinalis* L.)**Descripción**

Es una especie que crece espontánea en casi toda Europa, se cultiva en algunos países europeos como Francia, Alemania, Bélgica, etc. y cuyos órganos subterráneos (rizomas, raíces y estolones) se utilizan ampliamente en el tratamiento de trastornos del sueño y como sedante y tranquilizante. Perteneció a la familia Valerianaceae.

La droga está incluida en numerosas Farmacopeas, entre ellas en la Real Farmacopea española. En el suplemento a la 1ª edición se define: "la raíz de valeriana consiste en los órganos subterráneos enteros de *Valeriana officinalis* L. s.l., incluyendo el rizoma acompañado por las raíces y los estolones, o bien, por fragmentos de estos órganos". Aunque *V. officinalis* es la especie oficial, también se emplean otras especies para obtención de sus principios activos como *V. edulis* Nutt. ssp. *procera* o valeriana mejicana y *V. wallichii* DC. o valeriana de la India.

La valeriana es una planta herbácea perenne que consta de un rizoma ovoide o cilíndrico rodeado de numerosas raíces finas fasciculadas. Cuando la droga fresca está intacta no tiene olor, pero durante la desecación y debido a procesos de hidrólisis se libera ácido isovalérico con olor fuerte, desagradable, característico.

Contiene principalmente compuestos terpénicos: sesquiterpenos e iridoides. Entre los sesquiterpenos se encuentran cetonas (valeranona), alcoholes (valerianol, alcohol kesílico), ésteres (éster del valerianol), aldehídos (valerenal) y ácidos (ácidos valeréni-



> co, acetoxivalerénico e hidroxivalerénico). Los iridoides, conocidos como valepotriatos, son monoterpenos no volátiles; entre ellos se han aislado valtrato, isovaltrato, acevaltrato, dihidrovaltrato e isovalerohidroxidihidrovaltrato. Estos compuestos son muy inestables, alterándose en medio ácido y por efecto de la humedad o el calor (>40°C), originando aldehídos no saturados (baldrinal, homobaldrinal, etc.).

La raíz de valeriana contiene además glúcidos, ácidos fenólicos, GABA, glutamina y arginina, trazas de alcaloides, flavonoides, aceite esencial (0,3-2 %, según la Real Farmacopea española, "contiene no menos de 5 ml/kg de aceite esencial para la droga entera y no menos de 3 ml/kg de aceite esencial para la droga cortada, en ambos casos calculado respecto a la droga desecada") rico en monoterpenos (acetato de bornilo) y sesquiterpenos (cariofileno, cadineno y otros, además de los ya citados), triterpenos, lignanos y resina.

Los constituyentes del aceite esencial son muy variables debido tanto a factores genéticos como ambientales y estacionales. Igualmente puede variar el contenido en valepotriatos. Las especies *V. wallichii* y *V. edulis* presentan un elevado porcentaje de valepotriatos (más de un 8% en *V. edulis*) y no parecen contener ácidos valerénicos (1).

Actividades farmacológicas

La raíz de valeriana posee actividad sedante e hipnótica. También se ha demostrado actividad espasmolítica y miorelajante. Se han llevado a cabo numerosos estudios con el fin de demostrar sus efectos tanto en animal de experimentación como en clínica. Así mismo se ha intentado comprobar cual o cuales son los compuestos responsables de su actividad y cual es su mecanismo de acción. Se encuentra por tanto disponible una extensa bibliografía aunque es preciso decir que aún no se conoce con exactitud cuál es el principio activo. En un principio se creía que el efecto calmante era debido al aceite esencial, posteriormente se pensó que los valepotriatos eran los responsables de la actividad a nivel central y se ha comprobado que valepotriatos y homobaldrinal manifiestan efecto tranquilizante y disminuyen la actividad locomotora en ratón (2), pero como ya ha sido comentado, estos compuestos son muy inestables y normalmente no se encuentran en los preparados que se utilizan, además su absorción oral es escasa. En la actualidad algunos autores opinan que el ácido valerénico puede ser el principal responsable, pero el efecto se atribuye al conjunto de algunos de sus componentes que en opinión de diversos autores actuarían de forma sinérgica (aceite esencial, valepotriatos y probablemente algunos compuestos hidrosolubles).



Menopausia

Ensayos *in vitro* muestran que el efecto parece ser mediado principalmente a través del complejo receptor GABA. Extractos de valeriana, algunas fracciones purificadas de los mismos y compuestos aislados interaccionan con el receptor GABA-A potenciando la actividad GABAérgica de manera parecida a como lo hacen los barbitúricos. Del mismo modo se postula la posibilidad de que actúen a nivel presináptico en el sistema neuronal GABAérgico inhibiendo la recaptación y el metabolismo del GABA. No hay que olvidar que los extractos acuoso e hidroalcohólico de valeriana poseen GABA en suficiente proporción como para poder ser causa directa de la sedación. Se aisló un lignano, hidroxipinorresinol, capaz de fijarse a receptores benzodiazepínicos, posteriormente se han aislado otros lignanos que se comportan como agonistas parciales de los receptores adenosina A(1) de rata y humanos (3, 4, 5, 6).

Se han publicado numerosos estudios clínicos la mayoría referidos al tratamiento del insomnio y a la calidad del sueño. Estos ensayos han puesto de manifiesto que valeriana ejerce una suave acción hipnótica, mejora la calidad del sueño y reduce significativamente el tiempo de inducción del mismo (7, 8, 9).

Indicaciones

Tradicionalmente la droga y diversos extractos de la misma se han empleado como sedantes, hipnóticos, tranquilizantes y anticonvulsivantes. Pero también se han utilizado en dolores de cabeza, cólicos intestinales (antiespasmódica), dismenorreas, etc.; en medicina tradicional china se considera eficaz en casos de resfriados, contusiones y problemas de la menstruación.

- Nerviosismo, tensión, intranquilidad, irritabilidad, ansiedad
- Trastornos del sueño principalmente debidos a problemas nerviosos
- Como alternativa o sustitución de sedantes sintéticos (benzodiazepinas)

Se utiliza sola o asociada a otras drogas, por ejemplo asociada a hipérico es útil en problemas de ansiedad como alternativa a fármacos de síntesis.

Dosis recomendadas

Adultos, (2-3 g de droga en infusión o 1-1,7 g de droga pulverizada) el equivalente en forma de extracto seco, o 1-3 ml de tintura (1:5, etanol 70 % V/V). Para la tensión nerviosa, intranquilidad e irritabilidad, hasta 3 veces al día. Para favorecer el sueño, una dosis única, media o una hora antes de acostarse, si fuera necesario una dosis por la tarde.

Cantidades equivalentes a 2-3 g de preparación, una o varias veces al día. En uso externo, 100 g de droga en un baño o preparaciones equivalentes. 2-3 g en 150 ml de agua en infusión.



- Niños de 3 a 12 años sólo bajo control médico:

Dosis proporcional de acuerdo con el peso corporal de la de adultos, como infusión o extracto. La vía de administración es la oral.

No se impone ninguna restricción en cuanto a la duración de la administración, ya que no se han registrado síntomas de dependencia. No administrar a niños menores de tres años.

Precauciones

No debe utilizarse sin vigilancia médica durante el embarazo y la lactancia al no haberse establecido la seguridad de su empleo. La especie *V. wallichii* se considera abortiva y puede afectar al ciclo menstrual.

Respecto a las precauciones que deben tomarse en su administración antes de conducir o manejar maquinaria peligrosa, la raíz de valeriana no parece reducir la vigilancia a las 8 horas de su administración ni a la mañana siguiente, pero si parece haberse observado cierta disminución o empeoramiento en la vigilancia, una o dos horas después de la administración de un jarabe de valeriana.

Toxicidad y efectos secundarios

Se considera que la droga carece de toxicidad, los ensayos efectuados muestran una toxicidad aguda y subcrónica muy baja. La monografía de ESCOP⁽¹⁰⁾ y otras publicaciones incluyen los datos de los ensayos de toxicidad, tanto para extractos como para diversos compuestos aislados.

Los valepotriatos presentan citotoxicidad y mutagenicidad *in vitro*, pero la citotoxicidad no parece haberse demostrado *in vivo*; en cualquier caso como ya se ha comentado anteriormente los valepotriatos son muy inestables, no suelen encontrarse en las preparaciones comerciales y su absorción oral es muy escasa.

El baldrinal y homobaldrinal, originados en la descomposición de los valepotriatos, han mostrado actividad mutagénica *in vitro* frente a varias cepas de *Salmonella*.

Se puede afirmar que la valeriana carece de toxicidad aguda en el hombre ya que, dosis unas 20 veces la dosis terapéutica recomendada, origina únicamente síntomas benignos como fatiga, calambres abdominales, opresión de pecho, mareos, temblor de manos y midriasis que desaparecen dentro de las 24 horas ⁽¹¹⁾.

No se han descrito efectos adversos ni contraindicaciones a las dosis recomendadas en terapéutica y, en caso de sobredosis, como ya se ha comentado, los riesgos son mínimos.



Menopausia

Interacciones

Puede potenciar el efecto depresor del SNC del alcohol, antihistamínicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, barbitúricos y benzodiazepinas. Puede originar exacerbación de psicosis y un incremento de la sedación si se emplea conjuntamente con antipsicóticos. Puede incrementar la hepatotoxicidad inducida por fármacos hepatotóxicos (12).

Bibliografía

1. Bos R, Woerdenbag HJ, van Putten FM *et al.* Seasonal Variation of the Essential Oil, Valerenic Acid and Derivatives in *Valeriana officinalis* Roots and Rhizomes, and the Selection of Plants Suitable for Phytomedicines. *Planta Med* 1998, 64(2): 143-7.
2. Wagner H, Juric K R, Schaeffe. Vergleichende Untersuchungen über die sedierende Wirkung von Baldrianextrakten, Valepotriaten und ihren Abbauprodukten. *Planta Med* 1980, 38: 358-65.
3. Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD, Amaral T, Cunha AP, Macedo T, Ribeiro CF. *In vitro* study on the interaction of *Valeriana officinalis* L. extracts and their amino acids on GABAA receptor in rat brain. *Arzneimittel Forschung* 1995, 45(7): 753-5.
4. Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of *Valeriana officinalis* extracts on (3H) GABA uptake, and hippocampal (3H) GABA release. *Neurochem Res* 1999, 24(11): 1373-8.
5. Santos MS, Ferreira F, Cunha AP, Carralho AP, Ribeiro CF, Macedo T. Synaptosomal GABA release as influenced by valerian root extract-involvement of the GABA carrier. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1994, 327(2): 220-31.
6. Schumacher B, Scholle S, Holz J, Khudeir N, Hess S, Muller CE. Lignans isolated from valerian: identification and characterization of a new olivil derivative with partial agonistic activity at A(1) adenosine receptors. *J Nat Prod* 2002, 65(10): 1479-85.
7. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Muñoz-Box R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, 17(1): 65-71.
8. Balderer G, Borbély AA. Effect of valerian on human sleep. *Psychopharmacology* 1985, 87: 406-9.
9. Morazzoni P, Bombardelli E. *Valeriana officinalis*: traditional use and recent evaluation of activity. *Fitoterapia* 1995, 66(2): 99-111.
10. ESCOP. Monografía de *Valeriana radix* (*Valeriana officinalis* L.). Julio, 1997.
11. Willey LB, Mady SP, Cobaugh DJ, Wax PM. Valerian overdose: a case report. *Vet Hum Toxicol* 1995, 37(4): 364-5.
12. Muñoz-Delgado MJ, Frías S, Sánchez de Rojas VR, Castillo I. Interacciones entre plantas medicinales y fármacos. *Actualidad Terapéutica* 2002, vol 2 n° 2.



Depresión leve o moderada



HIPÉRICO (*Hypericum perforatum* L.)**Descripción**

Pertenece a la familia Clusiaceae (sin. Hypericaceae). Es una especie originaria de Europa, Asia y Norte de África naturalizada en América, Australia y Nueva Zelanda. Se propaga con enorme facilidad, crece en zonas sin cultivar y en bordes de caminos. Desde hace muchos siglos se viene utilizando por sus propiedades medicinales tanto por vía tópica como oral siendo en la actualidad su principal indicación el tratamiento de la depresión leve a moderada.

La droga está constituida por las sumidades floridas que deben recolectarse en plena floración y desecarse a la sombra, extendida o colgada en pequeños ramilletes, bien ventilada. Florece entre junio y agosto. La droga comercial procede principalmente de Europa oriental. Actualmente el hipérico se encuentra incluido en diversas Farmacopeas. La Real Farmacopea española recoge: "El hipérico consiste en las sumidades floridas, desecadas, enteras o cortadas de *Hypericum perforatum* L. Contiene no menos del 0,08 % de hipericinas totales expresadas como hipericina (C₃₀H₁₆O₈; Mr 504,4), calculado respecto a la droga desecada".

Es una planta herbácea, vivaz, con tallos cilíndricos, hojas opuestas sésiles que presentan en el limbo glándulas secretoras fácilmente observables a contraluz. En los bordes de las hojas y en los pétalos amarillos de las flores se observan pequeños puntos oscuros que corresponden a glándulas secretoras que contienen pigmentos antraquinónicos, hipericina.



Menopausia

La especie es conocida con los nombres vernáculos de hipericón, corazoncillo o hierba de San Juan. Etimológicamente la palabra *hypericum* procede según unos del griego *hypo*: debajo y *ereike*: brezo, para otros vendría de *hyper*: sobre y *ereike*. Lo más probable es que se origine a partir de *hyper* y de *eikon*: imagen, lo que supone ser superior a todo lo imaginable o, en opinión de otros, esté relacionado con la utilización antigua de la planta en ritos como exorcismos o eliminar influencias malignas, colocándola en las casas sobre algunas imágenes.

Sobre los nombres vernáculos, corazoncillo hace referencia a la forma de sus hojas y Hierba de San Juan, es en honor del santo. Algunos cristianos primitivos pensaban que el día 29 de agosto, aniversario de la degollación de San Juan Bautista, aparecían las manchas rojas en las hojas de hipérico, como símbolo de la sangre de San Juan; para otros el día 24 de Junio, fiesta de S. Juan, era el mejor día para recolectar la planta.

La composición química del hipérico es compleja. Se han aislado diversos grupos de compuestos, entre ellos muchos polifenoles. Diantronas, responsables del color del zumo contenido en los puntos negros de hojas y flores (naftodiantronas 0,05-0,15 %): hipericina (0,1 %), pseudohipericina, protohipericina, protopseudohipericina; flavonoides (2-4 %): principalmente derivados del quercetol y también del kaenferol, hiperósido, rutósido, quercitrósido, isoquercitrósido, biflavonoides; derivados del floriglucinol: hiperforina, adhiperforina; xantonas; ácidos fenólicos: cafeico, clorogénico, ferúlico, isoferúlico; taninos condensados (8-11%); aceite esencial (0,1-0,3 %) con monoterpenos y sesquiterpenos; fitosteroles (beta-sitosterol); triterpenos. El contenido en principios activos varía de acuerdo con el momento de la recolección, condiciones de desecado y de almacenamiento.

Actividades farmacológicas

Las actividades farmacológicas del hipérico se conocen desde la antigüedad. Fue utilizado por griegos y romanos y, en la época de Paracelso se conocía como "árnica para los nervios". Se encuentra una amplia bibliografía sobre los ensayos farmacológicos *in vivo* e *in vitro*, así como clínicos efectuados con diversas preparaciones de hipérico (1).

Por vía tópica presenta actividad cicatrizante y antiséptica. Por vía interna posee propiedades antiinflamatorias, antiespasmódicas, antivirales y antidepressivas, reduciendo la agresividad y mostrando efectos beneficiosos sobre el sueño.

La actividad antiinflamatoria ha sido evidenciada tanto para el extracto de hipérico como para la hiperforina, relacionando el efecto del hipérico con la modulación de la



expresión de COX-2, mientras que la hiperforina actúa como inhibidor dual de 5-LO y COX-1 (2, 3).

Las diantronas parecen ser responsables (junto con los taninos) de la actividad antiviral frente a un amplio espectro de virus.

En la actualidad el mayor interés se dedica a la actividad antidepresiva, la cual se atribuyó a la presencia de la hipericina y compuestos relacionados, para los cuales parece haberse demostrado cierto efecto inhibitor de la MAO. Sin embargo, estudios posteriores indican que la hiperforina posee mayor actividad frente a la depresión, actuando como coadyuvantes otros componentes como los flavonoides y xantonas (efecto sinérgico) (4). Por tanto se debe precisar que no se conoce exactamente cuál o cuáles son los principios activos, aunque los preparados comerciales suelen valorarse en hipericina, pero como se acaba de indicar, parece ser que la hiperforina juega un papel clave en la actividad antidepresiva de los extractos de hipérico (5). El mecanismo de acción del hipérico tampoco se conoce con precisión: aparte de la actividad IMAO, no demasiado importante, parece ser que la hiperforina inhibe la recaptación de neurotransmisores como serotonina, dopamina y noradrenalina, además actúa en la neurotransmisión GABAérgica y en la mediada por glutamato (6, 7). El receptor benzodiazepínico está implicado igualmente en la actividad ansiolítica del extracto de hipérico (8).

Entre los ensayos clínicos deben destacarse los efectuados aleatoriamente, doble ciego con placebo y frente a fármacos antidepresivos de síntesis utilizados habitualmente. Estos estudios indican una actividad superior al placebo y del mismo rango que la obtenida con los antidepresivos sintéticos en casos de depresión leve a moderada, con buena tolerabilidad y eficacia, incluso en niños (9, 10). Es de destacar que los tratamientos con hipérico no presentan efectos secundarios importantes como los antidepresivos de síntesis (11, 12).

Las preparaciones de hipérico pueden ser utilizadas para aliviar los síntomas psicológicos y vegetativos de la menopausia, en este sentido un ensayo clínico efectuado durante 12 semanas (tres veces/día, un total de 900 mg de hipérico/día) en 111 pacientes con síntomas climatéricos característicos de estados pre- y postmenopausicos, demostró una importante mejoría en los síntomas psicológicos y psicósomáticos. Las molestias climatéricas disminuyeron o desaparecieron totalmente en la mayoría de las mujeres (13).



A la hiperforina se atribuye además la actividad tópica en el tratamiento de heridas. En este caso generalmente se utiliza un aceite de hipérico que posiblemente contie-

Menopausia

ne no la propia hipericina sino sus productos de degradación, con marcada actividad antibacteriana.

Indicaciones

- Tratamiento de la depresión leve a moderada, en aquellos síntomas que reflejan estados de decaimiento con pérdida de interés. Estados de ansiedad e irritabilidad y mejora del sueño.
- Trastornos neurovegetativos asociados al climaterio, espasmos, gastritis, úlceras duodenales, colon irritable, incontinencia urinaria (enuresis infantil), etc.
- Por vía tópica en la cicatrización de heridas, quemaduras, en eczemas, etc.

Dosis recomendadas

Según la Comisión E, se puede utilizar por vía oral: extracto fluido 1:1 (g/ml): 2 ml, dos veces al día. Extracto seco 5-7:1: 300 mg, tres veces al día.

Se debe advertir que en general el efecto antidepressivo no empieza a manifestarse hasta 10 a 14 días después del comienzo del tratamiento.

Por vía tópica: flores frescas maceradas en aceite de oliva o aceite de germen de trigo durante varias semanas, aplicado en las áreas afectadas.

Precauciones

No debe administrarse durante el embarazo y lactancia. En cuanto al tratamiento de la depresión postparto con hipérico, se ha publicado un ensayo con una paciente y no parecen haberse observado efectos secundarios, aunque los autores aconsejan realizar más estudios antes de poderlo aconsejar para esta finalidad ⁽¹⁴⁾.

Toxicidad y efectos secundarios

El hipérico produce fototoxicidad (las naftodiantronas) por lo que deben evitarse las exposiciones al sol o a los rayos UV durante el tratamiento. En escasas ocasiones pueden presentarse efectos adversos leves como trastornos gastrointestinales o reacciones alérgicas.

Interacciones

Hace unos años se observó que la administración de hipérico conjuntamente con otros fármacos, puede disminuir los niveles plasmáticos de los mismos y reducir por tanto su actividad terapéutica. Posiblemente estas interacciones se deban a la inducción de diversas isoenzimas del citocromo P-450 y de una glicoproteína transportadora. Esto ocurre por ejemplo con la warfarina, fenprocumona, ciclosporina,





anticonceptivos orales, teofilina, digoxina e inhibidores de VIH proteasa, por lo que no se aconseja su administración simultánea con hipérico. También se pueden producir interacciones farmacodinámicas con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y agonistas de receptores de serotonina como los triptanos (15).

En España, el hipérico forma parte de especialidades farmacéuticas, preparaciones disponibles en parafarmacia y preparados de venta libre en herboristería. Por ello la Agencia Española del Medicamento emitió una nota informativa sobre el riesgo de interacciones medicamentosas que se pueden producir. En la nota se dan las recomendaciones a seguir para pacientes tratados con medicamentos como antirretrovirales o anticonceptivos orales y que no estén tomando hipérico, así como para los tratados con medicamentos y que estén tomando simultáneamente hipérico.

Bibliografía

1. Villar AM, Carretero ME. Hipérico: Revisión. *Farmacia Profesional* 2003, 17(5): 76-80.
2. Raso GM, Pacilio M, Di Carlo G, Esposito E, Pinto L, Meli R. *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory effect of *Echinacea purpurea* and *Hypericum perforatum*. *J Pharm Pharmacol* 2002, 54(10): 1379-83.
3. Albert D, Zundorf I, Dingermann T *et al*. Hyperforin is a dual inhibitor of cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase. *Biochem Pharmacol* 2002, 64(12): 1767-75.
4. Butterweck V, Nahrstedt A, Evans J, Hufeisen S, Rauser L, Savage J, Popadak B, Ernberger P, Roth BL. *In vitro* receptor screening of pure constituents of St. John's wort reveals novel interactions with a number of GPCRs. *Psychopharmacology* 2002; 162(2): 193-202.
5. Cervo L, Rozio M, Ekalle-Soppo CB, Guiso G, Morazzoni P, Caccia S. Role of hyperforin in the antidepressant-like activity of *Hypericum perforatum* extracts. *Psychopharmacology* 2002, 164(4): 423-8.
6. Di Matteo V, Di Giovanni G, Di Mascio M, Esposito E. Effect of acute administration of *Hypericum perforatum*-CO₂ extract on dopamine and serotonin release in the rat central nervous system. *Pharmacopsychiatry* 2000, 33: 14-8.
7. Kaehler ST, Sinner C, Chatterjee SS, Philippu A. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. *Neurosci Lett* 1999, 262: 199-202.
8. Vandenberghe A, Zanolli P, Puia G *et al*. Evidence that total extract of *Hypericum perforatum* effects exploratory behavior and exerts anxiolytic effects in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, 65(4): 627-33.
9. Volz HP, Laux P. Potential treatment of subthreshold and mild depression: a comparison of St John's wort extracts and fluoxetine. *Compr Psychiatry* 2000; 41(suppl.1): 133-7.
10. Hubner WD, Kirste T. Experience with St John's Wort (*Hypericum perforatum*) in children under 12 years with symptoms of depression and psychovegetative disturbances. *Phytother Res* 2001; 15(4): 367-70.
11. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16(5): 239-52.
12. Hippus H. St John's Wort (*Hypericum perforatum*) – A Herbal Antidepressant. *Curr Med Res Opin* 1998; 14(3): 171-84.
13. Grube B, Walper A, Wheatley D. St. John's Wort extract: efficacy for menopausal symptoms of psychological origin. *Adv Ther* 1999, 16(4): 177-86.
14. Klier CM, Schafer MR, Schmid-Siegel B, Lenz G, Mannel M. St. John's wort (*Hypericum perforatum*) -is it safe during breastfeeding?. *Pharmacopsychiatry* 2002, 35(1): 29-30.
15. Muñoz-Delgado MJ, Frías S, Sánchez de Rojas VR, Castillo I. Interacciones entre plantas medicinales y fármacos. *Actualidad Terapéutica* 2002, vol 2 n° 2.



Alteraciones cardiovasculares

***A. Prevención
de la aterosclerosis***

***B. Alteración
en la circulación
periférica***



90

A. Prevención de la aterosclerosis

GUGUL o GUGULÓN (*Commiphora mukul Engl.*)



Descripción

Mediante incisiones realizadas sobre las cortezas de las ramas y el tronco de un árbol de origen asiático (India y Pakistán) correspondiente a la especie *Commiphora mukul* (Hook. ex Stocks) Engl. (= *Commiphora wightii* = *Balsamodendron mukul*) (Burseraceae), se obtiene una gomo-oleorresina conocida como gugul o gugulón. Localizada en canales resiníferos de la corteza, cuando fluye al exterior es un líquido amarillento con olor balsámico y sabor amargo aromático, pero una vez desecada, queda en forma de fragmentos vermiculares de color amarillo pardo a amarillo verdoso. Esta resina ha sido utilizada desde la antigüedad por la medicina ayurvédica para el tratamiento de la artritis reumatoide, obesidad y úlcera péptica.

Su composición química es muy compleja pues al tratarse de una gomo-oleo-resina presenta tres fracciones distintas: una goma (30%), un aceite esencial (1,5 %) y una resina (58%). La goma está constituida por un polisacárido muy ramificado de L-arabinosa, D-galactosa, L-fucosa y el éter metílico en 4 del ácido glucurónico. Los componentes mayoritarios del aceite esencial son derivados del mirceno (mirceno, dimirceno, etc.). Por último, la fracción resinosa obtenida con acetato de etilo y conocida como gugulípido contiene diterpenos, derivados de la sesamina, trioles alifáticos,



Menopausia

esteroides: gugglesteronas (Z- y E-gugglesterona), gugglesteroles y colesterol y, triterpenos no esteroídicos (mirranol A, B y C y mirranona A).

Actividades farmacológicas

Aunque en medicina tradicional se ha empleado principalmente por sus propiedades astringentes y antisépticas, carminativas y como incrementador del apetito por sus propiedades amargas, en la actualidad se ha observado, mediante ensayos en animales y ensayos clínicos, que posee actividad antiinflamatoria y antirreumática y un efecto importante sobre los niveles de lípidos y colesterol (1).

Los componentes del gugalípido, especialmente las gugglesteronas a una dosis de 25 mg tres veces al día, reducen significativamente en el hombre los niveles de LDL- y VLDL-colesterol, aumentando la relación HDL/colesterol total y disminuyendo los niveles de triglicéridos (2). Se ha observado que estos compuestos activan enzimas lipolíticos e inhiben la biosíntesis hepática de colesterol. Estudios recientes indican que la gugglesterona (4, 17(20)-pregnadieno-3, 16-diona) actúa como antagonista del receptor farnesoide X (FXR), receptor que es activado por los ácidos biliares e interviene en la regulación de los niveles de colesterol (3).

La administración de la resina (gugalípido) aumenta la excreción fecal de ácidos biliares y colesterol, lo cual indica una menor absorción en el intestino. Aumenta además la actividad de hormonas tiroideas y altera los niveles de catecolaminas, lo cual también incide en el metabolismo del colesterol. Se ha comprobado en ratón que el gugal induce un incremento en la concentración de triyodotironina mediada por la peroxidación lipídica (4).

La actividad antiinflamatoria parece ser debida a la presencia de triterpenoides no esteroídicos especialmente a mirranol A cuya potencia antiinflamatoria es comparable e incluso mayor a la hidrocortisona (5).

Por otra parte, también parece actuar como antiagregante plaquetario y fibrinolítico como resultado de su actividad antiinflamatoria y antioxidante.

Indicaciones

Prevención de alteraciones cardiovasculares:

- Hiperlipidemias
- Hipercolesterolemias
- Hipertrigliceridemias

Dosis recomendadas

0,9-3 g día de resina repartido en tres tomas antes de las comidas.

Precauciones

Debe emplearse con cuidado en casos de disfunción hepática, hipertiroidismo o en procesos diarreicos

Toxicidad y efectos secundarios

En personas sensibles o propensas a desórdenes intestinales pueden aparecer diarreas.

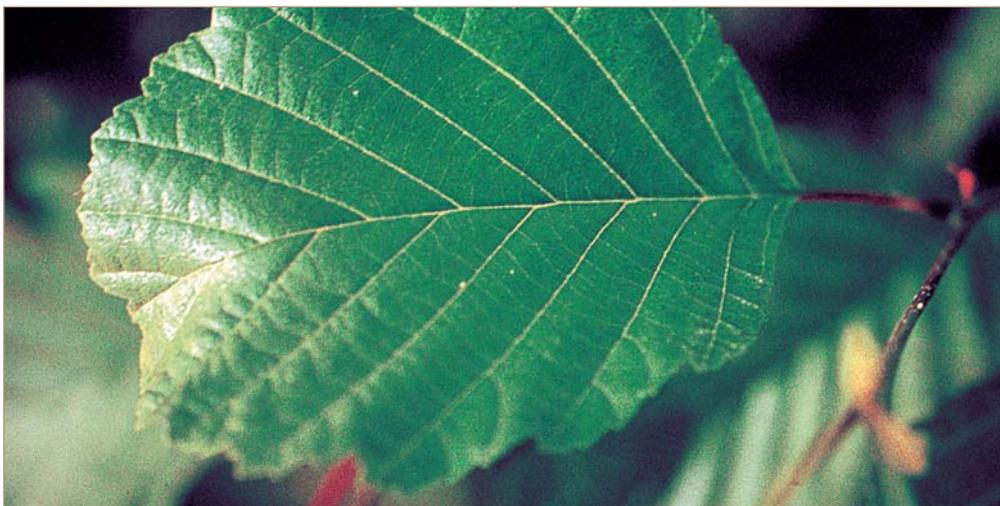
Interacciones

No se han descrito interacciones con otros medicamentos

Bibliografía

1. Kakrani HK. Guggul – A review. *Indian Drugs* 1981, 417-21.
2. Singh RB, Niaz MA, Ghosh S. Hypolipidemic and antioxidant effects of *Commiphora mukul* as an adjunct to dietary therapy in patients with hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994, 8(4): 659-64.
3. Yan Y, González FJ, Heyman RA, Urizar NL, Liverman AB, Dodds DT, Silva FV, Ordentlich P, Yan Y, Gonzalez FJ, Heyman RA, Mangelsdorf, DJ, Moore DD. A natural product that lowers cholesterol as an antagonist ligand for FXR. *Science* 2002, 296(5573): 1703-6.
4. Panda S, Kar A. Gugulu (*Commiphora mukul*) induces triiodothyronine production: possible involvement of lipid peroxidation. *Life Sci* 1999, 65(12): 137-41.
5. Kimura I, Yoshikawa M, Kobayashi S, Sugihara 4, Suzukim, Oominami H, Murakami T, Matsuda H, Doiphode V V. New triterpenes, myrrhanol A and myrrhanone A, from guggul-gum resins, and their potent anti-inflammatory effect on adjuvant-induced air-pouch granuloma of mice. *Bioorg Med Chem Lett* 2001, 11(8): 985-9

Menopausia

b) Alteración en la circulación periférica**HAMAMELIS (*Hamamelis virginiana* L)****Descripción**

El hamamelis (Hamamelidaceae), conocido también como avellano de las brujas, es un arbusto o árbol pequeño (2-5 m), parecido al avellano, de amplia distribución en Estados Unidos y Canadá.

Las hojas de hamamelis figuran en la 2ª ed. de la Real Farmacopea Española y se utilizan principalmente por sus propiedades astringentes y hemostáticas. También se emplea la corteza de los tallos. Tradicionalmente los preparados a base de hamamelis se emplean para el tratamiento de hemorroides e inflamación, uso muy arraigado en América del Norte.

Las hojas son cortamente pecioladas, de 7 a 15 cm de longitud, con limbo dentado o sinuoso en los márgenes y asimétrico en la base, de color verde mate o pardo. Olor suave, sabor astringente y amargo.

Se trata de una droga muy rica en componentes fenólicos, principalmente taninos (mayoritariamente taninos gálicos y proantocianidoles: hamamelitanino en pequeña proporción) cuya concentración no debe ser inferior al 7 %, tal como se indica en diferentes farmacopeas y tratados de plantas medicinales. Contiene además ácidos



94

> fenólicos (ácidos gálico y caféico) y flavonoides (kaemferol, quercetina, quercitrina e isoquercitrina). También posee aceite esencial (0,01-0,5 %).

Las cortezas contienen: taninos (8-12 %), principalmente hamamelitanino (1-7 %) y monogalolilhamamelosa, flavonoides y un aceite esencial (0,1 %) de composición compleja.

Actividades farmacológicas

Los fitomedicamentos a base de hojas de hamamelis se utilizan tradicionalmente, tanto en Estados Unidos y Canadá como en Europa, por vía oral y tópica para el tratamiento de la sintomatología hemorroidal, tratamiento de manifestaciones de insuficiencia venosa, piernas varicosas y afecciones dermatológicas e inflamaciones locales.

En animal de experimentación se han demostrado las propiedades astringentes, antisépticas y hemostáticas de las infusiones tanto de hojas como de cortezas. MacKay ⁽¹⁾ estudió su actividad frente a la pérdida de integridad vascular asociada con la patogenia de hemorroides y venas varicosas, comprobando que ocasiona una mejoría significativa de la microcirculación, flujo y tono vascular, refuerza el tejido conectivo y previene el dolor y las complicaciones de venas varicosas y hemorroides.

El hamamelis se ha empleado también por sus propiedades antiinflamatorias en el tratamiento tópico del eritema originado por luz U.V., habiéndose comprobado que este efecto protector celular es debido a las proantocianidinas ^(2, 3, 4).

Por otra parte, el extracto hidroalcohólico ha mostrado poseer actividad bacteriostática, principalmente sobre gram (+) y también molusquicida.

Indicaciones

- Tratamiento de la sintomatología que acompaña a procesos varicosos (dolor y pesadez de piernas, hemorroides...)
- Tratamiento tópico de lesiones menores de la piel, inflamación local de piel y mucosas, quemaduras solares, hemorroides, neurodermatitis atópica.
- Diarreas
- Irritación o congestión ocular

Dosis

- Infusión:
2-3 g de hoja o corteza en 150 ml de agua 2 o tres veces al día entre las comidas
- Droga pulverizada: de 660 1320 mg/día repartido en 3 tomas.
- Extracto fluido 1:1 (g/ml), 45% etanol: 2-4 ml/3 día.

>

Menopausia

- Tintura 1:5 (g/ml), 25% etanol: 2-4 ml/3 día.
- Uso tópico:

Se pueden emplear diferentes preparados (decocciones, tintura) a diferentes concentraciones, aplicados en forma de cremas, geles o ungüentos. También se prepara agua destilada de hamamelis.

Precauciones

No se recomienda el consumo excesivo por su elevado contenido en taninos.

Toxicidad y efectos secundarios

No existen efectos adversos documentados.

Diversos estudios realizados en animal de experimentación han permitido concluir que carece de toxicidad aguda, subaguda o crónica.

Bibliografía

1. MacKay D. Hemorrhoids and varicose veins: a review of treatment options. *Alter Med Rev J Clin Ther* 2001, 6(2): 126-40.
2. Hughes-Formella BJ, Filbry A, Gassmueller J, Rippke F. Anti-inflammatory efficacy of topical preparations with 10 % hamamelis distillate in a UV erythema test. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002, 15(2): 125-32.
3. Hughes-Formella BJ, Bohnsack K, Rippe F, Benner G, Rodolph M, Tausch I, Gassmueller J. Anti-inflammatory effect of hamamelis lotion in a UV erythema tests. *Dermatology* 1998, 196(3): 316-22.
4. Deters A, Dauer A, Schnetz E, Fartasch M, Hensel A. High molecular compounds (polysaccharides and proanthocyanidins) from *Hamamelis virginiana* bark: influence on human skin keratocyte proliferation and differentiation and influence on irritated skin. *Phytochemistry* 2001, 58(6): 949-58.



VID ROJA (*Vitis vinifera* L)**Descripción**

Es una especie de la familia Vitaceae de la que se cultivan numerosas variedades para su empleo en la fabricación del vino así como para el consumo directo de sus frutos, las uvas. Las hojas de diversas variedades que toman coloración roja en otoño, bien parcial o completamente, son las denominadas "tintoreras" (*tinctoria*). Parece ser originaria del oeste asiático pero cultivada ampliamente en todo el mundo en regiones templadas.

La vid es una especie leñosa trepadora que puede alcanzar hasta 30 metros o más de altura aunque generalmente en los cultivos se somete a podas y no suele pasar de uno a tres metros. Posee hojas caducas, palmeadas, largamente pecioladas (se conocen como pámpanos), con cinco a siete lóbulos dentados y más o menos profundamente divididos. Las flores se encuentran dispuestas en panículas y los frutos son bayas globosas o elipsoidales que contienen entre dos y cuatro semillas. Las hojas son la parte de la planta utilizada en terapéutica, se encuentran incluidas en la Farmacopea francesa (10ª ed.).

La droga contiene azúcares, ácidos orgánicos (ác. málico, oxálico, tartárico, etc.), vitamina C y polifenoles a los cuales se atribuye la actividad. Entre los polifenoles se encuentran ácidos fenólicos, flavonoides (un glucurónido de quercetol en 3 e isoquercitrina, mayoritarios), taninos hidrolizables, proantocianidoles y sobre todo



Menopausia

antocianósidos, responsables además de la coloración (principalmente glucósidos en 3 del cianidol y del peonidol, también del malvidol, delfinidol y petunidol). El contenido en antocianósidos es máximo en otoño; según la Farmacopea francesa las hojas de vid roja contienen como mínimo un 4 % de polifenoles totales y 0,2 % de antocianos (1).

Los frutos, uvas, contienen resveratrol, antifúngico natural, una fitoalexina con propiedades antioxidantes, con la cual se han efectuado ensayos *in vivo* e *in vitro* y que parece ser eficaz en problemas cardiovasculares así como preventivo de ciertos tipos de tumores. Las hojas sanas no parecen contener resveratrol, este se origina cuando las hojas se lesionan o dañan por la radiación UV o se infectan por ejemplo con *Botrytis cinerea*.

Actividades farmacológicas

La actividad de la vid roja se manifiesta a nivel circulatorio. Actúa como factor vitamínico P produciendo un aumento de la resistencia y una disminución de la permeabilidad de los capilares sanguíneos. Tradicionalmente se han atribuido a las hojas de vid roja propiedades astringentes y hemostáticas.

En los trastornos de la insuficiencia venosa, el colágeno, la elastina y el ácido hialurónico de las paredes de las venas disminuyen su función. Las proantocianidinas y los antocianos son protectores vasculares ya que inhiben los enzimas proteolíticos colagenasa y elastasa y las glicosidasas hialuronidasa y beta-glucuronidasa. También está implicada en esta actividad la capacidad captadora de radicales libres y antioxidante (2).

Se ha efectuado algún ensayo clínico randomizado, doble ciego y frente a placebo que demuestra la eficacia y seguridad de los preparados a base de hojas de vid roja en la insuficiencia venosa (una única dosis diaria de 360 y 720 mg de extracto en un preparado comercial) (3).

Indicaciones

- En trastornos de fragilidad capilar
- Insuficiencia venosa, piernas cansadas, dolorosas o hinchadas
- Como antihemorroidal
- Síndromes premenstruales y menopáusicos
- Tratamiento tópico de varices

Dosis recomendada

1-2 g/día de droga pulverizada o su equivalente en infusión repartido en tres tomas.

- Extracto fluido (1:1): 50 gotas, 1-4 veces/día.
- Tintura (1:5): 50-100 gotas, 1-3 veces/día.
- Extracto seco (5:1): 300 mg, 1-4 veces/día.

También se utilizan las hojas en infusión o decocción por vía tópica.

Precauciones

Como regla general no se recomienda su uso en el embarazo y lactancia al no haber estudios al respecto. No emplear durante mas de 6-8 semanas sin consultar al especialista.

Toxicidad y efectos secundarios

Se considera que carece de toxicidad. No parecen haberse descrito interacciones.

Bibliografía

1. Bombardelli E, Morazzoni P. *Vitis vinifera* L. Fitoterapia 1995, 66(4): 291-317.
2. Maffei-Facino R, Carini M, Aldini G, Calloni MT. Free radicals scavenging action and anti-enzyme activities of procyanidines from *Vitis vinifera*. A mechanism for their capillary protective action. *Arzneimittelforschung* 1994, 44(5): 592-601.
3. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus, Vix JM, Peil H, Petrini O, Van Toor Bs, de Mey C. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung* 2000, 50(2): 109-17.



Dolores osteomusculares



100

HARPAGOFITO*(Harpagophytum procumbens (Burch.) DC. ex Meissn.)***Descripción**

Es una planta herbácea y rastrera originaria del continente africano, principalmente de zonas desérticas localizadas en el Sur y Sureste africano (Namibia, Botswana y África del Sur), perteneciente a la familia Pedaliaceae. Posee flores tubulares muy vistosas de color rosa y frutos en forma de cápsulas espinosas por lo que es conocida como harpago o garras del diablo. En fitoterapia se emplean las raíces laterales tuberizadas.

Al ser una raíz posee un elevado contenido en glúcidos. Sus principios activos son iridoides (0,5-3 %): harpagósido, 8-p-cumaroil-harpágido, procúmbido y procumbósido (3,6-anhidroprocúmbido). También contiene compuestos fenólicos (ácidos fenólicos, flavonoides, fenilpropanos), fitosteroles, triterpenos y aceite esencial.

Actividades farmacológicas

Tradicionalmente se ha empleado por su actividad como tónico amargo para tratar alteraciones gastrointestinales, principalmente digestiones difíciles y para el tratamiento de dolores osteoarticulares como analgésico y antipirético. Por vía tópica también se ha utilizado en alteraciones de la piel (ulceraciones) (1).

Mediante ensayos farmacológicos se ha puesto de manifiesto, tanto para la raíz como para el harpagósido aislado, una actividad antiinflamatoria y analgésica dosis dependiente, equivalente según algunos autores a la de fenilbutazona e indometaci-



Menopausia

na (2). Este efecto parece ser debido segun Loew *et al.* (3) y Fiebich *et al.* (4) a una actividad inhibitoria de la síntesis de leucotrienos y otros mediadores implicados en el proceso inflamatorio (TNF-alfa), así como a una importante actividad antioxidante y captadora de radicales libres (5).

Ensayos clínicos realizados sobre pacientes con dolores musculares ligeros a moderados en la región lumbar, en el cuello y en el hombro han demostrado la eficacia del harpagofito para bloquear respuestas musculares sensitivas y de origen vascular descartando una posible actividad analgésica central (6, 7, 8, 9). También son muy interesantes los realizados sobre pacientes con poliartritis crónica primaria, enfermedades articulares degenerativas y reumatismo extraarticular, en los que se observa una disminución del dolor y una recuperación importante de la motilidad pero lo que es mas interesante una ausencia de efectos adversos importantes (10, 11).

Puesto que en algunos trabajos se ha observado que es mayor la eficacia antiinflamatoria y analgésica del extracto completo que de sus principios activos aislados, parece tratarse de un efecto sinérgico entre los iridoides presentes, participando en la acción otros componentes como pueden ser los fitosteroles cuya actividad antiinflamatoria es conocida. Por otra parte, la actividad diurética descrita para esta raíz, puede contribuir a su eficacia antiinflamatoria.

Indicaciones

- Antiinflamatorio y analgésico en desórdenes degenerativos del sistema locomotor: afecciones reumáticas degenerativas, artritis, tendinitis y otros dolores (gota, lumbago, mialgias).
- Antipirético.
- Estimulante del apetito (tónico amargo) y tratamiento de la dispepsia.

Dosis recomendadas

La dosis recomendada es de 1,5 gramos de droga/día para tratar la pérdida de apetito y 1-3 gramos/día durante al menos 2 o 3 meses en molestias articulares.

ESCOP recomienda: 1 a 3 gramos de droga o extractos acuosos o hidroalcohólicos equivalentes, repartidos en 3 tomas.

Se puede utilizar sólo o en asociación con otros medicamentos antiinflamatorios con objeto de reducir la dosis de estos últimos. Debido a la gran variabilidad química de las raíces de harpago y con objeto de garantizar la eficacia de este fitomedicamento es absolutamente necesaria la estandarización de la raíz en cuanto a su contenido en iridoides.





Precauciones

Debido a su actividad como tónico amargo y por tanto estimulante de la secreción gástrica y duodenal no debe administrarse en casos de úlcera gástrica o duodenal. En la literatura existen algunas referencias sobre una posible actividad oxitócica en animales. No es aconsejable su empleo en embarazo y lactancia.

Toxicidad y efectos secundarios

A las dosis recomendadas en terapéutica, se considera que la raíz de harpagofito carece de toxicidad. En casos muy especiales y a dosis elevadas puede inducir diarreas.

Interacciones

Algunos trabajos de investigación indican que esta raíz posee actividad antiarrítmica e hipotensora, por lo que dosis muy elevadas pueden interferir con la medicación para trastornos cardiovasculares (antiarrítmicos, hipo e hipertensivos). Por precaución no debe administrarse conjuntamente con anticoagulantes (12).

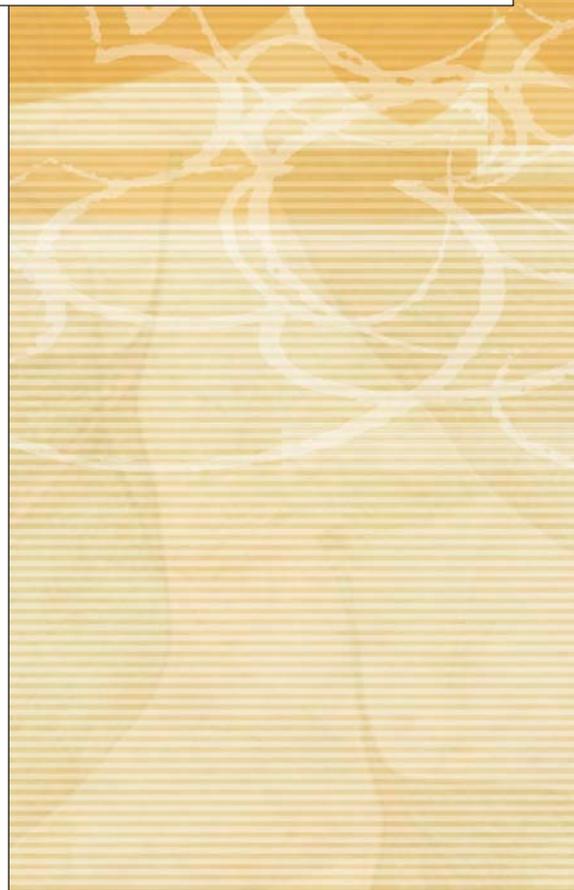
Bibliografía

1. Carretero ME, Ortega T, Villar AM. Harpagofito. Usos terapéuticos. *Farmacia Profesional* 2003, 17(3): 78-81.
2. Baghdikian B, Lanhers MC, Fleurentin J, Olivier E, Maillard C, Balansard G, Mortier F. An analytical study, anti-inflammatory and analgesic effects of *Harpagophytum procumbens* and *Harpagophytum zeyheri*. *Planta Med* 1997, 63(2): 171-6.
3. Loew D, Mollerfeld J, Schrodter A, Puttkammer S, Kaszkin M. Investigations on the pharmacokinetic properties of *Harpagophytum* extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis *in vitro* and *ex vivo*. *Clin.Pharmacol Ther* 2001, 69(5): 356-64.
4. Fiebich BL, Heinrich M, Hiller KO, Kammerer N. Inhibition of TNF-alpha synthesis in LPS-stimulated primary human monocytes by *Harpagophytum* extract SteiHap 69. *Phytomedicine* 2001, 8(1): 28-30.
5. Langmead L, Dawson C, Hawkins C, Banna N, Loo S, Rampton DS. Antioxidant effects of herbal therapies used by patients with inflammatory bowel disease: an *in vitro* study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16(2): 197-205.
6. Laudahn D, Walper A. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum* extract LI 174 in patients with chronic non-radicular back pain. *Phytother Res* 2001, 15(7): 621-4.
7. Chrubasik S, Junck H, Breitschwerdt H, Conrad C, Zappe H. Effectiveness of *Harpagophytum* extract WS 1531 in the treatment of exacerbation of low back pain: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Eur J Anaesthesiol* 1999, 16(2): 118-29.
8. Chrubasik S, Thanner J, Kunzel O, Conrad C, Black A, Pollak S. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* 2002; 9(3): 181-94.
9. Chrubasik S, Model A, Black A, Pollak S. A randomized double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42(1): 141-8.
10. Chrubasik S, Sporer F, Dillmann-Marschner R, Friedmann A, Wink M. Physicochemical properties of harpagoside and its *in vitro* release from *Harpagophytum procumbens* extract tablets. *Phytomedicine* 2000, 6(6): 469-73.
11. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D., Vandermader, Fournie B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000, 7(3): 177-83.
12. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000, 57(13): 1221-30.





Sobrepeso



TE VERDE (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze)**Descripción**

Esta especie vegetal pertenece a la familia Theaceae. Es originaria de los bosques lluviosos de la India y del este de China pero ampliamente cultivado en Ceylan (Sri Lanka), India, China, distintos países del sudeste de Asia y en el este de la zona tropical de África. En estado espontáneo es un árbol, cuando se cultiva se evita, mediante podas, que sobrepase los 150 cm de altura para facilitar la recolección de las hojas y conseguir una mayor frondosidad. Es una especie de hoja perenne ovalada, acuminada, dentada y cortamente peciolada; flores blancas cuyos sépalos están ligeramente soldados en la base y frutos pequeños en forma de cápsula redondeada.

Existen diversas clases de tés comerciales, en función de las variedades botánicas, la edad de las hojas, los tipos de tratamientos, el origen geográfico, etc. El té verde corresponde al que ha sido estabilizado por calor seco o mediante vapor, liado y secado rápidamente.

Los componentes químicos más importantes son las bases xánticas y los polifenoles. Entre las bases xánticas la mayoría es la cafeína (2-4%) cuya concentración varía según la variedad, edad de las hojas (más en jóvenes) y época de recolección. Los componentes polifenólicos mayoritarios son derivados flavánicos (galato de epigallocatecol, galato de catecol, etc.) y en menor concentración ácidos fenólicos (ácidos clorogénico y cafeico), taninos gálicos, flavonoides y proan-



Menopausia

tocianidoles. Contiene además proteínas, azúcares, ácido ascórbico, vitaminas del grupo B y heterósidos de alcoholes terpénicos a los que se responsabiliza del aroma de la infusión.

Actividades farmacológicas

El contenido en bases xánticas le confiere actividad diurética y estimulante del sistema nervioso central. Los compuestos polifenólicos, debido en gran parte a su importante actividad antioxidante y captadora de radicales libres ⁽¹⁾ son responsables de muy distintas actividades farmacológicas: actividad hipolipemiente, lipolítica y termogénica y, actividad antimutagénica (flavonoles) y anticancerosa.

Algunos estudios indican que el consumo regular de té verde produce una disminución del colesterol, triglicéridos y del balance LDL/HDL, actividad que en combinación con la actividad antioxidante de los componentes polifenólicos hacen del té una importante herramienta en la prevención de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la aterosclerosis ^(2, 3). En un ensayo clínico realizado en pacientes con hipercolesterolemia moderada a los que se administró un extracto de té verde enriquecido en compuestos polifenólicos, disminuyeron significativamente los niveles de LDL-colesterol ⁽⁴⁾.

Ensayos *in vitro* realizados con un extracto de té verde, con un contenido en catequinas del 25 %, han mostrado un efecto inhibitorio de la lipólisis a través de dos mecanismos. Por una parte inhibe la lipasa gástrica y en menor proporción la lipasa pancreática, por lo que la lipólisis de los triglicéridos de cadena larga se reduce un 37 %. Y por otra, interfiere en el proceso de emulsificación de las grasas, proceso necesario para que actúen esos enzimas ⁽⁵⁾.

El efecto del té verde sobre la termogénesis es consecuencia también del conjunto de actividades de algunos de sus componentes: por un lado la cafeína, que actúa como inhibidor de fosfodiesterasas originando un incremento en las concentraciones de AMPc y por otro las catequinas. Diversos trabajos demuestran que el galato de epigallocatecol inhibe la catecol-orto-metil- transferasa (COMT) enzima encargada de la destrucción de la noradrenalina. El resultado final de ambos mecanismos es un incremento en los niveles de AMPc y de NA que al fijarse a receptores β_3 del adipocito desencadena el proceso de termogénesis ⁽⁶⁾.

En un ensayo clínico realizado con un extracto de té verde rico en catequinas, se ha observado que tras la administración del preparado se origina un incremento del 4% en el gasto energético diario, lo que equivale aproximadamente a un incremento de



un 35-40% en la termogénesis, resultado similar al obtenido tras la administración de dosis muy elevadas de cafeína (7). Al contrario de lo que ocurre con dosis elevadas de cafeína, la administración del extracto, cuya concentración en cafeína es baja, no produce alteraciones en el ritmo cardíaco ni en la presión arterial.

En cuanto a su actividad anticancerosa y antimutagénica, algunos trabajos indican que el galato de epigallocatecol actúa como inhibidor de la urokinasa, enzima implicada en la proliferación y la difusión tumoral (8).

Indicaciones

- Tratamiento sintomático de diarreas ligeras
- En astenias funcionales
- Para favorecer la eliminación renal de agua
- Como coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso

Por vía tópica

- Antipruriginoso en afecciones dermatológicas
- Trófico protector en el tratamiento de grietas, desolladuras, etc.

Dosis recomendadas

1.200 - 1.800 mg/día repartidas en tres tomas, según posología indicada en el preparado.

Precauciones

Por su contenido en cafeína, no es aconsejable su uso en personas especialmente sensibles a las bases xánticas. Debido a su efecto diurético es conveniente controlar las asociaciones de preparados de té verde con otros fármacos, tales como los digitálicos.

Interacciones

No descritas

Toxicidad y efectos secundarios

De acuerdo con los ensayos realizados, los extractos de té verde ricos en catequinas presentan una baja toxicidad, estando prácticamente exentos de efectos secundarios. Por precaución, en personas especialmente sensibles a cafeína, se desaconseja su ingestión antes de dormir.

La administración de los extractos de té ricos en catecoles no produce diarreas, debido a que las grasas no absorbidas no sufren el proceso de emulsión.



Menopausia

Bibliografía

1. Ho CT, Chen Q, Shi H, Zhang KQ, Rosen RT, Antioxidative effect of polyphenol extract prepared from various Chinese teas. *Prev Med.* 1992, 21:520.
2. Yang TTC and Koo MWL Hypocholesterolemic effects of Chinese tea. *Pharmacol Res.* 1997, 35:505-12
3. Tijburg LB, Wiseman SA, Meijer GW, Weststrate JA (1997) Effects of green tea, black tea and dietary lipophilic antioxidants on LDL oxidizability and atherosclerosis in hypercholesterolaemic rabbits. *Atherosclerosis.* 1997, 135: 37-47
4. Maron DJ, Lu GP, Cai NS, Wu ZG, Li YH, Chen H, Zhu JQ, Jin XJ, Wouters BC, Zhao J. Cholesterol-lowering effect of a theaflavin-enriched green tea extract: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2003, 163(12): 1448-53.
5. Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandermander J, Lairon D, Green tea extract (AR25®) inhibits lipolysis of triglycerides in gastric and duodenal medium *in vitro*. *J Nut Biochem.* 2000, 10: 45-51
6. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L, Chantre P, Vandermander J Green tea and thermogenesis: interactions between catechin-polyphenols, caffeine and sympathetic activity. *Int J Obes* 2000, 24:252-58
7. Dulloo AG, Duret C, Rohrer D, Girardier L, Mensi N, Chantre P, Vandermander J Efficacy of a green tea extract rich in catechin polyphenols and caffeine in increasing 24h energy expenditure and fat oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 1999, 70:1040-5
8. Dreosti IE, Wargovich MJ, Yang CS. Inhibition of carcinogenesis by tea: The evidence from experimental studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997, 37: 761-70.



ALCACHOFA (*Cynara scolymus* L.)**Descripción**

Se trata de una especie herbácea de elevado porte, de la familia de las Asteraceae, que posee hojas en roseta sin espinas y flores dispuestas en capítulo con involucre formado por un gran número de grandes brácteas. A diferencia de lo que ocurre en alimentación, en donde se emplean los receptáculos y base de las brácteas, la parte que se utiliza en fitoterapia son las hojas y en algunos casos las raíces.

Su composición química es compleja, sobre todo en lo que se refiere a componentes de tipo fenólico a los cuales se responsabiliza de su actividad. Son: ácidos fenólicos, principalmente ácido caféico y sus ésteres derivados de los ácidos mono- y dicafeilquínico (ácidos clorogénico, neoclorogénico y cinarina); flavonoides (principalmente heterósidos de flavonas) y taninos. Posee además lactonas sesquiterpénicas amargas (cinaropicrina), fitosteroles, aceite esencial, enzimas y distintos componentes glucídicos.

Acciones Farmacológicas

Sus propiedades terapéuticas son conocidas desde la antigüedad, empleándose principalmente en alteraciones digestivas (dispepsia) y hepatobiliares debido a su actividad como colágeno y colerético.

La actividad colerética ha sido verificada en rata, comprobando cómo la administración oral de un extracto de alcachofa incrementa considerablemente la secreción biliar ⁽¹⁾.



Menopausia

Por otra parte, el ensayo clínico realizado por Marakis *et al.* (2) sobre 454 pacientes con dispepsia demostró que diferentes dosis de un extracto de hojas de alcachofa (320 o 640 mg/día) es capaz de reducir hasta un 40% la sintomatología.

Asimismo se ha comprobado, tanto en animales de experimentación como mediante la realización de ensayos clínicos, que posee actividad hipocolesterolemiantes probablemente debida a un efecto inhibitorio indirecto de la biosíntesis del colesterol hepático, pues modula la actividad de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa. Algunas investigaciones indican la importancia en esta actividad de los metabolitos originados a partir de los flavonoides (3, 4, 5).

Las últimas investigaciones realizadas con extractos de esta especie vegetal ponen de manifiesto que estas actividades se relacionan directamente con la capacidad antioxidante de sus componentes fenólicos. Tanto el extracto acuoso como etanólico de las hojas son capaces de prevenir el estrés oxidativo inducido por mediadores proinflamatorios (TNFalfa y LPS) y LDL oxidado (6).

Se han realizado diversos ensayos clínicos en los que se ha demostrado su eficacia para reducir los síntomas del síndrome del colon irritable (7), y probablemente debido a su acción depurativa, una disminución del peso corporal.

Indicaciones

- Dispepsias no ulcerosas
- Disfunciones hepatobiliares
- Destoxicante hepático
- Coadyuvante en el tratamiento del sobrepeso y regímenes especiales
- Hiperlipidemias. Tratamiento preventivo de aterosclerosis

Dosis recomendadas

0,9-1,35 g/día de hoja seca o preparaciones equivalentes (extractos, zumo obtenido por expresión de hojas frescas) repartido en tres tomas.

Toxicidad y efectos secundarios

A la dosis recomendada carece de toxicidad. En personas sensibles puede originar procesos alérgicos.

Interacciones

No se han descrito

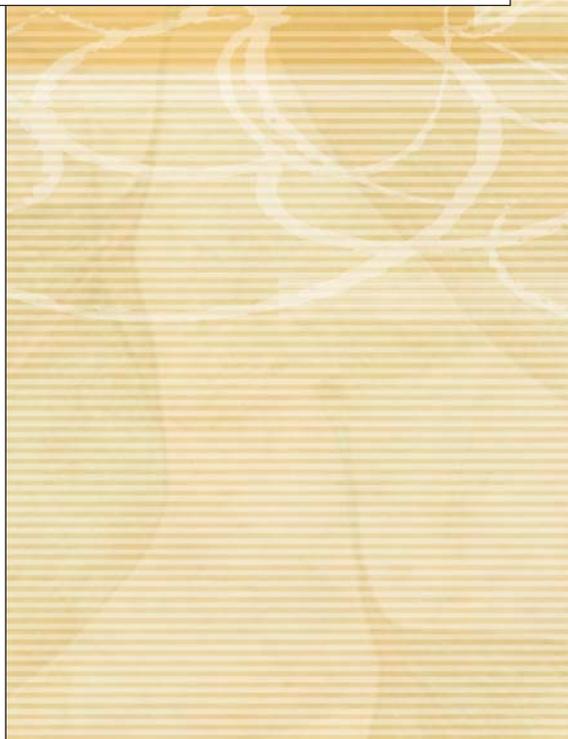


Bibliografía

1. Saenz T, García D, Puerta R. Choleric activity and biliary elimination of lipids and bile acids induced by an artichoke leaf extract in rats. *Phytomedicine* 2002, 9(8): 687-93.
2. Marakis G, Walker AF, Middleton RW, Booth JC, Wright J, Pike DJ. Artichoke leaf extract reduces mild dyspepsia in an open study. *Phytomedicine* 2002, 9(8): 694-9.
3. Gebhart R. Inhibition of cholesterol biosynthesis in HepG2 cells by artichoke extracts is reinforced by glucosidase pretreatment. *Phytotherapy Research* 2002, 16(4): 368-72.
4. Montini M, Levoni P, Ongaro A, Pagani G. Controlled application of cynarin in the treatment of hyperlipemic syndrome. Observations in 60 cases. *Arzneimittelforschung* 1975, 25(8): 1311-4.
5. Pittler MH, Thompson CO, Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Databas of systematic reviews Online Update Software* 2002, (3): CD003335.
6. Zapolska Downar D, Zapolski Downar A, Naruszewicz M, Siennicka A, Krasnodebska B, Koldziej B. Protective properties of artichoke (*Cynara scolymus*) against oxidative stress induced in cultured endothelial cells and monocytes. *Life Sciences* 2002, 71(24): 2897-908.
7. Walker, -A-F; Middleton, -R-W; Petrowicz, -O. Artichoke leaf extract reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a post-marketing surveillance study. *Phytotherapy Research* 2001, 15(1): 58-61.



Envejecimiento de la piel



ACEITE DE ONAGRA (*Oenothera biennis* L.)**Descripción**

La onagra, conocida también con el nombre de prímula (*evening primrose* en inglés y en francés *onagre* o *herbe aux anes*), es una especie vegetal de origen americano, que ha sido empleada durante siglos en medicina tradicional. Pertenecce a la familia Onagraceae. Se trata de una especie bianual que crece en zonas templadas y aunque originaria de América del Norte se cultiva en Europa desde el siglo XVII pues se empleó como alimento en épocas de escasez. De 50 cm a 1 m de altura, posee hojas grandes, alternas, en roseta las del primer año, con los bordes dentados y flores olorosas muy llamativas de color amarillo. Posee fruto en cápsula con numerosas semillas de pequeño tamaño de donde se extrae el aceite que es empleado en terapéutica.

Las semillas contienen entre un 15 y un 20 % de aceite constituido por ácidos grasos esenciales, no saturados, especialmente cis-linoleico, cis-gamma-linolénico y oleico y ácidos grasos saturados como palmítico y esteárico. También contiene una fracción insaponificable en la que se ha identificado β -sitosterol y citrostadienol.

Actividades farmacológicas

Los ácidos grasos contenidos en el aceite de onagra (“ácidos grasos esenciales”) son importantes para el organismo pues son constitutivos de los fosfolípidos de membrana y precursores de distintos mediadores celulares como son los eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos). Puesto que el organismo no es capaz de biosintetizarlos y su carencia puede ser el origen de distintas alteraciones



Menopausia

(alteraciones cutáneas, hipertensión, etc.), deben ser administrados a través de la dieta o mediante la utilización de medicamentos (1).

El ácido *cis*-gamma-linolénico suele proceder de la transformación del ácido linoleico ingerido en la dieta, sin embargo este proceso puede alterarse en algunas enfermedades como diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia, deficiencias nutricionales, etc. por lo que es importante disponer de fuentes ajenas al organismo de este ácido. Algunas especies vegetales, como la onagra o la borraja (*Borago officinalis* L.) lo contienen en concentración abundante.

Los ácidos grasos esenciales, tienen actividad antiinflamatoria debida en primer lugar a que “desvían” los procesos de biosíntesis hacia la producción de prostaglandinas antiinflamatorias en detrimento de la producción de ácido araquidónico, prostaglandinas de la serie 2 y leucotrienos. Además, en distintos trabajos de investigación se ha observado que originan modificaciones de la membrana de macrófagos alterando su actividad endocítica, modifican las moléculas de adhesión celular y presentan actividad fibrinolítica por lo que reducen los depósitos de fibrina detectados con frecuencia en artritis reumatoide, etc. Dosis elevadas (> 2 g/día) de ac. gamma-linolénico durante largos periodos de tiempo (> 6 meses) son capaces reducir la inflamación articular en pacientes con artritis reumatoide (2, 3).

Por otra parte trabajos recientes (4) relacionan la actividad del aceite de onagra con un efecto modulador de los mecanismos inmunológicos a través del interferón-gamma.

El aceite de onagra tiene también una importante actividad antioxidante, observándose que reduce la actividad glutatión peroxidasa incrementando la de glutatión reductasa y transferasa, por lo que es capaz de disminuir el estrés oxidativo tisular (5).

Igualmente se ha demostrado experimentalmente que el enriquecimiento con aceite de onagra de una dieta hiperlipémica incrementa la capacidad antitrombótica del endotelio, reduce la trombogenicidad subendotelial y reduce asimismo la extensión de las lesiones causadas en la pared vascular por dicha dieta (6). También se ha observado que produce una disminución de la hiperagregabilidad plaquetaria en conejos con dieta aterogénica (7).

Sobre el aparato digestivo, presenta actividad antisecretora y antiulcerogénica. Algunos estudios realizados en ratas indican que dosis comprendidas entre 5 y 10 ml/kg protegen la mucosa gástrica de úlceras experimentales inducidas por distintos procedimientos, como por ejemplo, la administración de AINEs (8). Además, en el hombre, un ensayo clínico realizado con 43 pacientes afectados



114



de colitis ulcerosa estable demostró la eficacia del aceite de onagra para la remisión de esa enfermedad (9).

En los últimos años se viene utilizando en el tratamiento de los síntomas correspondientes al síndrome premenstrual, especialmente en la mastalgia, basándose en la evidencia de que durante ese período, las mujeres tienen una deficiencia relativa de ácido gamma-linolénico. Los ensayos clínicos realizados hasta ahora no son muy concluyentes y mientras unos observan cierta mejoría (10, 11), otros no observan modificaciones ni en los parámetros bioquímicos, ni en la sintomatología (12).

El aceite de onagra también resulta muy eficaz en el mantenimiento de la piel, prevención de su envejecimiento y tratamiento de alteraciones dérmicas (13).

Las conclusiones del meta-análisis realizado por Morse et al. en 1989 (9 ensayos clínicos) y distintos ensayos clínicos (14, 15), ponen en evidencia los efectos beneficiosos del aceite de onagra administrado por vía oral y tópica (16) en el tratamiento de diversas alteraciones dérmicas, especialmente en la dermatitis atópica. Sin embargo, también hay ensayos que cuestionan sus efectos, probablemente debido a diferencias en cuanto a la dosis o al tiempo de tratamiento.

Indicaciones

- Tratamiento de problemas cutáneos (dermatitis atópica)
- Tratamiento de procesos inflamatorios crónicos (artritis reumatoide)
- Prevención del envejecimiento de la piel

En medicina tradicional se han utilizado otros órganos de la planta como las hojas y corteza en trastornos hepáticos y dispepsias, como astringente y sedante.

Dosis recomendadas

- Dermatitis atópica:

6-8 g/día de aceite de onagra en adultos y 2-4 g en niños.

En mastalgia se recomienda una dosis diaria de 1-4 g/día. El periodo de tratamiento puede ser superior a tres meses para observar una respuesta terapéutica.

Toxicidad y efectos secundarios

No existen datos sobre su toxicidad. En raras ocasiones puede aparecer dolor de cabeza y náuseas.

Interacciones

No se debe administrar conjuntamente con fenotiazinas en pacientes esquizofrénicos ni con fármacos anticonvulsivantes, pues puede disminuir el umbral de estimulación (Miller, 1998) (17).



Menopausia

Bibliografia

1. Carretero ME, Ortega T, Villar AM. Onagra. Indicaciones terapéuticas. *Farmacia Profesional* 2002, 16(10): 74-8.
2. Leventhal LJ, Boyce EG, Zurier RB. Treatment of rheumatoid arthritis with gammalinolenic acid. *Ann Intern Med* 1993, 119(9):867-73.
3. Zurier RB, Rossetti RG, Jacobson EW, et al. Gamma-Linolenic acid treatment of rheumatoid arthritis. A randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1996, 39(11)-1808-17.
4. Yoon S, Lee J, Lee S. The therapeutic effect of evening primrose oil in atopic dermatitis patients with dry scaly skin lesions is associated with the normalization of serum gamma-interferon levels. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002, 15(1):-20-5.
5. De la Cruz JP, Quintero L, Gálvez J, Villalobos MA, Sanchez de la Cuesta F. Antioxidant potential of evening primrose oil administration in hyperlipemic rabbits. *Life Sci* 1999, 65(5): 543-55.
6. Villalobos MA, De la Cruz JP, Martín-Romero M, Carmona JA, Smith-Agreda JM. Effect of dietary supplementation with evening primrose oil on vascular thrombogenesis in hyperlipemic rabbits. *Thromb Haemost* 1998, 80(4): 696-701.
7. De la Cruz JP, Martín Romero M, Carmona JA, Villalobos MA, Sánchez de la Cuesta F. Effect of evening primrose oil on platelet. *Tromb Res* 1997, 87(1)-141-9.
8. Al-Shabanah OA. Effect of evening primrose oil on gastric ulceration and secretion induced by various ulcerogenic and necrotizing agents in rats. *Food Chem Toxicol* 1997, 35(8): 769-75.
9. Greenfield SM, Green AT, Teare JP, Jenkins AP, Punchard NA, Ainley CC, Thompson RP. A randomized controlled study of evening primrose oil and fish oil in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, 7(2)-159-66.
10. Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am Coll Nutr* 2000, 19(1)-3-12.
11. Hardy ML. Herbs of special interest to women. *J Am Pharm Assoc* 2000, 40(2)-234-42.
12. Khoo SK, Munro C, Battistutta D. Evening primrose oil and treatment of premenstrual syndrome. *Med J Aust* 1990, 153(4):189-92.
13. Morse PF, Horrobin DF, Manku MS, Stewart JC, Allen R, Littlewood S, Wright S, Burton J, Gould DJ, Holt PJ. Meta-analysis of placebo-controlled studies of the efficacy of Epogam in the treatment of atopic eczema. Relationship between plasma essential fatty acid changes and clinical response. *Br J Dermatol* 1989, 121(1):75-90.
14. Bordoni A, Biagi PL, Masi M, Ricci G, Fanelli C, Patrizi A, Ceccolini E. Evening primrose oil (Efamol) in the treatment of children with atopic eczema. *Drugs Exp Clin Res* 1988, 14(4)-291-7.
15. Patrizi A, Neri I, Orlandi C, Guerrini V. Efficacy evaluation of *Oenothera biennis* oil in 57 patients with atopic dermatitis. *G Ital Dermatol Venereol* 1994, 129(11)-59-63.
16. Anstey A, Quigley M, Wilkinson JD. Topical evening primrose oil as treatment for atopic eczema. *J Dermatol Treat* 1990, 1(4)-199-201.
17. Miller LG. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Arch Intern Med* 1998, 158 (20): 2200-11.

