

## FITOESTRÓGENOS. ESTADO ACTUAL DE SUS BENEFICIOS.

Dra. Clelia H. Magaril \*

\*Hospital del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires “Dr. J. M. Ramos Mejía”, (Argentina).  
Universidad Nacional de Buenos Aires.

### RESUMEN

El síndrome climatérico afecta, significativamente, a la mujer en su transición a la menopausia y aún mucho después de ella, por el impacto negativo que producen estos cambios en la calidad de vida. Los síntomas que la acompañan, motivan la consulta en aproximadamente el 75% de los casos, fundamentalmente por sofocos, sudores nocturnos, nerviosismo, cambios en el estado de ánimo y en el ritmo del sueño. Estos síntomas invalidan a la mujer en sus roles familiar, social y laboral, generando una incapacidad para convivir con esta alteración de la esfera psicoafectiva. Universalmente, el 50% de estas mujeres requieren asistencia médica, justamente, por la relevancia que adquieren estos síntomas en su vida y en más del 20% de los casos, éstos persisten aún 5 a 10 años después de la menopausia. La elegibilidad del tratamiento, debería tener en cuenta que las prioridades son diferentes para la paciente y para el médico: para los médicos lo prioritario es la salud cardiovascular, la osteoporosis (OP) y por último, los síntomas vasomotores (SVM). Para la mujer lo primero son sus SVM, en segunda instancia la OP y, a veces, les preocupa su salud cardiovascular. Sabemos del rol preponderante que cumple la terapia hormonal de reemplazo (TH), no sólo en la prevención de enfermedades crónicas como la OP, sino en el alivio de los SVM y el síndrome climatérico en general, pero, después de los resultados obtenidos por el Women’s Health Initiative, muchas mujeres optaron por abandonar la TH y otras, que ya habían cumplido más de 5 años en TH, fueron instruidas por sus médicos, a dejar estos tratamientos. Estas situaciones, sobre todo cuando las pacientes padecen síntomas en la transición de la menopausia, nos obligan a ampliar nuestro vademécum terapéutico, para indicar tratamientos que alivien estos malestares. Es aquí donde las medicinas “alternativas”, encuentran su mayor y mejor indicación.

**Palabras clave:** síntomas vasomotores, terapia hormonal de reemplazo, Fitoestrógenos

### Fitoestrógenos

¿Qué son los Fitoestrógenos? (FES), es una pregunta que todo el mundo se hace. Los FES son moléculas de origen vegetal, presentes como componentes dietarios, en más de 300 plantas, con variadas propiedades biológicas. Entre ellas, la más evidente y conocida es la de comportarse como estrógenos débiles. De hecho, esta propiedad es la que da nombre a estas sustancias (del griego phyton: vegetal, estrógeno: acción estrogénica). Sin embargo, estas acciones van más allá de la de considerarlos sólo estrógenos débiles (1). Su uso data de la antigüedad, y han sido usadas por siglos, como la tradicional medicina china, con un renacimiento en el siglo XX. Desde 1927 se conoce que los extractos de algunas plantas muestran actividad estrogénica (2). En ese momento se iniciaba el conocimiento sobre las funciones fisiológicas de los estrógenos en los

mamíferos. En 1931, fué Walz quien descubrió que los alimentos ricos en soja tiene un alto contenido de sustancias con acción estrogénica (isoflavonas). Hasta 1940, la Farmacopea americana era un compendio de drogas vegetales, pero con el advenimiento de monodrogas sintéticas luego de la 2ª guerra mundial, declinó rápidamente su uso. Recién en 1946 se identificó la acción biológica de estos compuestos, luego de la observación de la esterilidad que sufría un grupo de ovejas en Australia, que había sido motivado por el consumo de un forraje llamado *Trifolium Subterraneum*, compuesto en gran parte por isoflavonas, sobre todo equol. En 1973 Utian dió a conocer los resultados de un compuesto estrogénico no esteroideo llamado inicialmente “P1496” y luego conocido como ipriflavona, que resultó ser un FES (3). Sin embargo, el conocimiento más profundo arranca con Axelson, en 1982 (4) y Setchell (5) en 1984, quienes

identificaron isoflavonas en la orina de humanos. El Instituto Nacional Americano de Salud (NHI) ha incluido a los FES, entre las cinco categorías de medicinas complementarias y alternativas (CAM, Complimentary Alternative Medicine), como terapias biológicas que usan sustancias encontradas en la naturaleza, considerando que una hormona natural es, esencialmente, derivada de una fuente biológica. El término “natural” dado a los FES, ha adquirido un cierto prestigio entre las consumidoras, pero recordemos que los estrógenos conjugados equinos, son también considerados “naturales” por su origen animal.

Sin embargo, no son “bioidénticos”, por su diferente composición molecular y estructura. Al mismo tiempo, muchas hormonas sintéticas son “bioidénticas”, pero no “naturales”(6). Varios estudios epidemiológicos indican el uso frecuente de medicinas alternativas en mujeres postmenopáusicas. Un estudio sueco, con más de 6000 mujeres, muestra que: mientras el 21% reciben terapia hormonal, 42% reciben tratamientos naturales, el 20% de las mujeres entre 50-55 años, alguna vez las usaron (7) y más del 10% de las mujeres en USA, prefieren estas medicinas naturales, para el alivio de los síntomas climatéricos (8). Los FES son compuestos difenólicos que se encuentran en una gran variedad de plantas, especialmente cereales, semillas (sobre todo de soja) legumbres, hortalizas y raíces. También en bebidas como el vino tinto, que contiene resveratrol, protector cardiovascular, la cerveza y el whisky (9)(10). Podríamos afirmar que es casi imposible no consumir en la dieta FES, de una u otra fuente (1). Las sustancias simples de los FES son de distintos tipos bioquímicos: las isoflavonas, de los cuales *genisteína* y *daidzen* son los más importantes componentes, además del *equol*, junto con los *lignans* (enterolactona, enterodiol) y los *coumestans*. Las lactonas son los menos importantes, al igual que los cumestanos (cumestrol), cuya fuente principal la constituyen las coles, alfalfa y forrajes de uso animal. Por el contrario, los lignanos son los que siguen en importancia a las isoflavonas: están ampliamente

difundidos en los cereales como trigo y cebada, lúpulo, arroz, centeno, frutas (cerezas, peras) y casi todos los vegetales, pero la mayor concentración se encuentra en las semillas de lino. Las más importantes son las isoflavonas, presentes, sobre todo, en las legumbres: lentejas, garbanzos, guisantes, soja, donde se encuentra la mayor concentración. Los derivados de la semilla de soja (harina, leche, tofú), contienen las más altas concentraciones de isoflavonas, así como los brotes ó la salsa, contienen pocas isoflavonas (1)(11)(12).

Los FES son fenoles tetracíclicos, semejantes en su estructura a los estrógenos, y biológicamente activos, que se forman por conversión metabólica en el tracto gastrointestinal (13). Son mayormente absorbidos como glicósidos (azúcares precursores) y metabolizados por las bacterias intestinales a su componente activo: aglicanos y se excretan, casi sin cambios, por orina y heces. Las tres isoflavonas principales, genisteína, daidzeína y gliciteína, provienen de sus precursores glicosilados genistín, daidzín y glicitín, respectivamente. La activación de la forma activa no glicosilada, desde la inactiva glicosilada, se produce por acción de las glicosidasas presentes en las bacterias de la flora intestinal.

### Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción de los FES son variados y no sólo relacionados con su acción estrogénica (1), lo que le confiere otras propiedades suplementarias, sobre todo válido para las isoflavonas. Tienen capacidad de competir con el receptor estrogénico (RE) sobre todo beta (100 000 veces más que con el alfa) y con el receptor de progesterona, con marcadas diferencias en la bioactividad (14), lo que le confiere un perfil similar al de los Serms ó sea a los moduladores selectivos del receptor estrógeno (“fitoserms”) (15). Son sustancias “estrógeno similares”, estructural y funcionalmente similares al 17 beta estradiol (16). La acción sobre el RE es común a todos los FES y su acción estrogénica débil no es igual para todos, resultando en diferentes potencias estrogénicas que han

sido medidas en cultivos de células humanas, en relación al estradiol. Si bien las isoflavonas no tienen la estructura típica de los estrógenos esteroides, tienen alguna característica estructural común con los estrógenos, que es la responsable de su capacidad de activar a los RE. La afinidad con el RE beta es fundamental para comprender la acción sobre los diferentes tejidos. En relación a su efecto antioxidante, es un mecanismo conocido de las isoflavonas, con una capacidad protectora de las membranas celulares, de las mutaciones genéticas y de la oxidación de las LDL, previa a la formación de la placa de aterosclerosis (17). La inhibición enzimática, por ej., de la genisteína, la isoflavona más importante, se expresa por la inhibición de la familia de las quininas (TPK), que es transductor de señal específico entre los receptores de los factores de crecimiento, de las topoisomerasas del ADN I y II y de las quininas ribosómicas. Dado que algunas de estas enzimas participan de la mitogénesis, de la regulación del ciclo celular y de la vida celular, se comprende su participación en la inhibición de la replicación celular, por ejemplo, de células tumorales, hecho que se suma a la de ser moduladoras de los factores de crecimiento: Factor de crecimiento epidérmico, Factor transformante del crecimiento, Factor derivado de las plaquetas y Factores "insuline-like", entre otros. Además se conoce la acción inhibidora de la genisteína sobre la angiogénesis, acción importante en la reducción de metástasis tumorales. Las isoflavonas son excelentes reductores del LDL colesterol, tal vez por un aumento de los receptores hepáticos para la LDL ("up-regulation") y al mismo tiempo, al disminuir la actividad de la enzima convertidora 7- $\alpha$ -hidroxilasa, inhibirían la síntesis de colesterol endógeno.

#### **Acción biológica**

La acción de los FES es muy variada. Actúan en diferentes síndromes, tanto en las mujeres como en los varones. De hecho, permanentemente se publican trabajos con FES, encontrándose nuevas aplicaciones efectivas como: propiedades antimicrobianas, anticarcinogénicas y

antiinflamatorias. Actualmente estamos en condiciones de afirmar que los FES, por lo menos algunos de ellos, son efectivos en el alivio de los síntomas vasomotores del climaterio, léase sofocos, sudoración nocturna, dificultad en conciliar el sueño ("efecto dominó"), incapacidad para convivir con estos síntomas, sobre todo en la esfera psicoafectiva, ó sea en la mejoría de la calidad de vida. Al mismo tiempo, numerosas publicaciones demostraron su efecto protector sobre la masa ósea, la disminución de la eliminación del calcio urinario unido a proteína vegetal y la mejoría de algunos factores de riesgo cardiovascular, como el perfil lipídico. No se mencionan en este trabajo las acciones antitumorales, por considerar que aún no existe suficiente evidencia científica que avale su aplicación clínica. Algunos estudios "in vitro" sobre cultivos de células de carcinoma endometrial humano, han mostrado una bioactividad muy baja si se la compara con el 17 $\beta$  estradiol, aún cuando tienen atributos comparables sobre tejidos biológicos "target". Tienen débil afinidad con la SHBG, lo que deja altas concentraciones de FES libres circulantes en plasma.

#### **Efectos sobre el ciclo sexual**

La literatura avala el conocimiento de que las dietas orientales, ricas en soja, pueden actuar sobre el ciclo sexual femenino a través de distintos mecanismos estudiados, por los cuales se ha visto una acción de alargamiento del ciclo (sobre todo en mujeres japonesas), sin afectar la ovulación ni la fecundación. Otros autores han observado un aumento "in vitro" de la síntesis de SHBG (19) y la disminución de estrona y estradiol en fase lútea (20). Algunos de estos hallazgos se podrían relacionar con una acción agonista estrogénica hipotalámica, con acción inhibidora de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), por lo tanto de las GTH y de los esteroides ováricos. La liberación pulsátil de LH se vería entonces modificada y algunos FES (ej. Cimicifuga Racemosa) podrían disminuir, por este mecanismo, la pulsatilidad de la LH, asociada a los sofocos.

### **Efectos sobre el síndrome climatérico**

Los efectos clínicos de los FES sobre los síntomas menopáusicos, respecto a la disminución de los SVM, parte del conocimiento de que las mujeres en Malasia, China, Singapur y Japón, con dietas en alto contenido en FES, refieren menor sintomatología menopáusica, comparadas con Europa, ó USA. Estudios comparativos de mujeres de Japón y Manitoba (distrito rural de Canadá), demostraron grandes diferencias en la incidencia de síntomas vasomotores (SVM) en las fases pre, peri y post menopáusicas (21). Otras publicaciones coinciden en la disminución de SVM (disminución significativa de un 40% para Murkies) (22), con el uso diario de harina de soja y de semilla de trigo, ambos con alto contenido en lignans ((23) y tanto Albertazzi (24), como Brzezinski (25) encontraron disminución de la sintomatología menopáusica a 12 semanas de tratamiento con proteína de soja.

### **Acción sobre tracto genital**

Con respecto a la acción de los FES en el aparato genital, los hallazgos son contradictorios. Algunos autores encontraron efecto estrogénico sobre el epitelio vaginal, medidos por cambios en el índice de maduración citológica ó índice cariopictórico, mientras que otros autores no observaron lo mismo. A nivel experimental, Cline no encontró efectos estrógenicos, así como tampoco Tansey ó Baird, pero en relación al efecto sobre el endometrio, los autores parecerían coincidir en la escasa ó nula acción proliferativa de los FES sobre éste, (de hecho, es menor la incidencia de cáncer de endometrio en poblaciones con dietas ricas en isoflavonas), como lo demuestran algunos estudios prospectivos en humanos, midiendo grosor endometrial por ecografía transvaginal ó por histología (26)(27). Este hecho podría encontrar su explicación en la afinidad de los FES con el receptor estrogénico  $\beta$  y la presencia de receptor  $\alpha$  en el endometrio, por lo cual no actuarían sobre el mismo. Tal vez este mismo hecho en la mama explicaría la

menor incidencia de cáncer de ésta en las mujeres con dietas ricas en isoflavonas.

### **Efectos sobre el hueso**

También se les atribuye un efecto positivo en masa ósea. La incidencia de fracturas por OP, es menor en Oriente que en los países occidentales. Esta diferencia ha sido atribuida, en gran parte, a las dietas ricas en soja (28), pero algunos estudios demuestran su eficacia en mantenimiento de masa ósea: en un estudio prospectivo, doble ciego, a 6 meses, en 66 mujeres a quienes se les administró una dieta enriquecida en proteína de soja, la absorciometría de doble fotón (DXA) mostró un aumento significativo en la densidad mineral (BMD) en columna lumbar, comparadas con las que no recibieron esta dieta (29). Estos resultados fueron comprobados en estudios experimentales y en otros estudios clínicos (Wuttke W, estudio doble ciego controlado, con *Cimicifuga Racemosa*), que coinciden en que los FES son efectivos en reducir el riesgo de OP en la menopausia y algunos autores sospechan otros mecanismos de acción por ej.: inhibición de la actividad osteoclástica y por lo tanto, potencial acción anti-resortiva (por su acción estrogénica) (30). Agnusdei demostró que la administración de ipriflavonas 600 mg/día, previene la pérdida ósea en radio distal en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas y a su vez, encontró que la ipriflavona sintética inhibe el reclutamiento osteoclástico. Otros estudios prospectivos, randomizados y doble ciego, demostraron la efectividad de ipriflavona en el mantenimiento de masa ósea (31)(32). Un trabajo recientemente publicado por Alekel, considerado tal vez como el de más calidad en el tema: es un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, en mujeres perimenopáusicas a quienes se les administraron 80,4 mg. al día de isoflavonas, durante 24 semanas, comprobó que disminuyeron: la pérdida de masa ósea en columna y mejoraron los N-telopéptidos terminales y la fosfatasa osteo específica (FAO)(33).

### **Efectos cardiovasculares**

Los efectos de las isoflavonas y otras fitomedicinas, como la Cimicifuga Racemosa, sobre el sistema cardiovascular, son claros. La literatura avala estos conceptos a través de estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos. Las isoflavonas de soja, igual que los estrógenos de la TRH estimulan la producción del HDL-colesterol y disminuyen la de LDL-colesterol en el hígado, lo que sugeriría inicialmente un efecto antiaterosclerótico similar al estradiol. Entretanto, el incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) con la TH prolongada se aplica también a las isoflavonas de soja/trébol rojo. No se han publicado efectos de los extractos de CR sobre la concentración sérica de lípidos (34). Los estudios epidemiológicos muestran una baja incidencia de eventos coronarios agudos en poblaciones que consumen grandes cantidades de fitomedicinas con la dieta y que además tienen bajo consumo de grasas saturadas. Eden, encontró que la administración de 40 mg/día de isoflavonas, producen un aumento del 18% del HDL-Col, en 12 semanas de tratamiento (35). Un metaanálisis de los trabajos publicados hasta 1999, tanto en humanos como en animales, comprobó claros efectos positivos sobre el perfil lipídico (36). Según lo publicado por un grupo de expertos de la Sociedad Norteamericana de Menopausia, la soja y sus extractos: disminuyen la presión arterial diastólica, disminuyen los triglicéridos, (además de los efectos ya mencionados sobre LDL, HDL y colesterol total), inhiben la agregación plaquetaria y reducen la progresión de la placa ateromatosa, (en monas Cynomolgus ovariectomizadas), mejoran la elasticidad de las arterias y ejercen una acción antioxidante sobre la lecitina, de gran afinidad por la pared arterial y promotora de placas de ateroma (37). Sobre la base de estos resultados, la FDA, en 1999, aprobó el uso de la soja, junto con una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, para la reducción del riesgo de ECV.

#### **Acción antitumoral**

La incidencia de ciertos tumores (mama, endometrio, ovarios) varía considerablemente entre poblaciones, siendo más baja su incidencia en países asiáticos. Esta observación epidemiológica ha sido atribuida, entre otros factores, a las dietas ricas en soja (38). Los estudios clínicos y experimentales que han demostrado la eficacia de los FES en reducir el riesgo de éstos cánceres, fue resumido por Sirtori (39) y el Consenso de la Sociedad Americana de Menopausia (37): los resultados, obviamente, no son consistentes y se requieren mayores estudios para sacar conclusiones finales. El hecho de que ciertos FES no aumenten el riesgo de tumores, aún cuando ejercen efecto estrógeno, puede explicarse por su afinidad con el receptor estrogénico beta, que es escaso, o no existe, en los órganos más susceptibles de desarrollar tumores estrógeno dependientes, como el endometrio (1). Por lo tanto podemos afirmar que algunos estudios demuestran que ciertos FES, como la Cimicifuga Racemosa (CR), por ejemplo, desarrollan actividad estrogénica, sin acción de este tipo en el útero. Por lo tanto no actúan vía receptor estrogénico alfa, que es el único tipo que se expresa en el útero, por esa acción selectiva sobre el receptor se podría asegurar que tienen actividad moduladora del receptor estrogénico (SERM). Un trabajo recientemente publicado, demostró, coincidiendo con otros (40), que el extracto isopropanólico de CR "in vitro", usando el Test celular de adenocarcinoma mamario humano (MCF-7) marcado con timidina triada, bajo condiciones de privación estrogénica, disminuye significativamente la proliferación celular MCF-7, al tiempo que potencia el efecto de tamoxifeno (¿efecto antagonista de CR en células de cáncer de mama?) (41). Los FES ejercen su acción potencial anticancerígena por múltiples mecanismos, sobre todo en mama. Su potente acción inhibitoria de enzimas como la tirosinquinasa, ADN topoisomerasas y aromatasas, entre otras, explicaría su acción inhibitoria del crecimiento y diferenciación tumorales (1)(42). La acción antioxidante sobre el ADN evitaría las mutaciones y algunos estudios, in vitro, demostraron una acción inhibitoria de la angiogénesis. Por

otra parte, se ha demostrado un incremento en la concentración plasmática de SHBG, en mujeres postmenopáusicas, lo que permitiría una menor circulación de estrógenos biodisponibles (por ende, menos acción estrogénica sobre mama) (43).

### **Indicaciones**

Está claro para todos los autores, que la indicación principal de FES en la mujer climatérica, es el tratamiento de los SVM y, como consecuencia, el alivio de otros aspectos en la esfera psicoafectiva (sueño, nerviosismo, malestar general, etc.) y por ende, mejor calidad de vida. Junto a ello, es esperable un buen mantenimiento de la masa ósea y un mejor perfil lipídico, con lo cual estaríamos actuando en prevención primaria de OP y de ECV, con una medicación que tiene escasas contraindicaciones y efectos secundarios. Pero hacen falta más estudios clínicos que permitan aseverar su seguridad de uso, sobre todo en pacientes portadoras de cánceres estrógeno dependientes.

No todas las hierbas son equivalentes ó iguales en su acción. Veamos a continuación una revisión de las hierbas más comúnmente usadas en menopausia.

**Soja y derivados:** las más estudiadas en relación a las condiciones menopáusicas, son las isoflavonas de la soja. Compuestos naturales derivados de los porotos de soja y sus productos, con una estructura química similar a los estrógenos, con acciones agonista/antagonista estrogénicas, sobre todo válido para daidzen, genistein y gliciteína, según la naturaleza del tejido sobre el que actúen. Se los vende como suplementos "Over The Counter" (OTC), agregados a vitaminas y comidas "fortificadas" ó como comprimidos. Se estima que su consumo en forma de alimentos ( porotos, harinas, leche, tofu, etc.), puede disminuir un 15% la incidencia de sofocos, pero no hay suficiente evidencia para afirmar que mejoran la sequedad y atrofia vaginal ó la OP. Los resultados acerca de su uso en mujeres que han padecido un cáncer de mama, son inciertos, por lo que debemos advertir a estas pacientes que eviten su consumo. Otro efecto beneficioso de estos FES, es el de

mejorar el perfil lipídico, por lo que se recomienda (aprobado por FDA), como complemento dietario ó comprimidos conteniendo extractos, acompañando dietas bajas en grasas saturadas y colesterol, para disminuir el riesgo de ECV. Sus indicaciones serían entonces: sofocos, sudores nocturnos, tensión mamaria, hipercolesterolemia, baja masa ósea. Entre sus potenciales efectos colaterales se pueden mencionar síntomas gastrointestinales como dolor de estómago, constipación y diarrea.

**Red Clover** (*Trifolium pratense*): la flor es la parte medicinal de esta planta. Se considera que sus componentes, isoflavonas y coumestanos, son los responsables de su efecto similar estrogénico. En modelos animales, han mostrado actuar sobre la citología vaginal, aumentar la FSH y disminuir la LH, hipofisarias (Zava,1998), los resultados en SVM han sido negativos en los 3 ó 4 estudios realizados, aunque un reciente estudio publicado en la edición de julio de 2002 de Maturitas, encontró una reducción significativa de SVM en mujeres que usaban Red Clover, comparadas con placebo. Algunos estudios citan otras acciones, como infertilidad y lactancia anormal. Algunas medicaciones pueden interactuar con Red Clover, como aspirinas, ginkgo, vitamina E, por lo que debe evitarse su uso en estas situaciones, para no aumentar el riesgo de sangrados.

**Black Cohosh**, Black Snakeroot ó Bugbane (*Cimicifuga Racemosa*): uno de los FES más estudiados. Los componentes activos se encuentran en el rizoma y la raíz, en forma subterránea. Tiene un perfil de seguridad positivo, aún cuando se use por más de 6 meses. Se han publicado más de 20 estudios clínicos usando, en casi todos los casos, extractos isopropanólicos con 20 mg. y la evidencia sugiere un efecto muy beneficioso en relevamiento de SVM (hasta un 70% de reducción en 12 semanas con 2 veces por día de consumo). Aprobado en Alemania para tratamiento de dismenorrea, síndrome de tensión premenstrual y síndrome menopáusico, no tiene efectos sobre los niveles hormonales de esteroides ni SHBG, ni en líneas celulares de ciertos cánceres, lo que sugiere su posibilidad de

uso en mujeres sintomáticas, con historia de cáncer, por ej., de mama, pero se necesitan mayores evidencias científicas para aseverarlo. Los efectos colaterales son escasos, leves molestias gastrointestinales y sus indicaciones son: sofocos, sudores nocturnos, irritabilidad y trastornos del sueño relacionados con la menopausia.

**Don Quai** ó Chinese Angelica (Angelica Sinensis): se usa la raíz entera de esta planta aromática originaria de China, Corea y Japón. En las terapias chinas, es la más usada en los desórdenes de la salud de la mujer, por más de 1200 años. Los estudios de su uso en síndrome climatérico han tenido resultados negativos, aunque los chinos lo recomiendan como suplemento, junto a otras hierbas. Entre sus efectos colaterales se describen la sensibilización al sol, diarrea, meteorismo y la tendencia a las obstrucciones arteriales. Puede disparar metrorragias y no debe ser usado en mujeres con diabetes (puede aumentar la glucemia), hemofilia, antecedentes de tromboembolismo ó tratamientos con dicumarínicos y aspirinas. Sus indicaciones son: sofocos, sequedad vaginal metrorragias irregulares, aumento de la energía y fatiga.

**Kava Kava** (Piper Methysticum): es un miembro de la familia de las pimientas, con suplementos derivados del rizoma. Parecería que actúa sobre el sistema límbico cerebral, responsable de las emociones y de la conducta de supervivencia. Su uso en forma de té ó suplementos dietarios, se indica en ansiedad moderada, sofocos y alteraciones del sueño. Recientes reportes de autoridades sanitarias de Alemania, Suiza, Francia, Canadá y Reino Unido, la asociaron con 25 casos de toxicidad hepática (hepatitis, cirrosis e insuficiencia). FDA advirtió a las consumidoras sobre este punto, además de que puede aumentar la tensión arterial, reducir los niveles de proteínas séricas, producir anormalidades en las células sanguíneas, debilidad muscular, respiración corta, alteraciones visuales, mareos y piel seca. No se recomienda su uso en pacientes tratados por depresión.

**Licorice Root** (Glycyrrhiza Glabra): tiene una estructura similar a los esteroides

humanos y se cree que tiene un efecto estrogénico débil que, posiblemente, pueda ser aplicable en sofocos en la postmenopausia, pero: aumenta la tensión arterial y no debe usarse en diabéticos, edema, enfermedad cardíaca, neuropatías, glaucoma ó antecedentes de "stroke". Entre sus efectos secundarios, además, se presentan cefaleas, letargo, diarreas, edema y otros, como alteración del balance electrolítico.

**Evening Primrose Oil** (Oenothera Biennis): contiene una gran cantidad de un ácido graso esencial, el gamma-linolénico, que parecería ser efectivo en reducir el "discomfort" asociado con la menopausia, sobre todo la mastalgia. También indicado en sofocos, estados depresivos, ansiedad. Sin embargo, algunos estudios han dado resultados controvertidos. Presenta escasos síntomas secundarios, pero en pacientes con antecedentes de convulsiones, (ó que toman fenotiazinas ó bajo anestesia), puede inducirlos.

**Ginkgo** (Ginkgo Biloba) : su uso se remonta a casi 3000 años AC. Las preparaciones a partir de las hojas tienen una variedad de efectos. Se lo puede encontrar como suplementos dietarios ó en forma de comprimidos. Mejora la circulación capilar y de pequeños vasos, tiene efecto antioxidante y algunos estudios reportan mejoría del déficit cognitivo en el aspecto de la memoria. Su efecto anticoagulante, lo contraindica en pacientes que consumen dicumarínicos ó aspirinas y no es raro que se presenten sangrados con su uso. La Sociedad Norteamericana de Menopausia, por ejemplo, no lo recomienda en menopausia.

**Ginseng** (Panax Ginseng) : el más común es el oriental, usado en la tradicional medicina china, promocionada, aunque sin sustento científico suficiente, para evitar enfermedades. Se lo considera una hierba "tónica". Su efecto estrogénico puede explicar la potencial aparición de metrorragias durante su administración. No ha demostrado mejorar sofocos y sus efectos colaterales son múltiples: hipertensión, cefaleas, agresividad, insomnio. No debe ser

usado en mujeres con enfermedad coronaria, diabetes ó desórdenes bipolares y en aquéllas que consumen dicumarínicos, aspirinas, hipotensores, efedrina, guaraná, entre otros. Contraindicado en presencia de cáncer de mama (44)

**Sage** (Salvia Officinalis): mejora sofocos, pero no debe administrarse a pacientes con antecedentes (ó en tratamiento), por convulsiones y otros desórdenes neurológicos.

**St. John's Wort** (Hypericum Perforatum, Chastetree): ha demostrado ser efectivo en estados depresivos, con escasos efectos secundarios. No debe usarse por más de 2 años y tomando precauciones por la fotosensibilidad solar que produce. No hay estudios específicos en menopausia.

**Valeriana** (Valeriana Officinalis): puede ser usada en trastornos del sueño y nerviosismo, sin mayores efectos indeseados, a dosis "standard".

**Vitex** (Vitex Agnus Castus): probadamente efectivo en el tratamiento del síndrome de tensión premenstrual, tal vez por sus efectos simil progesterona, podría ser aplicado para aliviar éstas molestias en la perimenopausia. Aprobado en Alemania para el tratamiento del síndrome de tensión premenstrual, mastalgia y síntomas menopáusicos.

**Cremas OTC**: progesterona y Wild Yam: las cremas con acción progesterona, seguramente contienen progesterona, a diferencia de las cremas de Wild Yam que no la contiene, sino que se la considera una fitoprogesterona ó 'fitoesterol', por sus múltiples mecanismos de acción, incluida su acción sobre las suprarrenales. No están

reguladas por FDA, no hay suficiente evidencia científica que las avale, su contenido es variable, así como también su absorción. El Wild Yam es considerado como el primer fitoserm transdérmico y su acción es ejercida a través de las saponinas (diosgeninas), que se indican en SVM y parecerían mejorar el perfil lipídico.

Para concluir, digamos que, algunas medicinas "alternativas", que han tomado popularidad en la última década, pueden ser útiles en el tratamiento de los síntomas del climaterio, otras no y la mayoría requiere mayor investigación científica, para avalar su uso. Es importante para los médicos: conocer cuáles tienen respaldo científico y cuáles evitar por falta de ellos, asesorarse sobre el control de calidad en su fabricación y "standardización", saber que existe una amplia variedad de fórmulas y combinaciones, diferentes métodos de extracción, dosis y formas de administración para indicar, con la mayor seguridad, aquéllas que merezcan la mayor confianza. Por eso es importante usar productos clínicamente testeados y evitar aquéllos que pudieran estar contaminados ó adulterados, por falta de control. En aquellas situaciones donde la TH no tenga cabida, ya sea, porque existan contraindicaciones para su uso, ó porque la paciente no desea recibir TH (entre las mujeres que usan estas terapias, 89-100% las encuentran bastante útiles) (45), así como en mujeres añosas sintomáticas, el uso de "herbal medicines", puede ser una alternativa útil como tratamiento ó complemento de otros tratamientos, asociado con medicinas convencionales, creando un campo terapéutico mucho más rico para ofrecer mejor calidad de vida a nuestras pacientes.

## Referencias

- 1-Haya J, Camil Castelo-Branco C, Pérez-Medina T. Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica. *Toko Gin Pract*, 2002;61(6):337-363
- 2-Maroulis GB. Alternatives to estrogen replacement therapy. *Ann N Y Acad Sci*, 2000;900:413-5
- 3-Utian WH. Comparative trial of P 1496, a new non steroidal oestrogen. *Br Med J*, 1973;1:579-81
- 4-Axelsson M, Kirk DN, Farrant RD, Cooley G, Lawson AM, Setchell KDR. The identification of the weak oestrogen equol (7-hidroxi-3'(hidroxifenil) cromano) in human urine. *Biochem J*, 1982;201:353-57
- 5-Setchell KDR, Borriello SP, Kirk DN, Axelsson M. Non-steroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone dependent disease. *Am J Clin Nutr*, 1984;40:569-78
- 6-Gaudet TW. CAM approaches to menopause management. Overview of the options. Symposium 7, North American Menopause Society Meeting, September 20,2003. Miami, FL, EE UU
- 7-Stadberg E, Mattson L, Milsom I. The prevalence and severity of climacteric symptoms and the use of different treatment regimens in a Swedish population. *Acta Obstet Gynecol Scand*,1997;76:442-8
- 8-Hammar M, Frisk J, Brynhildsen J et al. Hormone replacement therapy and previous use of oral contraceptives among Swedish women. *Maturitas*, 1996;25:193-9
- 9-Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet*, 1994;344:193-4
- 10-Lapcick O, Hill M, Hampl R, Wahala K, Adlercreutz H. identification of isoflavonoids in beer. *Steroids*, 1998;63:14-20
- 11-Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998;217(3):369-78
- 12-Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Ann Rev Nutr*, 1997;17:353-81
- 13-Ginsburg J, Prevelevic GM. Is there a proven for phytoestrogens in the menopause? *Climacteric*, 1999;2:75-78
- 14-Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, 1998;139:4252-63
- 15-Nachtigall LB, Nachtigall MJ, Nachtigall ME. Nonprescription alternatives to hormone replacement therapy. *The female patient*, 1999 Vol 24; 12-23
- 16-Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol*, 1996;87:897-904
- 17-Harper A, Kerr DJ, Gescher A Chiprnan JK. Antioxidant effects of isoflavonoids and lignans, and protection against DNA oxidation. *Free Radic Res*, 1999;31:149-60
- 18-Fotsis T, Zhang Y, Pepper MS, Adlercreutz H, Montesano R, Nawroth PP, Schweigerer L. The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *Nature*, 1994;368:237-9
- 19-Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro an in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992;41:331-7
- 20-Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC. Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br J Cancer*, 2000;82:1879-86
- 21-Lock M. Encounters with aging: mythologies of menopause in Japan and North America. Berkeley/Los Angeles: *University of California Press*;1999
- 22-Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, et al. Dietary flour supplementation decreases post menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*,1995;21:189-195
- 23-Wolf AS. Phytohormones-phytoestrogens. IV European Congress on Menopause, Viena, Austria, 1997;abst.p.401-408
- 24-Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obst Gynecol*, 1998;1:6-11
- 25-Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause*, 1997;4:89-94

- 26-Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999;84:3479-84
- 27-Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmo 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
- 28-Ho SC. Body measurements, bone mass and fractures. Does the East differ from the west?. *Clin Orthop Rel Res*, 1996;323:75-80
- 29-Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavonas: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1998;68(suppl):1375S-1379S
- 30-Blair HC, Jordan SE, Peterson TG, Barnes S. Variable effects of tyrosine kinase inhibitors on avian osteoclastic activity and reduction of bone loss in ovariectomized rats. *J Cell Biochem*, 1996;61:629-637
- 31-Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner*, 1992;19:S43-8
- 32-Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piagassi L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas*, 1997;28:75-81
- 33-Alekel DL, Germain AS, 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
- 34- Wuttke W., Jarry H., Becker T. Fitoestrógenos: ¿perturbadores endocrinos o sustitución por terapia de reposición hormonal? *Maturitas* 44 Suppl. 1, 2003, S9-S20
- 35-Eden JA, Knight DC, Mackey R. Hormonal effects of isoflavones. Presented at the 8th International Congress on the Menopause. Sidney. Section D: Abstr 320, 1996
- 36-Van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Peeters PH, Grobbee DE. Phyto oestrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2000;10:154-67
- 37-Consensus Opinion. The role of isoflavones in menopausal health: Consensus Opinion of the North American Menopause Society. *Menopause*, 2000;7:215-229
- 38-Rose DP, Boyar AP, Winder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast ovary, prostate and colon, per capita food consumption. *Cancer*, 1998;58:2363-2371
- 39-Sirtori C. Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular diseases, cancer, climacteric symptoms and osteoporosis. *Drug Safety*, 2001;24(9):665-682
- 40-Nesselhut T, Liske E. Pharmacological measures in postmenopausal women with an isopropanolic aqueous extract of Cimicifugae Racemosae Rhizoma. Nams Annual Meeting, New York, NY, USA, Sep 1999 (P8)(Abstract # 99012)
- 41-Bodinet C, Freudenstein J. Influence of Cimicifuga Racemosa on the proliferation of estrogen receptor- positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2002;76:1-10
- 42-Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect*, 1995 Oct;Suppl 7:103-12
- 43-Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro an in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992;41:331-7
- 44-Low Dog T. The role of botanicals in menopause. CAM approaches to menopause management. Symposium 7. NAMS meeting, Miami, USA, 2003
- 45-Newton KD, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. *Obstet and Gynecol*, 2002;100:18-25