



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO

**EVOLUCIÓN EN EL TRATAMIENTO
DEL SÍNDROME MENOPÁUSICO**

Autora: Sepúlveda Sáez, M.

DNI: 04627252-C

Tutora: Repilado Grillo, F.

Convocatoria: Junio

RESUMEN

Introducción: La menopausia es el cese permanente de la función ovárica, el fin de la menstruación por agotamiento de óvulos y el fin de la secreción de hormonas¹. Tiene unas repercusiones muy características que se clasifican en tempranas y tardías. Para tratar esta sintomatología han surgido distintos tratamientos a lo largo de la historia. El primero de ellos es la Terapia Hormonal Sustitutiva que consiste en el reemplazamiento estrogénico directo y en segundo lugar tenemos los fitoestrógenos, en concreto las isoflavonas con estructura semejante al estradiol que se unen a los receptores estrogénicos ejerciendo efectos beneficiosos sobre los síntomas del climaterio.

Objetivo: Estudiar la evolución del tratamiento en el síndrome menopáusico.

Metodología: Se ha realizado una revisión bibliográfica en la cual se ha empleado como fuente principal Pubmed.

Conclusión: El síndrome menopáusico se comenzó a tratar con la terapia hormonal sustitutiva la cual supuso un balance beneficio-riesgo negativo, por lo que fue sustituida por el tratamiento con isoflavonas.

Palabras clave: menopausia, estrógenos, receptores estrogénicos, síntomas de la menopausia, complicaciones de la menopausia, terapia hormonal sustitutiva, cáncer de mama, fitoestrógenos, isoflavonas, sofocos y genisteína.

INTRODUCCIÓN

El término menopausia proviene del griego *mens-* que significa mensualmente y *pausique* que significa cese.

La menopausia se caracteriza por el cese permanente de la función ovárica, es decir, el fin de la menstruación por agotamiento de óvulos y el fin de la secreción de hormonas (estrógenos y progesterona) por parte del mismo. Se reconoce tras doce meses consecutivos de amenorrea sin que exista otra causa obvia según la Organización Mundial de la Salud. Es un hecho puntual dentro del climaterio tal y como muestra la figura 1, abarca desde el fin de la edad fértil hasta el comienzo de la etapa senil. Suele presentarse entre los 45 y los 55 años; la media de edad en la mujer española es de 48±3 años¹.

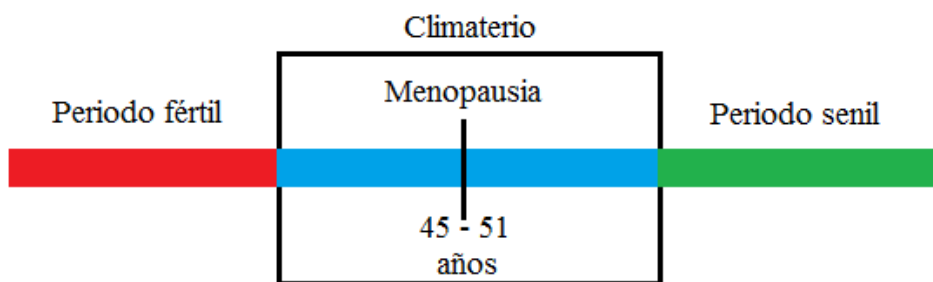


Figura 1. Situación de la menopausia

Los estrógenos son hormonas con estructura esteroidea que se producen en los ovarios y tienen diversas funciones. El estrógeno más importante es el 17β-estradiol. Existen dos tipos de receptores: α y β. Los receptores α se encuentran en mama y endometrio, en mama estimulan su desarrollo en la pubertad y prepara las glándulas para la producción de leche en el futuro y en endometrio estimula la maduración y ayuda a preparar el útero para nutrir el feto en desarrollo, además ayuda a mantener el revestimiento de la vagina lubricado y grueso. Por otro lado los receptores β se encuentran en el sistema nervioso central, en el hueso, en la pared vascular y en el hígado. Al unirse la hormona a su receptor en el sistema nervioso central ayuda a mantener la temperatura corporal y regula las partes del cerebro que preparan el cuerpo para su desarrollo sexual y reproductivo, en el hueso ayuda a preservar su densidad, en la pared vascular regula la contracción y la adhesividad plaquetaria, y por último también regulan la producción de colesterol en el hígado².

La menopausia tiene unas repercusiones muy características debidas a la falta de estrógenos que se pueden clasificar en tempranas y tardías en función de su aparición en la mujer.

Repercusiones del síndrome menopáusico	
Tempranas	Tardías
Alteraciones en el ciclo menstrual	Riesgo óseo: Osteoporosis tipo I
Síndrome vasomotor: sofocos	Riesgo vascular: accidente vascular
Síntomas vulvo – vaginales	
Alteraciones del estado de ánimo y otras	
Alteraciones cutáneo – mucosas	

Tabla 1. Repercusiones del síndrome menopáusico

La progresiva disminución de los estrógenos que se suma a la resistencia de los receptores ováricos a la gonadotropina y el incremento de la FSH hace que se produzcan **alteraciones en el ciclo menstrual** que pueden darse como polimenorreas si aumenta la frecuencia, hipo o hipermenorreas si disminuye o aumenta la cantidad de flujo o duración, o bien oligomenorrea aunque esta última es infrecuente, hasta que el sangrado uterino cesa por completo (amenorrea). Estas son hemorragias disfuncionales que se consideran los primeros síntomas del climaterio³.

Ocho de cada diez mujeres menopáusicas se ven afectadas por los **síntomas vasomotores; sofocos**, sudoración nocturna y palpitaciones entre otras. Los sofocos constituyen el síntoma más común de la menopausia, se caracterizan por una brusca, repentina y transitoria sensación de calor en la cara, pecho y todo el cuerpo en general, acompañada de un incremento real de la temperatura corporal de entre 1°C y 2°C. Esta sensación va acompañada de rubor y sudor, seguida de una sensación de frío. La intensidad de estos síntomas varía de unas mujeres a otras y la duración varía entre varios segundos y varios minutos. Varios estudios han mostrado la relación existente entre los síntomas vasomotores y la disminución de estrógenos en el organismo. Los sofocos y las sudoraciones nocturnas pueden provocar alteraciones de sueño con las consiguientes sensaciones de ansiedad, presión en la cabeza y el pecho, ahogo, náuseas, dificultad en la concentración y falta de memoria.³⁻⁴

Una de las funciones de los estrógenos es conservar la buena salud de los tejidos de la vagina, uretra y vejiga. Con la disminución de los mismos, estos tejidos se atrofian, hay una pérdida de células en la mucosa vaginal además de una pérdida de hidratación con lo que se produce **sequedad vulvo-vaginal**. Las consecuencias son dolor en el coito (dispareunia), dolor al orinar (disuria), incontinencia urinaria y predisposición a las infecciones (cistitis, uretritis, vaginitis). Además la sequedad de la piel en el introito vaginal provoca prurito e irritación³.

Otra de las repercusiones de esa disminución estrogénica son las **alteraciones en el estado de ánimo** que se producen. La disminución del estradiol hace que aumenten las monoaminooxidasas (MAO) unas enzimas encargadas de la metabolización de monoaminas como son la serotonina, melatonina, noradrenalina y dopamina; al disminuir la serotonina hace que disminuya consigo el estado de ánimo. Otras manifestaciones asociadas a la disminución de los niveles de serotonina son;

alteraciones del ritmo sueño-vigilia provocando episodios de insomnio, ansiedad y preocupación “*por si me está pasando algo*” e irritabilidad³.

Por último la caída de los niveles de estrógenos causa **alteraciones cutáneo-mucosas**, la disminución de la cantidad de fibras colágenas y elásticas de la piel, provocan que ésta se haga más fina y débil, perdiendo elasticidad y firmeza, un aumento de la pérdida de agua y disminución del número de vasos sanguíneos. Todos estos factores conllevan a la formación de arrugas. Pueden producirse pérdidas de cabello, vello axilar, vello púbico y del lanugo femenino³.

Hay fenómenos como son las alteraciones óseas y cardiovasculares que se acentúan con la menopausia.

Alteraciones óseas

Aproximadamente hasta los 20-25 años, el organismo genera más masa ósea de la que se pierde, este proceso de renovación del hueso es llevado a cabo por unas células llamadas osteoclastos, que eliminan pequeñas porciones de hueso viejo dejando un hueco que será rellenado de tejido óseo nuevo por las células llamadas osteoblastos. Desde los 35 – 40 años, en ambos sexos, comienza un proceso de pérdida de masa ósea que se acentúan en las mujeres con la llegada de la menopausia. Los estrógenos inhiben la resorción ósea, con la disminución de estas hormonas, la resorción aumenta y produce un efecto negativo en la densidad ósea (Figura 2)⁵⁻⁶.

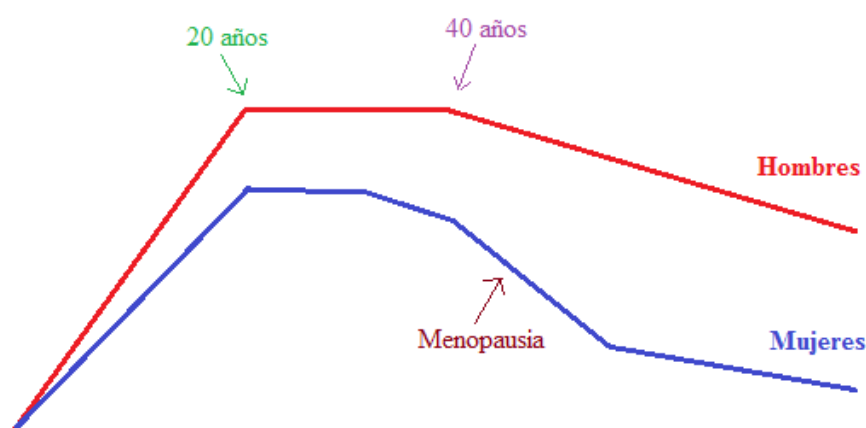


Figura 2. Proceso de reacción y pérdida de masa ósea en mujeres y hombres

El hipoestrogenismo produce destrucción de hueso y predispone a las fracturas. En las **osteoporosis postmenopáusica o tipo I** hay una pérdida de más de un 3% de la masa

ósea en los 5 – 8 primeros años de la menopausia. La osteoporosis es una enfermedad esquelética en la cual, el hueso pierde minerales, disminuye la absorción de calcio y se hace más frágil, susceptible a fracturas y microfracturas. Las más comunes son; cuello de fémur, costillas, cadera, columna vertebral, antebrazos. Es la alteración más significativa relacionada con la menopausia, ya que afecta a un 30% de las mujeres mayores de 60 años. Es una enfermedad que a menudo se desarrolla de manera asintomática, por lo que no se detecta hasta que se produce una fractura. Existen una serie de factores de riesgo para padecer osteoporosis⁵⁻⁶:

- Peso y estructura ósea: mujeres delgadas de bajo peso, corren un mayor riesgo debido a que tienen menor cantidad de masa ósea que perder.
- Etnicidad: las investigaciones han demostrado que las mujeres caucásicas y asiáticas son más propensas a desarrollar osteoporosis.
- Ciertas medicaciones: el uso de algunos medicamentos o el uso prolongado de esteroides, pueden aumentar el riesgo de padecer la enfermedad.
- Antecedentes familiares (genética): el factor hereditario es uno de los riesgos más importantes.
- Sexo: las mujeres de más de 50 años poseen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, de hecho, las mujeres poseen un riesgo cuatro veces mayor que los hombres.
- Edad: después de alcanzar el máximo nivel de masa ósea (alrededor de los 20-25 años), esta comienza a descender con la edad.
- Malos hábitos: tabaco (su efecto antiestrogénico, aumenta el déficit de estrógenos y aumenta la pérdida de masa ósea), alcohol, sedentarismo (el ejercicio físico moderado aumenta la masa ósea al aumentar la incorporación calcio al hueso), el té y café (son quelantes de calcio, disminuyen la posible incorporación al hueso)
- Menopausia precoz
- No haber tenido hijos (nuliparidad)
- Una dieta pobre en calcio y vitamina D.

Para obtener información sobre el estado de la salud ósea se realizan medidas de la densidad mineral ósea (DMO) mediante el uso de rayos X de muy baja radiación. La realización de estas medidas está recomendada, para⁶:

- Mujeres con 65 años o más

- Mujeres con numerosos factores de riesgo
- Mujeres menopáusicas que han sufrido fractura

Alteraciones cardiovasculares

La incidencia de enfermedad cardiovascular derivada de la arteriosclerosis aumenta considerablemente en la menopausia (igualándose a la del hombre). Esto se debe a que los estrógenos funcionan como factores protectores aumentando las HDL (lipoproteínas de alta densidad) y disminuyendo las LDL (lipoproteínas de baja densidad)⁶.

Las HDL o “colesterol bueno” son unas lipoproteínas que se encargan de transportar el colesterol desde los diferentes tejidos al hígado. Niveles por debajo de 40 mg/dl suponen un riesgo de padecer enfermedades cardíacas y niveles superiores a 60 mg/dl constituyen un factor de protección frente a estas enfermedades⁶.

Las LDL o “colesterol malo” son lipoproteínas que transportan el colesterol desde el hígado a los diferentes tejidos. Los niveles menores de 100 mg/dl son los óptimos, pero es a partir de los 160 mg/dl cuando se dice que existe riesgo de que se fijen a las paredes arteriales formando las placas de ateroma⁶.

La caída de estrógenos a nivel del metabolismo de los lípidos hace que disminuyan las HDL y aumenten las LDL y el colesterol total. Por otro lado la disminución de estos estrógenos a nivel endotelial produce vasoconstricción produciendo hipertensión y un incremento de la adhesividad plaquetaria. Todo ello puede desembocar en un accidente cardiovascular ya que al ocurrir esos fenómenos la mujer menopáusica es más susceptible a la formación de trombos⁶.

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE) la primera causa de muerte en el sexo femenino son los accidentes cerebrovasculares tal y como se puede ver en los gráficos recogidos en el Anexo I.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión ha sido conocer la evolución que ha sufrido el tratamiento de la menopausia a lo largo de la historia, además estudiar los inconvenientes y los beneficios de dichos tratamientos.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica acerca de la evolución en el tratamiento del síndrome menopáusico. Para la localización de documentos bibliográficos se utilizaron diferentes bases de datos como PubMed, ScienceDirect, además también se utilizó Google Académico. De todos los registros que aparecieron se seleccionaron aquellos documentos que informasen sobre las bases fisiológicas, repercusiones de la menopausia y las bases de tratamiento: Terapia Hormonal Sustitutiva y Fitoestrógenos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El tratamiento en la menopausia evoluciona a lo largo de los años, sin embargo, con todos se busca el mismo fin, la recuperación del nivel estrogénico satisfactorio que permita aliviar los síntomas tempranos (sofocos y síntomas vulvo-vaginales, síntomas urinarios); y disminuir el riesgo de padecer los tardíos (fracturas óseas y accidentes vasculares).

En un principio lo más lógico es pensar que si los síntomas que ocurren en la menopausia son debidos a la carencia del estrógeno 17β – estradiol, se puede buscar alguna forma de reemplazarlo directamente. Así se podrían tener los niveles de estrógenos correctos y se controlarían los síntomas tanto tempranos como tardíos de la menopausia. Esto fue lo que pensaron los científicos dando lugar a la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS).

El primer tratamiento conocido como terapia hormonal sustitutiva data de 1896, año en el que una mujer con ooforectomía y síntomas de climaterio fue eficazmente tratada mediante la administración oral de extracto del tejido ovárico bovino. Ya en 1904, la guía médica de Chernovicz recomendaba el extracto de ovario. El primer preparado comercial fue introducido en 1926, se trataba de un extracto purificado de orina de mujeres embarazadas que probablemente contenía estrona. En 1929 Butenandt (premio Nobel de química de 1939) y Doisy (premio Nobel de Medicina en 1943) lograron independientemente aislar en estado puro la estrona a partir de orina de mujeres embarazadas, poco después, Butenandt determinó la estructura química y aisló el estriol y la progesterona. El estradiol fue sintetizado en 1933 y el primer progestágeno, predecesor noretisterona en 1938. En 1943 se comercializaron por primera vez los

estrógenos equinos conjugados y desde entonces se han desarrollado y comercializado multitud de fármacos a base de estrógenos tanto naturales como sintéticos⁷.

El tratamiento hormonal, terapia de reemplazo hormonal o terapia hormonal sustitutiva (THS) consiste en la administración de hormonas de forma exógena. Las hormonas que se pueden administrar son: estrógenos, estrógenos combinados con progestágenos (se ha visto que esta terapia combinada disminuye el riesgo relativo de padecer cáncer de endometrio en mujeres con útero), y tibolona que es una hormona sintética con actividad similar a las hormonas sexuales femeninas. Tanto los estrógenos como los progestágenos pueden ser naturales o sintéticos⁸.

La THS tiene varias presentaciones dependiendo de la administración: comprimidos vía oral, parches vía transdérmica, geles, cremas vía vaginal indicada en los casos que predomina la atrofia urogenital, y por último vía intranasal. Ésta vía de administración será elegida por la paciente atendiendo a su comodidad exceptuando casos de imperativo médico⁸.

La THS a corto plazo funciona sobre los síntomas vasomotores (sofocos, sudoración nocturna, palpitaciones) y sobre la atrofia urogenital (atrofia de los tejidos de la vagina, uretra y vejiga) pero los efectos sobre las alteraciones psiquiátricas no son satisfactorios. A largo plazo previene la osteoporosis y la crisis cardiopática isquémica⁸.

La administración de estrógenos debe reducirse a la mínima dosis eficaz y el menor tiempo posible. Esta mínima dosis se irá ajustando a la necesidad del tratamiento cada doce meses. Por ello, la necesidad de realizar tratamientos individualizados en cada caso⁸.

Los estrógenos reducen hasta en un 50% la incidencia de casos clínicos de cardiopatía isquémica. Además tienen efectos beneficiosos sobre las HDL o “colesterol bueno” y las LDL o “colesterol malo”. No existen evidencias de que el efecto protector continúe después de la interrupción del tratamiento⁸.

La relación entre THS y riesgo de padecer cáncer de mama y endometrio está muy discutida. Hay estudios que defienden que incrementa el riesgo relativo de padecerlos y hay otros que defienden que no existe tal relación. La THS está contraindicada en los siguientes pacientes: mujeres con endometriosis, casos de carcinoma mamario o

endometrial, hipertensión arterial grave, hepatopatía activa e insuficiencia renal avanzada⁹.

A partir de 2002 la visión hacia la THS cambió después de que Women's Health Initiative (WHI) anunciara que aquellas mujeres que estaban en dicho tratamiento tenían una mayor incidencia de cáncer de mama, ataques cardíacos y derrames cerebrales⁹. Posteriormente, se confirmó en un estudio nacional más amplio realizado en el Reino Unido llamado The Million Women Study (MWS) como resultado de estos hallazgos, el número de mujeres que tomaban THS descendió bruscamente¹⁰. Incluso Journal of the American Medical recomendó que las mujeres con menopausia deberían tomar la dosis más baja viable de THS el tiempo más corto posible para evitar los riesgos¹¹⁻¹².

Por otro lado estudios epidemiológicos poblacionales han demostrado que de un 5 a un 10% de las mujeres asiáticas frente al 64-80% de las mujeres occidentales sufren sofocos y que las primeras tienen menor incidencia de patología cardiovascular y de cáncer de mama. Sin embargo mujeres asiáticas que emigran a USA al tener cambios en el patrón alimentario supone la pérdida del efecto protector. Todo esto llevo a estudiar qué alimento de la dieta asiática era el que producía beneficios en los síntomas de la menopausia y se dedujo que era el consumo de soja¹³.

Los fitoestrógenos son compuestos químicos no esteroideos que se encuentran en los vegetales. Existen varios tipos de fitoestrógenos: isoflavonas, lignanos, cumestranos y otros. Tienen acción estrogénica debido al parecido estructural con el estrógeno animal, también tienen acción antioxidante. El fitoestrógeno más utilizado son las isoflavonas, se encuentran sobre todo en las Fabáceas como la soja o las judías y en el trébol rojo; es importante destacar que las isoflavonas no se encuentran en la "leche de soja"¹³⁻¹⁴.

Las isoflavonas son los fitoestrógenos más activos, presentan un grupo con más de 230 estructuras, pero las más conocidas son la Genisteína y la Daidzeína, se encuentran sobre todo, en la soja y en el trébol. La actividad estrogénica de las isoflavonas fue descubierta en 1946 al investigar la "enfermedad del trébol" en la que las ovejas australianas quedaban estériles al ingerir grandes cantidades de trébol rojo¹³.

Las isoflavonas que se toman en la dieta o en los complementos alimenticios son unas formas no activas, están conjugadas con un azúcar y son la Genistina y la Daidzina.

Para que puedan absorberse es necesaria la acción de las bacterias intestinales que dejan en el medio Genisteína y Daidzeína (formas activas). Es por esto, que en procesos en los que se están tomando antibióticos o en enfermedades intestinales, la flora intestinal está alterada y la absorción de las isoflavonas se ve disminuida¹³.

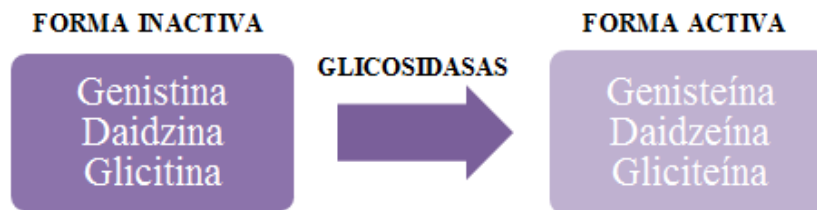


Figura 3. Activación de las isoflavonas por las glicosidasas.

Una vez absorbidas la Genisteína y la Daidzeína pasan al hígado donde son metabolizadas y transportadas a todo el organismo. Su excreción es a través de la orina y la bilis¹³.

Los principales mecanismos de acción de los fitoestrógenos son¹³:

- Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.
- Potente actividad antioxidante.
- Actividad inhibidora sobre enzimas implicadas en el metabolismo hormonal, en el inicio y/o desarrollo de determinados tumores, en la producción de mediadores de la inflamación y en el metabolismo del colesterol.

Hay dos tipos de receptores estrogénicos como hemos comentado antes, los receptores α , presentes en las mamas, útero, ovarios e hígado; la unión continuada de los receptores predisponen al desarrollo de tumores (son procancerígenos). Los fitoestrógenos que se unen a los receptores α evitan que los estrógenos se unan a ellos, funcionan como bloqueadores de estos receptores por tanto, ayudan a reducir el riesgo de padecer cáncer. Por otro lado los receptores β , presentes en algunas células de la sangre, pulmones, vejiga, huesos y timo, son los responsables de los efectos beneficiosos. Los fitoestrógenos se unen a estos receptores cuando la cantidad de estrógenos es baja. Funcionan imitando la acción de los estrógenos¹⁴.

Compuesto	RE α	RE β
Estradiol	100	100
Cumestrol	94	185
Genisteína	5	36

RE: receptores estrogénicos.
De Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997;138:863-70.

Tabla 2. Afinidad relativa de los fitoestrógenos por los subtipos receptoriales α y β ¹⁴

La afinidad de las isoflavonas por estos receptores está determinada por la estructura química, que aun no siendo derivado del colesterol, es muy parecida a la de los estrógenos animales¹⁵.

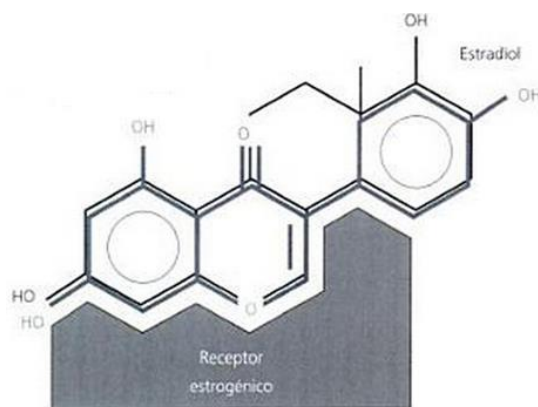


Figura 4. Afinidad del Estradiol al receptor estrogénico

La actividad estrogénica de los diferentes fitoestrógenos comparada con la del estradiol es: de la Genisteína del 8,4%, de la Daidzeína del 1,3% y la del Equol (resultante de siguientes procesos de metabolización de la Daidzeína) del 6,1%. Puede llamar la atención que las isoflavonas tengan efecto, cuando su potencia estrogénica comparada con la del estradiol es tan baja. Se puede explicar debido a que la concentración de estradiol libre en sangre es muy pequeña, por lo tanto, no ocupa todos los receptores estrogénicos; por otro lado las isoflavonas tienen una potencia menor como se comenta anteriormente pero su concentración libre en sangre es mucho más elevada que la del estradiol¹⁵.

Potencia relativa de los fitoestrógenos	
<i>Actividad estrogénica débil</i>	<i>Potencia estrogénica relativa</i>
Estradiol	100
Daidzeína	0,013
Equol	0,016
Genisteína	0,084

Tabla 3. Potencia relativa de los fitoestrógenos¹⁴.

Pese a esto, los fitoestrógenos presentan una acción estrogénica inferior al estrógeno endógeno. Esta acción necesita tiempo para producirse debido a que son necesarias unas concentraciones plasmáticas elevadas y que para alcanzar el número de receptores suficientes para mostrar efectos beneficiosos se necesitan entre 6 y 8 semanas¹⁵.

Efectos clínicos de las isoflavonas¹⁵:

- Alivio de los síntomas de la menopausia.
- Reduce el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares: Inhiben la contractilidad del músculo de los vasos sanguíneos. Actúa en procesos de agregación plaquetaria reduciendo el riesgo de que se formen trombos. Produce una moderada disminución de las concentraciones de LDL, especialmente en personas con altos niveles de colesterol.
- Efecto beneficioso sobre la pérdida ósea.
- Acción antioxidante: posee una acción antioxidante comparable a la de la vitamina E, con lo que produce efectos tales como, la relajación de los vasos sanguíneos, y la disminución de la oxidación de las proteínas que transportan el colesterol del hígado a las diferentes partes del cuerpo, y por otro mecanismo activa su metabolización, con lo que disminuye el riesgo de que se formen placas de aterosclerosis en las arterias. Entre las isoflavonas la genisteína la que posee una actividad antioxidante más alta.
- Aumento de la producción de ácido hialurónico. Consigue mejorar el aspecto de la piel.
- Acción antitumoral. Las isoflavonas son inhibidoras de multitud de enzimas, entre las que destacan:

Tirosina-quinasa. La inhibición de esta enzima desencadena dos importantes procesos como son la inhibición de la expresión de ciertos oncogenes y la disminución de receptores para algunos factores de proliferación celular (factor

de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento insulínico, factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento tumoral).

Topoisomerasa II. Las isoflavonas forman un complejo ternario con el complejo DNA-topoisomerasa II, induciendo la apoptosis de células cancerígenas.

Aromatasa. Las isoflavonas impiden la formación del 17- β -estradiol a partir de la testosterona, actuando en aquellos tumores dependientes de hormonas, como el cáncer de mama.

Tienen todos estos efectos debido a su mecanismo de acción ya que todos los fitoestrógenos identificados tienen en común el hecho de ser moléculas no esteroideas con una estructura difenólica heterocíclica. Son moléculas con una gran similitud estructural con los estrógenos, tanto naturales (17 β -estradiol) como sintéticos. En consecuencia, estos compuestos poseen actividad estrogénica

débil y se comportan como un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) naturales. Estos últimos son sustancias capaces de actuar como antagonistas o agonistas de los estrógenos, dependiendo de su afinidad por el tejido diana¹³.

Según la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) el tratamiento con fitoterapia se plantea como una alternativa terapéutica en aquellas mujeres con síntomas vasomotores que no puedan o no quieran utilizar estrógenos. Si se emplean fitoestrógenos, se recomienda que el preparado contenga una dosis de 40-80 mg y como mínimo de genisteína 15 mg/día¹³.

Existen numerosos estudios que concluyen que las proteínas de soja aisladas añadidas en la dieta reducen sustancialmente la frecuencia de sofocos en mujeres climatéricas¹⁶. Un estudio piloto concluyó que la soja seleccionada puede ser una terapia segura y eficaz para el alivio de los sofocos en mujeres que se niegan a seguir una terapia hormonal sustitutiva¹⁷. Además, se hizo una revisión crítica de los estudios publicados para ver si los suplementos de isoflavonas que contenían principalmente genisteína reducían los síntomas de los sofocos y se obtuvo como resultado que la reducción de los sofocos estaba relacionada con la dosis de genisteína, no con el contenido total de

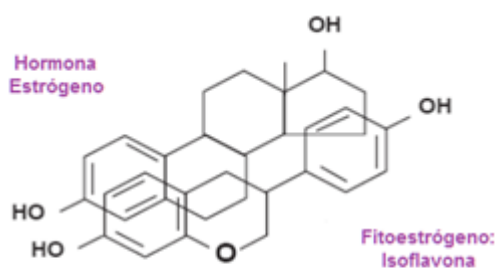


Figura 5. Comparación estructural entre un estrógeno y una isoflavona

isoflavonas de los tratamientos¹⁸. En un meta-análisis de ensayos controlados aleatorios se estudió si los extractos de isoflavonas de soja reducen en la menopausia la frecuencia de sofocos y su severidad, de 227 publicaciones potencialmente relevantes se seleccionaron 17 ensayos de meta-análisis, revelaron que la ingestión de isoflavonas de soja desde 6 semanas a 12 meses redujeron la frecuencia de los sofocos en un 20,6% en comparación con el placebo. Este meta-análisis también reveló que las isoflavonas redujeron significativamente la severidad de los sofocos en un 26,2% en comparación con el placebo. Suplementos de isoflavonas que proporcionen más de 18,8 mg de genisteína fueron dos veces más potentes en la reducción de la frecuencia de los sofocos que los suplementos de genisteína inferiores¹⁹.

También se han realizado otros estudios para ver cómo actúan estas isoflavonas a otros niveles. La Food and Drug Administration (FDA) realizó un meta análisis que aconseja el consumo de proteínas de soja ricas en isoflavonas a fin de descender el nivel de los lípidos séricos²⁰. Según documentos de consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) la dosis recomendadas como efecto preventivo en la reducción del colesterol son de 50 mg/día de isoflavonas que estarían presentes en 25 mg de proteínas de soja. Además informan que es difícil establecer una dosis eficaz para conseguir efecto en el metabolismo óseo, pero serían necesarias dosis mínimas de 50 mg/día¹⁷.

Se han comercializado numerosos preparados a base de fitoestrógenos. Los más sencillos contienen únicamente la isoflavona, estas moléculas aparecen sobre todo en la familia de las fabaceas como son en la soja (*Glycine max*) o en el trébol rojo (*Trifolium pratense*). Por otro lado hay otros preparados que tienen a parte de la isoflavona otros componentes que mejoran los síntomas de la menopausia como por ejemplo: calcio, vitamina D y vitamina K, vitaminas B₆, B₉ y B₁₂, ácido alfa-linolénico, o que potencian esa acción estrogénica como *Humulus lupulus* (Lúpulo), *Salvia officinalis*, aceite de Onagra, o *Cimifuga racemosa*.

El calcio, la vitamina D y la vitamina K mejoran la salud del hueso. Al administrar calcio se ayuda a tener los niveles en sangre adecuados y prevenir la resorción del hueso. Esta resorción se produce cuando los niveles de calcemia son bajos, los osteoclastos transfieren calcio de la matriz ósea a la sangre para tener unos niveles adecuados, lo que supone una pérdida de masa ósea y promueve la osteoporosis. La

vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio; y la vitamina K es necesaria para unir de manera efectiva el calcio al hueso.

Las vitaminas B₆, B₉ y B₁₂ tienen actividad protectora de los vasos que riegan el corazón y el cerebro, además, contribuyen al metabolismo normal de la homocisteína y el ácido alfa-linolénico ayuda a mantener los niveles normales de colesterol en sangre.

El lúpulo (*Humulus lupulus*) contiene aceites esenciales que le confieren una acción sedante, hipnótica y espasmolítica. Pero además tiene propiedades estrogénicas debido a que presenta fitoestrógenos incluyendo la prenilnaringenina por lo que su uso también es recomendable en los trastornos asociados al climaterio, sobre todo en el tratamiento de los sofocos. Estos fitoestrógenos pueden unirse a ambos receptores de estrógeno en el cuerpo y ejercer una acción contra el cáncer y una actividad antioxidante. La parte utilizada de la planta son los estróbilos (inflorescencias femeninas)²¹.

Otra planta empleada para mejorar la sudoración producida por los sofocos y la sensación de hinchazón es la *Salvia officinalis*. La parte utilizada de la planta son las hojas y las sumidades floridas, contienen aceites esenciales, triterpenos, diterpenos, flavonoides, ácidos fenólicos, taninos catéquicos y principios amargos. El aceite esencial es el que presenta la acción estrogénica además de antiséptica, eupéptica y antisudoral; los flavonoides y ácidos fenólicos refuerzan la acción antiséptica y le confieren una acción colerética y espasmolítica. Se recomienda seguir tratamientos discontinuos y, cuando se prescriba a pacientes con diabetes, el médico deberá controlar la glucemia para ajustar la dosis de insulina o de antidiabéticos orales²².

El aceite de onagra es el aceite obtenido de la planta llamada *Oenothera*. Su acción principal la producen los ácidos grasos que contiene, además tiene acción estrogénica; existen estudios que demuestran los beneficios que produce para los síntomas causados por la menopausia como rubores o el bochorno²³.

Por último y terminando con plantas que contienen fitoestrógenos que se utilizan para tratar el síndrome menopáusico, tenemos *Cimifuga racemosa*. Los componentes activos se encuentran principalmente en la raíz y el rizoma de Cimifuga y se llaman glucósidos triterpénicos o saponinas. Alivia los síntomas de la menopausia, mejora los sofocos, las taquicardias, el exceso de sudoración, los trastornos del sueño, el nerviosismo y la inestabilidad emocional²⁴⁻²⁵.

Las isoflavonas están contraindicadas durante el embarazo debido a la posibilidad de inducción de abortos espontáneos por su efecto estrogénico y en la lactancia, ya que los compuestos estrogénicos pueden acceder a la leche materna y producir efectos adversos en el lactante. También está contraindicada en caso de tumores mamarios estrógeno dependientes e hiperfoliculinemia y en pacientes que estén recibiendo tratamiento farmacológico con estrógenos.

Para cubrir este vacío terapéutico, aparece a finales del siglo XX un preparado no hormonal y sin fitoestrógenos que contribuye al control de los sofocos y otros síntomas que se producen en la menopausia²⁶. Este preparado está compuesto por extracto citoplasmático purificado de polen, del cual se elimina la cubierta del grano que es la que contiene las sustancias responsables de las alergias. El polen es rico en sustancias bioactivas como son las prostaglandinas, superóxido dismutasa, proteínas, ácidos grasos, vitaminas y minerales. Se ha demostrado científicamente que los extractos citoplasmáticos purificados de polen contribuyen a la reducción de sofocos causados por la menopausia y otros síntomas como trastornos del sueño, irritabilidad, sensación de dolor articular, fatiga y debilidad²⁷.

CONCLUSIONES

Se concluye que el tratamiento más utilizado para paliar los síntomas del síndrome menopáusico han sido las isoflavonas, debido a que se realizaron estudios que demuestran su efectividad para tratar las repercusiones tempranas y mejorar las tardías de la menopausia. La terapia hormonal sustitutiva por otro lado, en la actualidad no es el tratamiento de primera elección debido a que aparecieron numerosos estudios que relacionan esta terapia con un aumento del riesgo de cáncer de mama, ataques cardiovasculares y derrames cerebrales. Es importante destacar que tanto la terapia hormonal sustitutiva como las isoflavonas están contraindicadas en pacientes con cáncer de mama o endometrio por contener estrógenos. Para cubrir este vacío terapéutico se ha empleado extracto de polen del cual existen estudios que ratifican el alivio de los sofocos y que no contiene fitoestrógenos

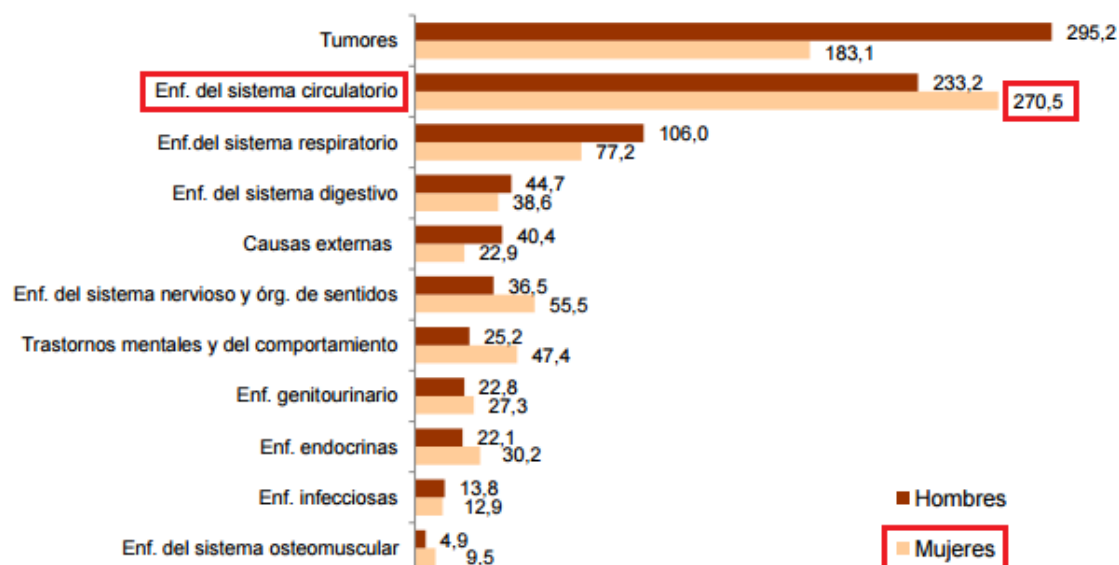
BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Italfármaco [Internet]. Madrid; 2014 [Consulta el 30 de Marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.flaviamenopausia.com/todo-menopausia>
2. Li X, Huang J, Yi P, Bambara RA, Hilf R, Muyan M. Single-Chain Estrogen Receptors (ERs) Reveal that the ER α / β Heterodimer Emulates Functions of the ER α Dimer in Genomic Estrogen Signaling Pathways. *Molecular and Cellular Biology*. 2004; 24(17):7681-7694.
3. de Cetina, C. T. Los síntomas en la menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, [Internet]. 2006 [consulta el 16 de Abril de 2015]; 14(3), 141-148. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2006/er063e.pdf>
4. Grupo Italfarmaco [Internet]. Madrid; 2014 [consulta el 19 de Mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.flaviamenopausia.com/sofocos-menopausia>
5. AEEM: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia [Internet]. Madrid [consulta el 19 de Mayo de 2015] Menoguía de la Ostoporosis. Disponible en: <http://www.aeem.es/menoguias.html>
6. Grupo Italfarmaco [Internet]. Madrid; 2014 [consulta el 19 de Abril de 2015]. Disponible en: <http://www.flaviamenopausia.com/complicaciones-menopausia>
7. Pérez-López, F. R. Tratamiento hormonal de la menopausia: controversias, precisiones y perspectivas. *Medicina clínica*, 2003; 120(4), 148-155.
8. Azaña, M. M., & Goy, E. I. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 1999; 23(2), 33-44.
9. Ulrich, L. G. Current controversies about combined hormone therapy and the relative risks to the breast and endometrium. *Climacteric*, 2004; 7(3), 229-237.
10. Brinton, L. A., Lacey, J. V., & Trimble, E. L. Hormones and endometrial cancer—new data from the Million Women Study. *The Lancet*, 2005; 365(9470), 1517-1518.
11. Kaunitz, A. M. Hormone therapy and breast cancer risk: trumping fear with facts. *Menopause*, 2006; 13(2), 160-163.
12. Jones, P. H. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 2002; 288, 321-3.
13. López Luengo, M. T. Fitoestrógenos eficacia y seguridad. *Offarm*, 2010; 29(3). [Consulta el 20 de Mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fitoestrogenos-eficacia-seguridad-13151194>
14. Haya, J., Castelo-Branco, C. C., & Pérez-Medina, T. Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica. *Toko Gin Pract*, 2002; 61(6), 337-363 [Consulta el 20 de Mayo de 2015]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-toko-ginecologia-practica-133-articulo-fitoestrogenos-conocimientos-basicos-utilidad-clinica-13035940>

15. Haya Palazuelos, F. J. Uso práctico de la fitoterapia en ginecología. Ed. Panamericana. 2007; Pág. 47-49.
16. Albertazzi, P., Pansini, F., Bonaccorsi, G., Zanotti, L., Forini, E., & De Aloysio, D. (1998). The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstetrics & Gynecology*, 91(1), 129-135.
17. Scambia, G., Mango, D., Signorile, P. G., Angeli, R. A., Palena, C., Gallo, D., Mancuso, S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*, 2000; 7(2), 105-111.
18. Williamson-Hughes, P. S., Flickinger, B. D., Messina, M. J., & Empie, M. W. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause*, 2006; 13(5), 831-839.
19. Taku, K., Melby, M. K., Kronenberg, F., Kurzer, M. S., & Messina, M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*, 2012; 19(7), 776-790.
20. Tomé, D., & Mariotti, F. La soja en la alimentación. *ALIMENTACION NUTRICION Y SALUD*, 2000; 7(2), 31-33.
21. Aghamiri, V., Mirghafourvand, M., Mohammad-Alizadeh-Charandabi, S., & Nazemiyeh, H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 2015.
22. Rahte, S., Evans, R., Eugster, P. J., Marcourt, L., Wolfender, J. L., Kortenkamp, A., & Tasdemir, D. *Salvia officinalis* for hot flushes: towards determination of mechanism of activity and active principles. *Planta medica*, 2013, 79(9), 753-760.
23. Farzaneh, F., Fatehi, S., Sohrabi, M. R., & Alizadeh, K. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2013, 288(5), 1075-1079.
24. Tanmahasamut, P., Vichinsartvichai, P., Rattanachaiyanont, M., Techatraisak, K., Dangrat, C., & Sardod, P. *Cimicifuga racemosa* extract for relieving menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Climacteric*, 2014, (0), 1-7.
25. Albertazzi, P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric*, 2007 10(S2), 115-120.
26. Hellström, A. C., & Muntzing, J. The pollen extract Femal—a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*, 2012. 19(7), 825-829.
27. Winther, K., Rein, E., & Hedman, C. Femal, a herbal remedy made from pollen extracts, reduces hot flushes and improves quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled, parallel study. *Climacteric*, 2005; 8(2), 162-170.

ANEXO I

Tasas brutas por 100.000 habitantes según causa de muerte por capítulos CIE-10 y sexo. Año 2013



Número de defunciones según las causas de muerte más frecuentes(*)

Año 2013	Total	Hombres	Mujeres
Total defunciones	390.419	199.834	190.585
Enfermedades isquémicas del corazón	33.413	19.402	14.011
Enfermedades cerebrovasculares	27.850	11.593	16.257
Cáncer de bronquios y pulmón	21.664	17.559	4.105
Insuficiencia cardíaca	16.888	6.136	10.752
Demencias	16.305	5.332	10.973
Enf. crónicas de las vías respiratorias inferiores (ECVRI)	15.387	11.377	4.010
Enfermedad de Alzheimer	12.775	3.843	8.932
Cáncer de colon	11.850	6.944	4.906
Enfermedad hipertensiva	11.243	3.648	7.595
Diabetes mellitus	9.391	3.985	5.406
Neumonía	8.333	4.317	4.016
Insuficiencia renal	6.836	3.188	3.648
Cáncer de mama	6.589	112	6.477
Cáncer de páncreas	6.039	3.169	2.870
Cáncer de próstata	5.787	5.787	-

(*) Causas con peso relativo superior al 1,5%