

Tratamiento del Climaterio



LABORATORIOS ICU-VITA S.A.



Tratamiento del climaterio

I - Introducción

- 1-1–Climaterio
- 1-2 –Sintomatología
- 1-3 –Encare terapéutico

II – Tratamiento natural del climaterio

- 2-1 –Fitoestrógenos
- 2-2 – Acción farmacológica de los fitoestrógenos

III- Red clover

- 3-1 – Descripción
- 3-2 – Formulación química
- 3-3 – Farmacocinética y metabolismo
- 3-4 – Usos clínicos y eficacia
- 3-5 – Toxicidad y seguridad
- 3-6 - Estudios clínicos

IV – Bibliografía

□

1-1 Climaterio

Se define como el período de tiempo en el que comienza a declinar la producción hormonal y que puede prolongarse hasta entrada la senectud, siendo la menopausia en sentido estricto del término la última menstruación normal aunque corrientemente se asocia esta denominación a los cambios orgánicos y funcionales consecutivos a los descensos de niveles hormonales.

Los naturales cambios que ocurren en el organismo por el descenso de producción hormonal (estrógenos y progesterona) se manifiestan en la mujer por una variedad de síntomas.

1-2 Sintomatología

El déficit estrogénico ocasiona manifestaciones en diferentes órganos y sistemas:

A nivel de piel conlleva a la pérdida de textura, humedad y elasticidad, en vagina determina sensación de sequedad, de igual forma que en el tracto urinario.

El descenso de estrógenos determina que áreas del sistema nervioso próximas al centro regulador de temperatura actúe en forma anárquica induciendo aumentos de temperatura repentinos que se traducen por los bochornos, ó sofocos acompañados o no de sudoración; dentro del sistema nerviosos central se destacan además los cambios en el humor así como cierta tendencia a estados depresivos.

Existen evidencias epidemiológicas del papel protector que ejercen los estrógenos en el aparato cardiovascular. Es notorio el aumento de la tasa de enfermedades cardiovasculares en el sexo femenino a partir de la menopausia y que aquellas mujeres que sufrieron ooforectomía bilateral a temprana edad, previo a la menopausia tenían mayor riesgo de desarrollar enfermedad arteriosclerótica y cardiopatía coronaria.

A este respecto los estrógenos juegan un rol fundamental en la homeostasia del perfil lipídico, en la menopausia existe un cambio en las fracciones lipídicas con un incremento de los niveles de LDL-col y

□

un descenso de HDL-col .

Así mismo los estrógenos ejercen un rol protector contra la aterogénesis a nivel de la pared arterial produciendo una disminución de la rigidez vascular periférica .

Estos dos hechos conllevan a que el descenso estrogénico en el climaterio contribuye a crear condiciones aterogénicas .

Otro sistema que involucra el climaterio es el óseo, siendo la osteoporosis una condición asociada al déficit hormonal y siendo una causa desencadenante de las fracturas óseas.

□

1-3 Revisión del encare terapéutico del climaterio

El tratamiento del climaterio conlleva varios items entre los que se destacan:

Tratamiento higiénico-dietético, donde se hace hincapié en la dieta, el ejercicio, y la supresión de ciertos hábitos como tabaquismo, alcohol etc. Así como también dentro de la terapia farmacológica se destacan fármacos no hormonales, tendientes a disminuir síntomas molestos y otros para prevenir patologías futuras y fármacos hormonales, ya sea de tipo local ó general (llamada terapia de reemplazo hormonal, TRH). En lo que concierne a ésta última, no está exenta de riesgos, ya que se ha visto un riesgo aumentado de aparición de ciertos canceres y otras patologías .

El empleo de estrógenos aislados, sin la administración concomitante de progestágenos incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio.

Por su parte los estrógenos incrementan el desarrollo de cáncer de mama.

Así mismo se aumenta con la TRH el riesgo de fenómenos tromboembólicos.

Todos estos hechos, sumado a la baja incidencia de los mismos en zonas de oriente llevó a investigar factores dietéticos que conllevarían un efecto protector para impedir el desarrollo del síndrome climatérico y de sus riesgos.

Los síntomas climatéricos son mucho menos prevalentes en culturas asiáticas que en occidente, dichas evidencias sugieren que la cantidad de los llamados fitoestrógenos naturales en las dietas asiáticas jugarían un rol en dicha diferencia.

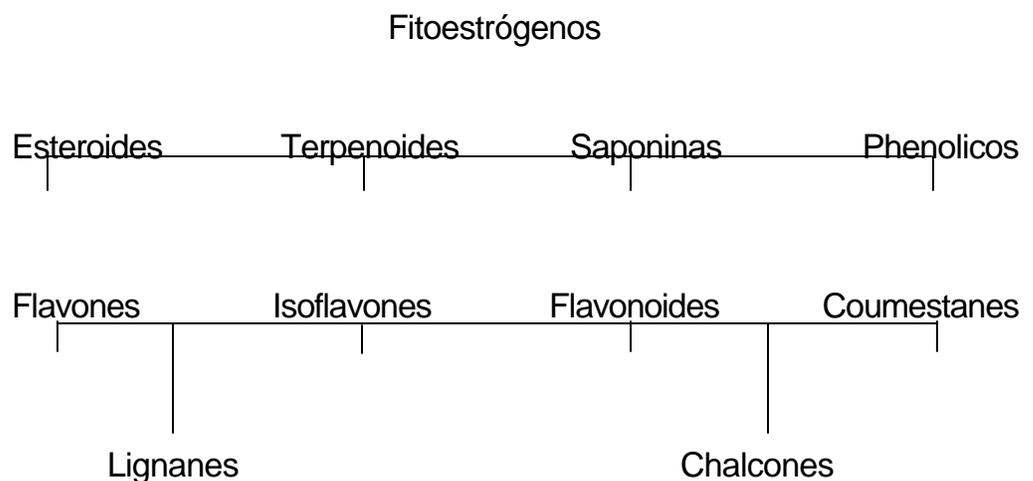
A estos hallazgos se añade el hecho que suplementos en la dieta de los mismos mejoran la sintomatología en aquellas mujeres que ya los padecían.

□

II-Tratamiento natural en el climaterio

2-1 Fitoestrógenos

Son componentes con actividad estrogénica presentes en ciertas plantas, los que pueden ser clasificados de la siguientes manera:



2-2 Acción farmacológica

La base del estudio de isoflavones en la postmenopausia viene dada a instancias de culturas como la asiática donde sus dietas cuentan con un alto contenido de los mismos.

Se han realizado estudios poblacionales que demuestran la diferente incidencia de síntomas postmenopáusicos coincidentes con los contenidos de isoflavones en sus dietas, a saber:

%INCIDENCIA DE SINTOMAS

85%	América	14%	Singapur
18%	China	57%	Malasia
70-80 %	Europa	25%	Japón

Los isoflavones han sido los estudiados más extensamente por su biológica actividad estrogénica determinada por sus componentes:

□

biochanin, formononetin, genistein y daidzein.

La mayoría de los isoflavones obtenidos de la dieta son de la forma glicosido (Ej. soja), unidos a una molécula de azúcar. Los isoflavones glicosidos necesitan pasar a la forma aglicona, sin el azúcar para devenir biológicamente activos, dicho proceso ocurre en el intestino a través de la flora intestinal.

La fuente de isoflavones proviene de la dieta y de suplementos, la dieta proporciona cantidades variables de los mismos por lo que se prefiere la forma de suplemento .

El extracto de Red clover es una rica fuente de los cuatro mayores isoflavones (biochanin, formononetin, genistein y daidzein), además éstos isoflavones se encuentran en el Red clover en la forma biológicamente activa: aglicona.

El estradiol, ya sea sintético ó natural no es selectivo en la unión a los receptores estrogénicos, de allí que posea efectos positivos y negativos en el organismo.

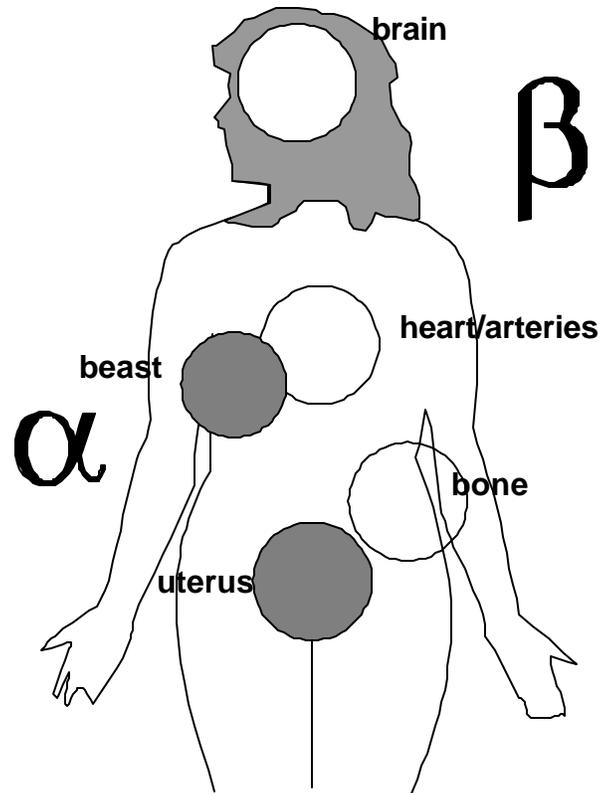
La estimulación estrogénica es buscada en hueso, corazón y tejido cerebral, no así en mama y útero.

En contraste, los isoflavones muestran una pequeña afinidad por los receptores en mama y útero pero con una excelente adhesión en hueso, corazón y cerebro, lo que protege de efectos no deseados.

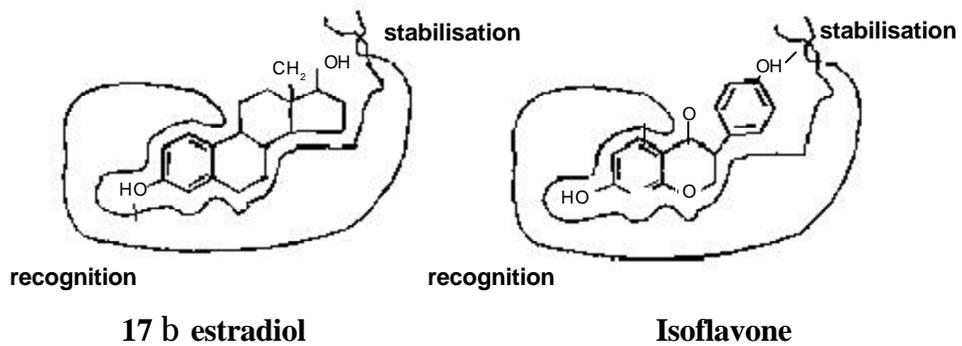
Los isoflavones y sus metabolitos activan preferencialmente a los receptores estrogénicos de tipo β que son los dominantes en cerebro, hueso y corazón, con escasa actividad sobre los receptores α que dominan en tejido mamario y uterino. (figura)

La actividad estrogénica de los isoflavones es del orden de 1000 veces menor a la del 17β estradiol, sin embargo cuando se consumen cantidades suficientes los niveles plasmáticos de los metabolitos aumentan 1000 veces en relación a los niveles de la postmenopausia.

Receptores estragénicos



Interacción de isoflavones con receptor estrogénico



□

III -Red clover

(*Trifolium pratense*)

3 –1 Descripción

Red clover, (trébol rojo) es un producto natural, miembro de la familia Leguminosae.

Su nombre científico es *Trifolium pratense*.

Es un arbusto originario de Europa y de regiones templadas del centro y norte de Asia y del nordeste africano. Tiene vida perenne, y presenta floración en verano con típicas flores color púrpura. Constituye uno de los más viejos cultivos agrícolas del mundo, de uso aprobado como alimento humano y fuente de medicinas tradicionales en varios países.



Red clover posee la característica de agrupar cuatro isoflavones con las propiedades biológicas que más interesan para el tratamiento del climaterio, a saber:

Biochanin A, Formononetin, Genistein y Daidzein.

Las propiedades de Red clover son:

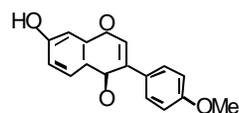
- 1- poseer los 4 isoflavones que tienen efectos estrogénicos
- 2- contener los isoflavones en altas concentraciones

□

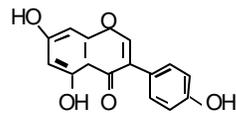
- 3- es considerado seguro para el consumo humano
- 4- no se le conoce ningún efecto deletereo ni induce alergias.

3-2 Formulación química

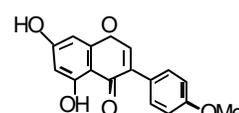
Extracto de Red clover



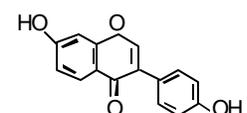
Formononetin



Genistein



Biochanin A



Daidzein

3-3 Farmacocinética y metabolismo

Biochanin, formononetin, genistein, y daidzein sufren una extensa modificación estructural en el organismo.

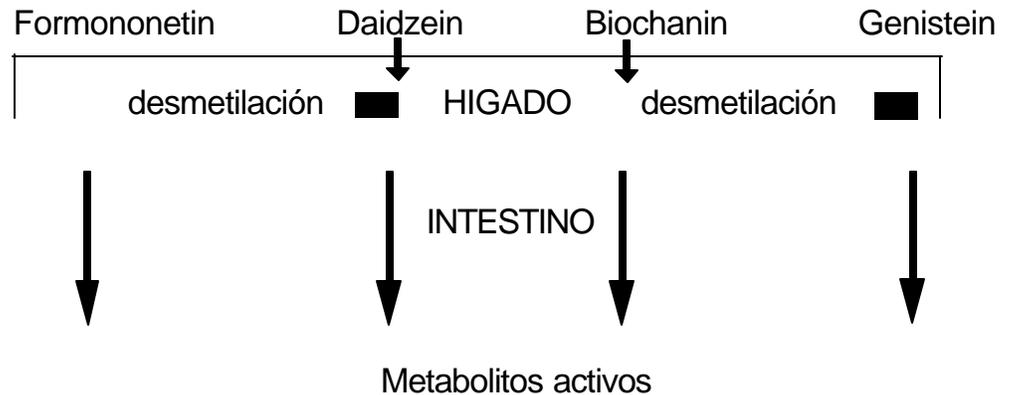
Existen dos órganos que se encargan de dichos cambios, el intestino y el hígado.

El hígado es responsable por desmetilación del pasaje del 60 % de biochanin y formononetin a genistein y daidzein respectivamente, siendo éstos últimos los de mayor acción estrogénica.

Aproximadamente 30-70 % de los isoflavones son convertidos a metabolitos activos por la flora intestinal .

Red clover

□



En cuanto al pico plasmático, el mismo se obtiene a las 5 horas de la dosis, siendo la cinética de las cuatro fracciones similar. La vida media plasmática varía entre 9 y 12 horas, aproximadamente, el 99% de los isoflavones están en la forma conjugada (glucurónidos y sulfonatos).

3-4 Usos clínicos y eficacia

La gran correlación entre la alta ingesta de isoflavones y la escasez de síntomas menopáusicos en comunidades asiáticas conllevó la atención en la terapia con dichas sustancias. Se vio que asiáticas que emigraban y bajaban el contenido de isoflavones en su dieta incrementaban el riesgo de padecer síntomas climatéricos.

De la misma manera se demostró que extracto conteniendo los cuatro isoflavones reduce el número de bochornos ó sofocos en mujeres postmenopáusicas.

Existen evidencias epidemiológicas que muestran que la ingesta de fitoestrógenos se correlaciona con bajo grado de incidencia de enfermedad cardiovascular .

Dichos efectos cardiovasculares se producen por el efecto de isoflavones en producir vasodilatación, e inhibición de agregación plaquetaria .

Así mismo Red clover produce descenso de las cifras de LDL- colesterol y aumento de HDL-colesterol brindando un efecto protector en el

□

proceso de aterogénesis.

Recientes estudios indican que Red clover incrementa la elasticidad de la pared arterial en un 23% en comparación con placebo, mejorando dicha propiedad disminuye la presión arterial sistólica y mejora el trabajo ventricular izquierdo.

Otras de las propiedades del Red clover es en el metabolismo óseo, en el que se vio un papel protector en la pérdida de masa ósea. Este efecto se obtiene mediante una inhibición de la actividad osteoclástica y manteniendo una buena mineralización disminuyendo la pérdida de calcio.

3-5 Toxicidad y seguridad

La dosis de 40 mg /d de extracto de Red clover refleja la cantidad de isoflavones comparable a la ingerida en la dieta tradicional asiática, considerando su ingesta como efectiva y segura.

Se ha comprobado que la administración en ratas por vía oral durante 28 días de 3000 mg/kg de los constituyentes de Red clover no reconoció anomalías clínicas así como tampoco cambios histológicos en los diferentes órganos.

En los distintos estudios efectuados con extracto de Red clover no se vieron reacciones adversas ni intolerancias (cotejado por controles bioquímicos y hematológicos).

No se registraron sangrados uterinos como consecuencia del tratamiento.

Dosis y precauciones: la dosis recomendada es entre 40-80 mg al día, pero se ha visto que dosis de hasta 160 mg/d no incrementaron ningún efecto secundario.

En cuanto a interacciones, se ha visto que ocurre una disminución de la acción de los fitoestrógenos cuando se usa en forma concomitante con antagonistas H₂ ó inhibidores de la bomba de protones.

□

En embarazo, la seguridad de su uso aún no ha sido establecida, por lo que no se recomienda su consumo durante el mismo. Los isoflavones se secretan por la leche materna.

3-6 Estudios clínicos de terapia con Red Clover

European Menopause Journal

El empleo de isoflavones de Red Clover reduce significativamente los bochornos postmenopáusicos comparado con placebo-

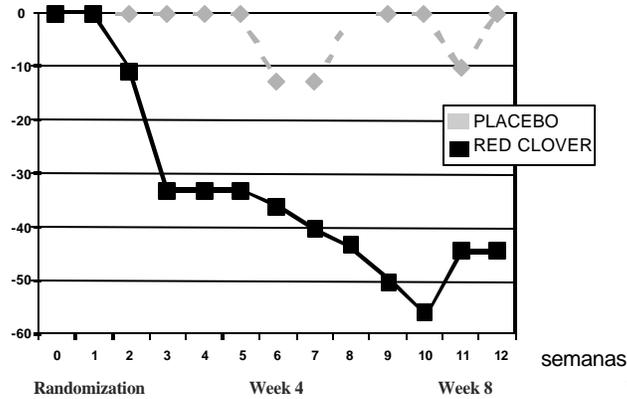
Investiga la efectividad y seguridad de los isoflavones de Red clover como suplemento dietético en la forma de comprimidos versus placebo en el cambio de la frecuencia de bochornos en mujeres postmenopáusicas.

Se trata de un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado en 30 mujeres con más de 12 meses de amenorrea y experimentando más de 5 episodios de bochornos diarios.

Todas recibieron durante 4 semanas placebo, y fueron subsecuentemente randomizadas en placebo u 80mg/d de isoflavones durante 12 semanas. La eficacia fue medida de acuerdo a la disminución de la frecuencia de bochornos diarios y los cambios en el score de la Greene Climateric Scale.

Los resultados fueron con una significativa disminución de bochornos del 44% en el grupo Red clover en contraposición al placebo. El score en Greene Climateric Scale fue del 13 % en el grupo Red Clover permaneciendo incambiado el grupo placebo.

% DE CAMBIOS EN INCIDENCIA DE BOCHORNOS



	Randomization	Week 4	Week 8	Week 12
<i>Greene score</i>				
Placebo (n=11)	13.75±9.5	15.08±12.87	13.45±11.6	14.55±11.8
Promensil (n=15)	12.5±11.2	11.73±8.06	11.27±8.5	10.9 ± 9.89
<i>Hot flushes</i>				
Placebo (n=11)	5.75±5	5.32±3.3	5.9±4.9	6.04±5.5
Promensil (n=15)	5.43±2.6	4.53±3.4	3.74±2.9	3.35±3

Nutritional Epidemiology

Estudio Framingham – la ingesta de fitoestrógenos está asociada a un favorable perfil metabólico de riesgo cardiovascular

Hipertensión, obesidad central, y dislipemia están asociadas a riesgo de enfermedades cardiovasculares. La terapia estrogénica tiene efectos benéficos sobre algunos de dichos riesgo. Este estudio investiga la relación de la ingesta de fitoestrógenos y los factores de riesgo metabólico cardiovascular en mujeres postmenopáusicas.

Para dicho propósito 939 mujeres postmenopáusicas participaron en dicho estudio.

Se midieron la presión arterial, la relación cintura /cadera, y los niveles de lipoproteínas siendo determinados en cuartiles las categorías de dietas con fitoestrógenos.

Se concluye que alta ingesta de fitoestrógenos en la postmenopausia aparece asociado a un efecto metabólico favorable reduciendo el perfil de riesgo cardiovascular.

Ingesta de isoflavones y PA, Rel Cin t/cadera y perfil lipídico



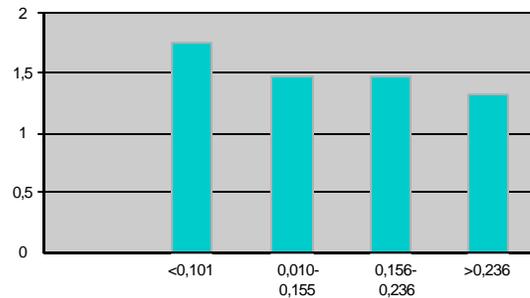
isoflavones (mg/100 gr de alimentos)

	PASmm/Hg	PADmm/Hg	Rel Cint/Cadera
0,1 mg/100 gr.	127,1	73,8	0,853
0,236 mg/100 gr.	125,1	73,2	0,847

isoflavones

	Col Total	LDL	HDL	Tg
0,1 mg/100 gr.	5,57	3,36	1,46	1,62
0,10 mg/0,15mg./100gr	5,54	3,35	1,51	1,48

Score síndrome metabólico



Menopause

Efecto de isoflavones extraídos de Red Clover en el metabolismo lipídico y oseo

El objetivo del estudio es evaluar los efectos de variadas dosis de fitoestrógenos en el metabolismo lipídico y óseo en mujeres postmenopáusicas.

El estudio fue realizado en 46 mujeres postmenopáusicas en protocolo doble ciego, randomizadas para recibir dosis de 28,5mg, 57 mg,u 85 mg diarios de fitoestrógenos durante un período de 6 meses.

Al cabo de dicho lapso el nivel de HDL-col aumentó entre un 15,7 % y

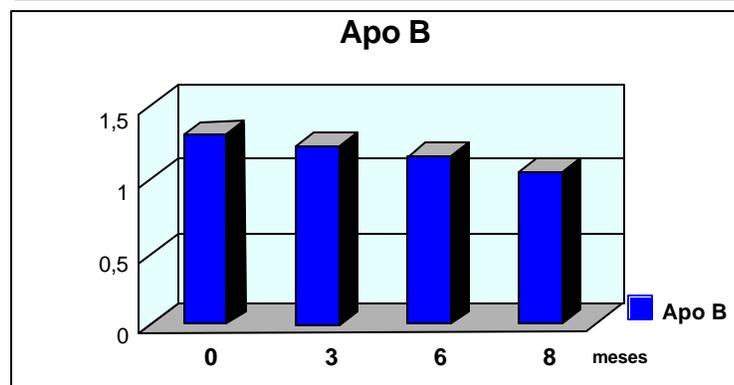
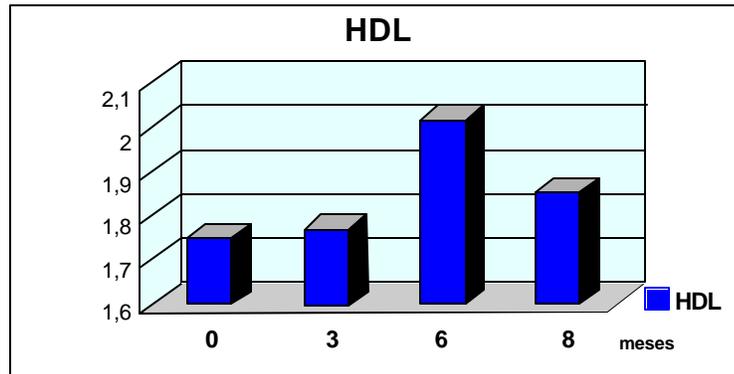
28,6% con las diferentes dosis, la apolipoproteína B calló entre 11,5 %y 17 %.

La densidad mineral ósea medida a nivel de la cortical del sector proximal del radio aumentó en 3% con la dosis de 85 mg/d y 4,1 % con la de 57 mg finalizado los 6 meses de estudio.

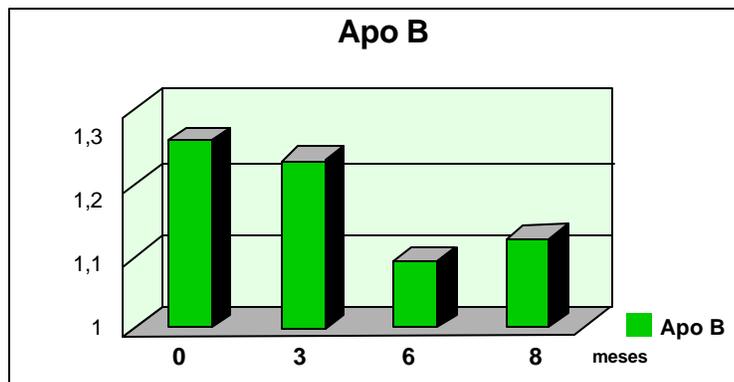
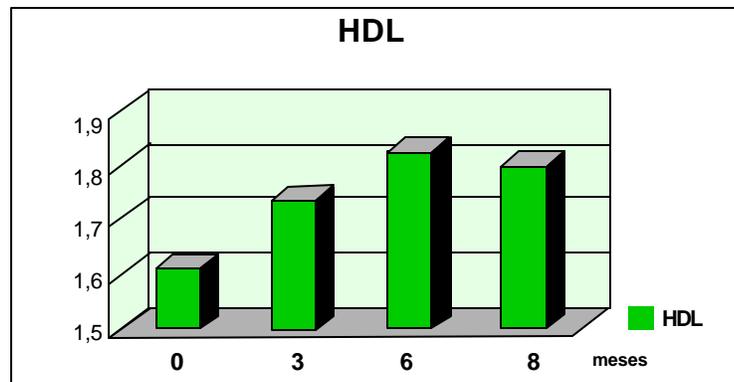
VALORES LIPÍDICOS EN FUNCIÓN DE LA DOSIS DE ISOFLAVONES

isoflavones mg	meses			
	0	3	6	8
28,5 mg				
col total	5,92	5,76	6,22	5,91
HDL	1,75	1,77	2,01	1,85
LDL	3,69	3,39	3,76	3,48
Apo B	1,3	1,2	1,15	1,04
Tg	1,05	1,2	1,12	1,37
57 mg				
col total	5,94	5,57	6,15	6,17
HDL	1,6	1,7	1,95	1,85
LDL	3,51	3,1	3,41	3,62
Apo B	1,35	1,25	1,12	1,17
Tg	1,63	1,34	1,56	1,61
85 mg				
col total	5,5	5,58	5,83	5,77
HDL	1,61	1,73	1,82	1,79
LDL	3,38	3,27	3,35	3,46
Apo B	1,26	1,23	1,09	1,12
Tg	1,14	1,06	1,05	1,13

□ Con 28,5mg.
de isoflavones/día



Con 85mg.
de isoflavones/día



□

IV Bibliografía

The journal of Clinical Endocrinology & Metab (March 1999) Vol 84(3) 895-898- Nestel et al., demuestra que la elasticidad de la pared arterial que disminuye con la menopausia, se puede incrementar en un 24% luego de 10 semanas de tratamiento con 40-80 mg /día de Red clover comparado con placebo. Los autores también reportan un descenso de 10% en la relación LDL-col/ HDL –col en los pacientes que recibieron isoflavones de Red clover.

Journal of the British Menopause Society (2001)Suppl S1-Nachtigall et al.Reporta un significativo descenso en los sofocos (hot flushes) con un tratamiento de 40 mg/día durante 2-3 meses. El número de sofocos diarios disminuyó de 8,1 a 3,6.

The Lancet (October 1997)350:990- Ingram et al. encuentran que mujeres expuestas a fitoestrógenos de tipo isoflavones disminuyen el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Menopause (july 2001)Vol 8(4)259-265—Clifton –Bligh et al. Efectos de isoflavones extraídos de Red clover en el perfil lipídico y metabolismo óseo. Los resultados demuestran un incremento de HDL-col, una caída de los niveles de apolipoproteína B y un considerable incremento del hueso cortical a nivel del radio proximal, todo ello consecutivo a un tratamiento de 6 meses con Red clover.

Arteriosclerosis, Thrombosis and vascular Biology: Journal of American Heart Association (August 2002)Vol 22(8) 1316-1322- Van der Schouw et al.-Concluyen que altos consumos de fitoestrógenos se asocia a una disminución de la rigidez de la pared aortica en mujeres postmenopáusicas.

Nutritional Epidemiology- Kleijn et al.J.Nut 132:276-282—Dietas con contenido en fitoestrógenos se asocia a un favorable perfil de riesgo

□

cardiovascular y metabólico en mujeres postmenopáusicas en US (Estudio Framighan).

British Medical Journal-January 2002 Vol324(7328) –Fitoestrógenos y menopausia, de acuerdo a los resultados los pacientes tratados con fitoestrógenos reducen los sofocos, demostrado por la relación entre la disminución de síntomas y el contenido de isoflavones urinarios. Así mismo la resistencia arterial mejoró en aquellas pacientes tratadas con Red clover, aumentó el HDL-col y mejoró la densidad ósea luego de 12 meses de tratamiento

University of Viena School of Medicine, Dep. Of obstetric and Gynecology- Stonek et al - Demuestran una reducción de síntomas climatéricos, y disminución del colesterol total con extracto de Red clover.

Journal of the American College of Cardiology 2000,35:1043 –Lissin et al.-Isoflavones poseen un efecto benéfico en el perfil lipídico, reactividad vascular, angiogenesis y tumorigénesis mejorando el riesgo de morbimortalidad cardiovascular y de generar canceres ,fundamentalmente mamario y uterino.

Maturitas, The European Menopause Journal 42(2002)187-193 – Van de Weijer el al.- demuestra que la ingestión de isoflavones (de Red clover) proporciona un significativo descenso de los sofocos (44%) comparado con el grupo placebo.

Circulation- 2001,103:258-262-Walker et al . El fitoestrógeno Genistein produce liberación de oxido nítrico, del que depende el efecto de dilatación de vasos sanguíneos humanos de antebrazo de forma similar y con potencia comparable al 17β estradiol, siendo una manera de aumentar el flujo y prevenir la aterosclerosis.

□

Clinical Management Guidelines for Obstetrician –Gynecologist (June 2001) N°28

La terapia de reemplazo hormonal (HRT) está asociada a varios efectos secundarios por lo que la Sociedad de Menopausia norteamericana indica en más de 30% de pacientes estrógenos naturales, productos botánicos, vitaminas, minerales etc. Los fitoestrógenos han demostrado tener una estructura similar a los estrógenos y pueden ser empleados para el tratamiento de síntomas menopáusicos. Las dietas asiáticas contienen en promedio 40-80 mg de isoflavones diariamente, mientras que las europeas y americanas no superan 3 mg/día. Red clover es una rica fuente de isoflavones y es manufacturado como suplemento. Existen evidencias del efecto favorable en el control del perfil lipídico lo que reduciría el riesgo de enfermedad cardiovascular, además mejora la elasticidad vascular. También se vio un efecto favorable sobre la masa ósea. Ciertos isoflavones han sido aprobados en Japón y Europa para el tratamiento de osteoporosis.

Varios estudios realizados en Brasil avalan los isoflavones, entre ellos el realizado por el equipo de climaterio del departamento de Ginecología de la Universidad Federal de San Pablo. Dicho estudio revela los efectos positivos de los fitoestrógenos en la prevención de ciertos cánceres como mama, disturbios cardiovasculares y osteoporosis.

