

# Efecto farmacológico de los diferentes compuestos activos del lúpulo sobre los primeros síntomas físicos y emocionales en la etapa previa a la menopausia

Eduardo González Zorzano<sup>1</sup>, José Carlos Quintela Fernández<sup>2</sup>, Esther de la Fuente García<sup>3</sup>, Aurora Garre Contreras<sup>1</sup>, Saioa Azkoiti Ibáñez<sup>1</sup>, Manuel Escolar Jurado<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento Médico. Laboratorios Cinfa. <sup>2</sup>Director Científico, Natac Biotech. <sup>3</sup>Directora de Investigación, Natac Biotech.

<sup>4</sup>Responsable Departamento Médico. Laboratorios Cinfa.

Recibido: 19.10.2012  
Aceptado: 25.02.2013

## Resumen

La pre-menopausia es un periodo de la vida de la mujer que precede a la menopausia y que en ocasiones puede acompañarse de ciertos trastornos vasomotores, como los primeros sofocos y emocionales como alteraciones en el sueño o ansiedad que sin ser peligrosos para su salud, empeoran su calidad de vida. Los tratamientos médicos y fitoterápicos se postulan como los de elección para mitigar los síntomas vasomotores en esta etapa de la vida. Los fitoestrógenos procedentes de diversas plantas como la soja representan la opción fitoterápica con más evidencia, sin embargo, en los últimos años, se ha incrementado el número de artículos científicos sobre las propiedades estrogénicas de algunos componentes del lúpulo. De entre esos componentes, la 8-prenilnaringenina es actualmente considerada como uno de los fitoestrógenos más potentes. Desde un punto de vista médico, las preparaciones del lúpulo han sido recomendadas por su uso tradicional para el tratamiento de desórdenes de sueño, como sedativo y para la activación de la función gástrica entre otras funciones.

**Palabras clave:**  
*Humulus lupulus L.*  
Menopausia. Sofocos.

El farmacéutico dispone de un nuevo extracto vegetal procedente del lúpulo cuyos activos ofrecen una doble actividad frente a los cambios tanto vasomotores como emocionales de la mujer en la etapa previa a la menopausia.

## Pharmacological effect of different active compounds of hop about vasomotor symptoms and emotional changes in the pre-menopause

### Summary

The pre-menopause is a period of life of women that precedes menopause and sometimes can be accompanied by certain physical disorders such as early hot flashes and emotional sleep disturbances or anxiety, that despite not posing any risk for health, they can affect negatively the quality of life.

Medical treatments and phytotherapy are the main options for the management of vasomotor symptoms. Phytoestrogens from plants like soy are the option backed with more scientific evidence. Nevertheless, in recent years the number of scientific papers on the estrogenic properties of some components of the hops has increased. Among these components, 8-prenilnaringenin is currently considered one of the most potent phytoestrogens. From a medical point of view, hops preparations have been recommended considering its traditional use for the treatment of sleep disorders, as a sedative, for activation of gastric function and other functions.

**Key words:**  
*Humulus lupulus L.*  
Menopause. Hot flashes.

Pharmacists have a new plant extract from the hops, which shows a dual activity against both vasomotor symptoms and emotional changes of premenopausal women.

Relación explicativa de abreviaturas: HMPC (siglas en inglés): Comisión europea de plantas medicinales. EMA: Agencia Europea del Medicamento. ESCOP: European Scientific Cooperative on Phytotherapy. 8- PN: 8-Prenilnaringenina. WHO: Organización Mundial de la Salud

**Correspondencia:** Eduardo González Zorzano  
E-mail: eduardo.gonzalez@cinfa.com

## Introducción

El cese definitivo de la capacidad reproductiva de la mujer no se produce de forma brusca sino que se establece progresivamente varios años antes del fenómeno menopáusico.

La pre-menopausia se define como el período variable que precede a la menopausia. En esta fase de transición los ovarios siguen segregando estrógenos, aunque se produce el declive en su actividad, de manera que las menstruaciones se van haciendo cada vez más irregulares y provocan la disminución en la producción de hormonas ováricas (estrógenos y progesterona). Durante esta época la mujer puede no tener la regla durante uno o dos meses, luego volver a tenerla y posteriormente volver a desaparecer. Además, no es raro ver ciclos que se reducen a 25, 23 o incluso 21 días y las reglas suelen ser más largas y abundantes<sup>1</sup>.

Desde un punto de vista fisiológico, en la premenopausia se produce un aumento progresivo de la hormona folículo estimulante (FSH) debido a una disminución en la producción de inhibina por las células de la granulosa de los folículos ováricos y a una respuesta inadecuada de los folículos a la hormona hipofisaria. Además, se produce un descenso de la progesterona que sin embargo, puede alcanzar picos de producción normal que explica la existencia ocasional de ciclos ovulatorios durante esta etapa previa a la menopausia. La hormona luteinizante (LH) suele permanecer en concentraciones normales hasta la menopausia, a partir de la cual se produce una elevación momentánea. Es alrededor de los 50 años cuando después de 12 meses sin regla, se instaura la amenorrea y se puede hablar de menopausia<sup>2</sup>.

La transición del periodo reproductivo al no reproductivo en la vida de la mujer se inicia unos 10 a 15 años antes del cese definitivo de las menstruaciones, es decir, alrededor de los 35 años<sup>3</sup>. Así, en la pre-menopausia, se producen diferentes cambios que pueden afectar tanto al ritmo físico de la mujer, como son la prolongación de la etapa entre menstruaciones, los síntomas vasomotores como los primeros sofocos y sudores nocturnos, la sequedad en la piel y mucosas (también en la vagina), el cambio en la distribución de la masa corporal y el inicio de un incremento en el ritmo de pérdida de la masa ósea; como a aspectos psicológicos o emocionales de su vida, como depresión leve, alteraciones del sueño, ansiedad o pérdida de la capacidad de atención<sup>4</sup>.

Sin embargo, a pesar de estos trastornos que afectan a la calidad de vida de las mujeres, en algunos casos requerirán de una prescripción médica y en otros muchos, el consejo farmacéutico y la prescripción de alternativas fitoterápicas serán de ayuda para mitigar la sintomatología. Entre los tratamientos médicos destacan los SERMs o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos que actúan en ciertos órganos y la terapia hormonal sustitutiva (THS), la cual intenta suplir la pérdida de estrógenos durante la menopausia. La THS está indicada en situaciones muy concretas e individualizadas y durante un tiempo establecido procediendo a revisiones médicas cada 12 meses<sup>5</sup>. Aunque en líneas

generales son tratamientos seguros bajo prescripción médica y en las condiciones concretas de cada mujer, existe evidencia científica robusta que sugiere que el tratamiento fitoterápico con fitoestrógenos posee efectos sobre los síntomas menopáusicos<sup>6</sup>.

El empleo de las plantas medicinales con fines curativos es una práctica que se ha empleado desde tiempo inmemorial<sup>7</sup>. El interés sobre el uso de los fitoestrógenos para el alivio de los síntomas vasomotores, se incrementó a partir de la difusión en 2002 de los resultados del *Women's Health Initiative*<sup>8</sup> y en 2003 los del *Million Women Study*<sup>9</sup>, que establecieron los riesgos asociados a la THS.

Los fitoestrógenos son compuestos vegetales polifenólicos no esteroideos que mimetizan la actividad del 17- $\beta$ -estradiol. La Sociedad Norteamericana de Menopausia sugiere que cambios en el estilo de vida acompañados de fitoestrógenos naturales deberían de ser considerados para el alivio de los síntomas vasomotores<sup>10</sup>. Esta alternativa fitoterápica representada claramente por las isoflavonas de la soja o del trébol rojo<sup>11</sup>, ha encontrado en los últimos años un nuevo compañero de viaje; diversos artículos científicos han sido publicados sobre las propiedades estrogénicas de algunos componentes del lúpulo. De entre esos componentes, la 8-prenilnaringenina es actualmente considerada como uno de los fitoestrógenos más potentes<sup>12</sup>.

El farmacéutico comunitario no sólo tiene un papel fundamental desde la oficina de farmacia en la resolución y alivio de los síntomas derivados de la pre-menopausia y menopausia sino también en la correcta dispensación de aquellos preparados medicinales que se ajusten a las necesidades individuales de las personas que acuden a la farmacia. El uso de plantas medicinales, en sus diferentes presentaciones, está muy extendido en medicamentos o complementos alimenticios. El papel del farmacéutico en su dispensación e indicación es muy importante, aconsejando el más adecuado a cada situación, dando información sobre su utilización y comprobando que su consumo no esté contraindicado por el uso de otros medicamentos o por problemas de salud de la persona que los va a utilizar<sup>13</sup>.

Este trabajo pretende revisar el arsenal fitoterápico disponible para aliviar los síntomas fundamentalmente vasomotores y describir los efectos farmacológicos de los diversos compuestos activos del lúpulo sobre la privación estrogénica y su influencia sobre el alivio de los trastornos derivados de la menopausia y pre-menopausia.

## Material y métodos

Medline y pubmed han sido las herramientas de búsqueda utilizadas para hacer la presente revisión. La búsqueda utilizó en un primer momento los siguientes términos: *Hop\* OR Humulus lupulus\* AND Menopause\**. Con esta búsqueda y añadiendo los límites ensayos clínicos aleatorizados, revisiones, idioma inglés, sin fecha predeterminada y con estudios *in vitro* e *in vivo*,

obtuvimos un resultado de 372 posibles artículos desechando después de la lectura de los *abstracts* aquellos artículos que no entraban dentro del objetivo de la revisión y seleccionando por lo tanto 87 de ellos. Posteriormente y para centrar la búsqueda en la farmacognosia del lúpulo se añadió el término *Pharmacognosy*\* obteniendo 4 artículos más específicos. Respecto a los ensayos clínicos realizados con lúpulo los términos de la búsqueda se redujeron a ensayo clínico aleatorizado y/o controlado, pudiendo detectar el primer ensayo realizado por Heyerik *et al*, pero no el de Erkkola de 2010. Éste fue encontrado utilizando uno de los términos "*menopausal discomfort*" que aparecía en el título del estudio de Heyerik; por lo tanto la búsqueda tuvo estos términos: *hop*\* AND *Menopause*\* AND *Hot flushes*\* OR *menopausal discomfort*\*. También se han utilizado artículos científicos publicados en revistas farmacéuticas del sector utilizando la herramienta *Google Scholar* y utilizando los términos, Menopausia, sofocos, lúpulo.

## Propiedades medicinales del lúpulo

El género *Humulus* pertenece a la familia de las *Cannabinaceae*, la cual posee a su vez tres especies: *Humulus lupulus* Linneus, *Humulus japonicus* Siebold & Zucc. y *Humulus yunnanensis* Hu<sup>14</sup>. Las primeras plantas del lúpulo fueron encontradas en China<sup>15</sup> y distribuidas desde allí al resto del mundo. Hoy es cultivada en Europa Central, Norteamérica, Sudamérica, Sudáfrica y Australia. Es una planta trepadora que florece de junio a septiembre; en medicina se utilizan fundamentalmente sus inflorescencias femeninas.

Desde un punto de vista histórico, la primera referencia literaria de el *Humulus lupulus* fue realizada por el naturalista Plinio el Viejo (23-79 A.C.) quien describió el uso alimenticio de la planta por los romanos<sup>16</sup>. Conocida es la Ley de la pureza (*Reinheitsgebot* en alemán) decretada 1516 por Guillermo IV de Baviera, que establecía que la cerveza solamente se debía elaborar a partir de 3 ingredientes: agua, malta de cebada y lúpulo, considerándose la primera regulación legal de un alimento. Esta ley se mantuvo hasta 1986, cuando fue sustituida por la regulación de la Unión Europea.

Su uso como planta medicinal como remedio para diferentes trastornos está muy documentado<sup>17</sup>. Ha sido recomendado como sedante en trastornos del sueño y nerviosismo; las inflorescencias se han utilizado para tratar la ansiedad y la inquietud provocada por la cefalea tensional; también para mejorar el apetito y la digestión; aliviar el dolor de muelas, de oídos y las neuralgias; posee efecto diurético y antiespasmódico. Los indios americanos la usaban como sedante, antireumático, analgésico y antiinflamatorio. La medicina tradicional china la ha utilizado para tratar el insomnio, el nerviosismo, la dispepsia y la falta de apetito.

La Comisión de plantas medicinales (HMPC sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA sus siglas en inglés) avala el uso tradicional de las inflorescencias del *Humulus*

*lupulus* L. para el alivio de los síntomas de estrés e insomnio<sup>18</sup>. Asimismo la Comisión E alemana<sup>19</sup> y la ESCOP (*European Scientific Cooperative on Phytotherapy*)<sup>20</sup> aprueban el uso de dichas inflorescencias para el tratamiento del nerviosismo, alteraciones del humor y del sueño.

## Componentes fitoquímicos del lúpulo

Los principales compuestos químicos identificados de las inflorescencias femeninas son los terpenos, los ácidos amargos y los flavonoides prenilados.

Respecto a los terpenos, éstos representan el 0,3-1,0% del total de la inflorescencia. Se encuentran en el aceite esencial y destacan entre ellos el *myrcenol* y *2-metil-3-buten-2-ol*<sup>21</sup> (Figura 1). Algunos estudios han demostrado la actividad sedante de los componentes del aceite esencial de lúpulo, sin embargo, las bajas concentraciones en las que suelen estar presentes no serían suficientes para explicar por sí solos la actividad de estos extractos. Otros componentes característicos del aceite esencial de lúpulo son el *monoterpeno myrceno* y los *sesquiterpenos β-caryophyleno* y *humuleno*.

El segundo grupo lo componen los ácidos amargos, representando el 5-20% del total del lúpulo. Son derivados prenilados de *floroglucinol* presentes en las inflorescencias de lúpulo en alta concentración. Dentro de los ácidos amargos se distinguen en primer lugar los α-ácidos constituidos mayoritariamente por *humulona* (35-70% del total de α-ácidos), *cohumulona* (20-65%), y *adhumulona* (Figura 2). Son los compuestos que ofrecen el clásico amargor a la cerveza y además se les han atribuido cierta actividad antibacteriana, antiinflamatoria, hipnótica y

Figura 1. Algunos de los terpenos presentes en el aceite esencial del *Humulus lupulus*.

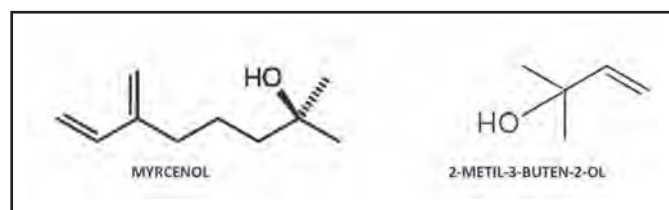
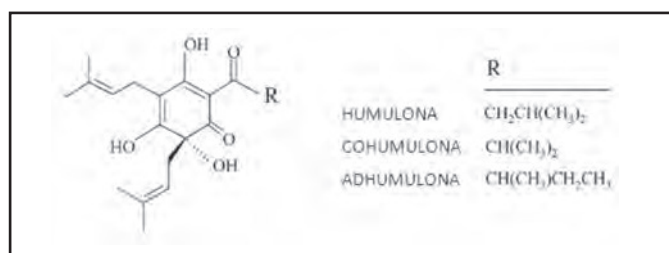


Figura 2. Componentes alfa ácidos del lúpulo.



antidepresiva<sup>8</sup> e inhibitoria de la resorción ósea. En segundo lugar se encuentran los  $\beta$ -ácidos, estructuralmente diferenciados de los anteriores en que tienen dos grupos prenilo en lugar de uno. Son la *lupulona* (30-55% del total de  $\beta$ -ácidos), *colupulona* y *adlupulona*. Los  $\beta$ -ácidos se consideran los principales responsables de la actividad sedante y relajante del lúpulo y parecen contribuir a combatir la irritabilidad y los cambios en el estado anímico (Figura 3).

Finalmente el tercer grupo de compuestos del lúpulo lo forman los *flavonoides prenilados* (chalconas y flavanonas) responsables de la actividad estrogénica del lúpulo. Las chalconas mayoritarias son el xantohumol, que puede suponer hasta 80-90% del total de flavonoides del lúpulo, y el desmetilxantohumol<sup>22</sup>. Las chalconas isomerizan fácilmente para dar las correspondientes flavanonas: la isomerización de xantohumol forma isoxantohumol, mientras que el desmetilxantohumol da lugar a una mezcla de *6-prenilnaringenina* (*6-PN*) y *8-prenilnaringenina* (*8-PN*)<sup>23</sup> (Figura 4). La 8-prenilnaringenina es el compuesto con mayor actividad estrogénica del lúpulo, muy superior a la observada para la 6-Prenilnaringenina. La 8-PN compite con el 17 $\beta$ -estradiol por la unión a los receptores estrogénicos  $\alpha$  y  $\beta$ .

La actividad estrogénica de los otros flavonoides prenilados es muy baja o nula, aunque diversos estudios realizados en los últimos años han destacado el interés y potencial que pueden tener estos compuestos como proestrogénicos, debido a su posible conversión en 8-PN<sup>17</sup>.

## Justificación de la eficacia clínica de los componentes del lúpulo

### Actividad estrogénica

En el informe de experto de la EMA<sup>17</sup> en el que se basa la monografía oficial se describe en detalle esta actividad, admitiendo que los estudios realizados en los últimos años con extractos de lúpulo estandarizados en 8-PN y otros flavonoides prenilados demuestran los efectos positivos de estos extractos en el alivio de los síntomas de la menopausia.

El efecto estrogénico del lúpulo se describió por primera vez hace más de 50 años cuando se documentó que el ciclo menstrual de las mujeres que recolectaban lúpulo se veía influido por el momento de la recolección. En 1988 se identificó la estructura química del principal fitoestrógeno del lúpulo, la 8-PN, y a partir de los estudios realizados por Milligan<sup>24</sup> y Liu<sup>25</sup> se demostró la afinidad de los fitoestrógenos del lúpulo sobre los receptores estrogénicos alfa y beta.

Estudios preclínicos han demostrado efectos de la 8-PN sobre la reducción de la temperatura de la piel de la cola en ratas<sup>26</sup>, disminución de la FSH y LH<sup>27</sup> y la protección frente a la pérdida de hueso en ratas ovariectomizadas<sup>28</sup>.

Figura 3. Componentes beta ácidos del lúpulo.

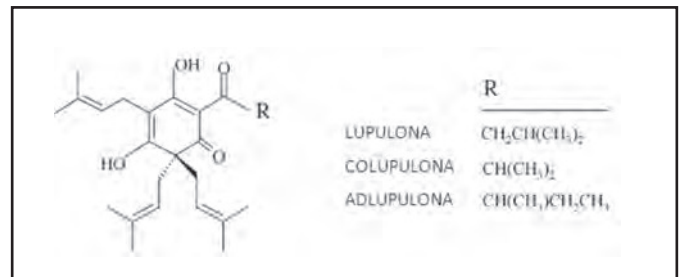
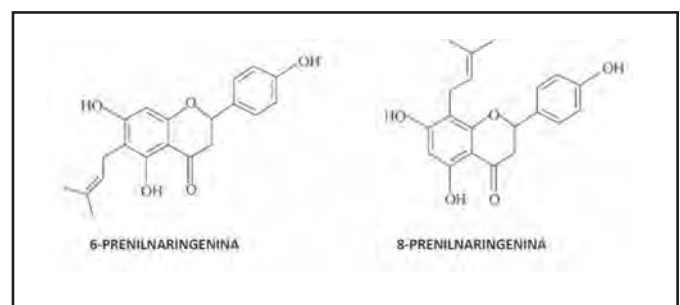


Figura 4. Flavonoides prenilados del *Humulus lupulus* L.



En los últimos años se han llevado a cabo varios estudios clínicos que demuestran el potencial de los extractos de lúpulo estandarizados en 8-PN para el alivio de los síntomas asociados a la menopausia; Heyerik *et al.* realizaron el primer ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en el que compararon un extracto de 8-PN frente a placebo en mujeres menopáusicas. La administración diaria de una dosis de 100 microgramos de 8-PN durante 12 semanas disminuyó la incidencia de sofocos y otros trastornos menopáusicos como insomnio e irritabilidad. Esta mejoría sintomática ya se observó en las primeras 6 semanas<sup>29</sup>. Más recientemente, Erkkola *et al.* confirmaron los resultados anteriores y observaron una mejora clínicamente significativa de los síntomas menopáusicos y de la calidad de vida de un extracto de lúpulo estandarizado también en 100 microgramos de 8-PN tras 16 semanas de tratamiento en comparación con placebo<sup>30</sup>. Los autores concluyeron en ambos casos que los extractos estandarizados de lúpulo podrían ser una alternativa segura e interesante para el alivio de los síntomas vasomotores y emocionales de la privación estrogénica no encontrándose efectos adversos a las dosis terapéuticas recomendadas. Sin embargo, no se recomienda su uso en embarazadas y en la lactancia por su contenido hormonal y sedativo<sup>1</sup>.

### Actividad sedante

Como recoge la monografía de la EMA<sup>17</sup>, la indicación considerada para el lúpulo por su uso tradicional es la siguiente: *Relief of mild symptoms of mental stress and to aid sleep* (Alivio de los síntomas leves de stress o ansiedad mental y para ayudar a dormir).

Otras monografías oficiales, como las monografías de la ESCOP<sup>19</sup>, de la German Comisión E<sup>18</sup> o de la Organización Mundial de la Salud (WHO) también aprueban el uso de lúpulo con esta actividad.

Los ácidos amargos del lúpulo son el grupo de compuestos que mayor interés ha despertado por su actividad sedante. Los estudios preclínicos llevados a cabo demuestran que la fracción de los alfa ácidos es la principal responsable de la actividad hipnótica y antidepresiva del lúpulo<sup>31</sup>, siendo los beta ácidos los responsables de contribuir a reducir la irritabilidad y mejorar el estado anímico<sup>32</sup>.

## Diferentes tipos de extracción en las plantas medicinales

El uso de plantas medicinales, en sus diferentes presentaciones, está muy extendido en medicamentos o complementos alimenticios. Para poder evaluar y diferenciar unos productos de otros en cuanto a su calidad y efectividad, es importante conocer las características de las diferentes preparaciones presentes en el mercado. Los preparados a base de plantas para su aplicación en la industria farmacéutica y alimentaria, entre otras, pueden obtenerse mediante distintos procedimientos, dando lugar a productos muy diferentes tanto por su estado y apariencia física como por su composición química. Si hablamos de preparados vegetales, encontramos diferentes tipos como los micronizados de planta, extractos en ratio, extractos estandarizados, así como extractos diferenciados e innovadores.

En la actualidad, en el mercado farmacéutico los extractos de lúpulo estandarizados en alfa ácidos o en aceite esencial no contienen cantidades detectables de flavonoides prenilados y suelen estar combinados con extractos de *Valeriana officinalis* L. y *Melissa officinalis* L. e indicados como tranquilizantes<sup>18</sup>. De igual manera, los extractos desarrollados en los últimos años estandarizados en 8-PN u otros flavonoides no conseguían concentrar concentraciones importantes de ácidos amargos ni de componentes volátiles del aceite esencial, debido a la diferente naturaleza de los dos grupos de compuestos. Gracias al desarrollo tecnológico de las técnicas extractivas se ha podido desarrollar un preparado fitoterápico que agrupa en un único extracto todos los componentes activos fitoquímicos de la planta.

## Otras alternativas fitoterápicas disponibles para el alivio de los síntomas vasomotores

La suplementación nutricional con fitoestrógenos en forma de complementos alimenticios, está siendo una alternativa terapéutica muy utilizada en la actualidad, debido entre otros motivos a los problemas de seguridad y al uso temporal de la terapia hormonal. Sin embargo, resulta complejo realizar conclusiones

significativas debido a las diferentes preparaciones de los productos, dosificaciones, efectos que se evalúan, diferente diseño de los estudios publicados necesitándose estudios de mayor calidad para generar recomendaciones específicas<sup>33</sup>. A continuación repasamos muy brevemente algunas de las opciones fitoterápicas que han demostrado efectos sobre los síntomas menopáusicos:

### Isoflavonas de soja

Las isoflavonas son el grupo más estudiado de los fitoestrógenos y se encuentran en gran variedad de especies leguminosas, principalmente en la soja (*Glycine max*). Se trata de derivados polifenólicos que por su parecido estructural al estradiol son capaces de unirse a receptores estrogénicos fundamentalmente beta<sup>34</sup>. Esta capacidad explicaría por qué en estudios epidemiológicos se observa que una dieta rica en isoflavonas reduce la incidencia de los sofocos en la menopausia y su efecto beneficioso sobre SNC, hueso, pared vascular y tracto urogenital. Al no tener acción sobre los receptores alfa se evitaría la proliferación del tejido mamario y endometrial.

En la planta, encontramos las principales isoflavonas principalmente en sus formas glicosiladas (genistina, daidzina y glicitina). Pero por su alta liposolubilidad y menor peso molecular las formas que se absorben son preferentemente las formas libres o agliconas (genisteína, daidzeína y gliciteína)<sup>35</sup>.

Respecto a la experiencia clínica con las isoflavonas de soja, son muchas las revisiones sistemáticas realizadas destacando la realizada por Taku *et al*<sup>36</sup> quienes observaron que los suplementos de isoflavonas de soja con más de 18,8 mg de genisteína en su composición eran dos veces más potentes en reducir la frecuencia de sofocos que aquellos suplementos con dosis de 15 mg. Las isoflavonas de soja redujeron la frecuencia de sofocos en un 20,6% y su severidad en un 26% respecto a placebo. El tiempo de tratamiento observado en la revisión comprendió un periodo entre las 6 y 12 semanas. Dicho efecto varió entre los estudios y se relacionó con la dosis de genisteína y con la duración del tratamiento.

### *Cimicifuga racemosa* (*Actaea racemosa*)

Planta herbácea originaria de América del Norte e introducida en Europa en 1950. En su composición química destacan lípidos, saponinas triterpénicas tetracíclicas derivadas del cicloartanol, isoflavonas y ácidos fenólicos<sup>37</sup>. Si bien existen estudios clínicos publicados que muestran una mejoría de la sintomatología menopáusica, su perfil de tolerabilidad ofrece dudas sobre su uso no existiendo estudios realizados más allá de 6 meses<sup>38</sup>. En esta línea, diversas autoridades sanitarias españolas y europeas han emitido notas informativas sobre la aparición de casos que la asociaban a fallo hepático o hepatitis autoinmune<sup>39</sup>.

## Salvia (*Salvia officinalis*)

Las hojas y las sumidades floridas contienen aceite esencial, triterpenos, diterpenos, flavonoides, ácidos fenólicos, taninos catéquicos y principios amargos. Con acción estrogénica, anti-séptica y antisudoral, el uso de la planta está indicado en casos de dispepsias, anorexia y sudoración asociada a la menopausia. Contraindicada durante el embarazo, la lactancia, en tumores mamaros estrógenodependientes e hiperfoliculinemia y en pacientes en tratamiento con THS<sup>1</sup>.

## Conclusión

La fitoterapia puede representar una alternativa natural para mitigar la sintomatología en la etapa previa a la menopausia. La asociación de los diferentes compuestos activos del lúpulo en un mismo extracto confiere una doble actividad con efectos beneficiosos frente a los cambios tanto emocionales como físicos de la mujer que se producen durante esta época.

## Bibliografía

1. López MT. El papel de las plantas medicinales en el tratamiento de la menopausia. *Offarm.* 2003;22(10):112-6.
2. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas.* 1996;23:129-32.
3. Navarro C. Definiciones. En: Navarro C. La menopausia y sus trastornos asociados. En: *INFITO.* 2004.
4. NIH State of the Science Panel. National institutes of Health State of the Science Conference Statement: Management of Menopause Related Symptoms. *Ann Intern Med.* 2005;142(12pt1):1003-13.
5. Gordino M. Consejo farmacéutico en menopausia. *Aula de la farmacia.* 2006;10:38-44.
6. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms—a systematic review. *Maturitas.* 2004;47:1-9.
7. Carretero Colomer M. El regreso de las plantas medicinales. *Hefame.* 1998; (febrero):75-80.
8. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
9. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362:419-27.
10. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2004;11:11-33.
11. Cos P, De Bruyne T, Apers S, Vanden Bergh D, Pieters L, Vlietinck AJ. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Med.* 2003;69:589-99.
12. Milligan S, Kalita J, Pocok V, Heyerick A, De Cooman L, Rong H, De Keukeleire D. Oestrogenic activity of the hop phyto-oestrogen, 8-prenylnaringenin. *Reprod.* 2002;123:235-42.
13. Gómez-Sala B, Díaz-Freitas B, Rodríguez Martínez MJ. Complementos alimenticios funcionales: péptidos antihipertensivos procedentes de la leche. *Farmac Comun.* 2011;3(3):112-8.
14. Neve RA (dir). *Hops.* London, New York. Chapman and Hall Publishing Co. 1991;201.
15. Murakami A, Darby P, Javornik B, Pais MSS, Seigner E, Lutz A, Svoboda P. Microsatellite DNA analysis of wild hops, *Humulus lupulus* L. *Genetic Resources and Crop Evolution.* 2006;53:1553-62.
16. Grieve M (dir). *A Modern Herbal*; Vol 1., New York: Dover Publications, Inc., 1971:1-358.
17. Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol.* 2008;116:383-96.
18. European Medicine Agency (EMA) [accedido 2011 Abril 11]. Disponible en: URL: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/humulus\_lupulus/flos/51361706en.pdf].
19. American Botanical Council. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds. *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs.* Newton, MA: *Integrative Medicine Communications*; 2000;297-303.
20. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP Monographs: "Lupuli flos". The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products, 2nd ed., New York: Thieme Verlag, 2003.
21. Eri S, Khoo BK, Lech J, Hartman TG. Direct thermal desorption-gas chromatography and gas chromatography-mass spectrometry profiling of hop (*Humulus lupulus* L.) essential oils in support of varietal characterization. *J Agr Food Chem.* 2000;48:1140-9.
22. Stevens JF, Taylor AW, Deinzer ML. Quantitative analysis of xanthohumol and related prenylflavonoids in hops and beer by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* 1999;832:97-107.
23. Possemiers S, Bolca S, Grootaert C, Heyerick A, Decroos K, Dhooge W, et al. The prenyl flavonoid isoxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.) is activated in the potent phytoestrogen 8-prenylnaringenin in vitro and in the human intestine. *J Nutr.* 2006;136(7):1862-7.
24. Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *JCEM.* 1999;83:2249-52.
25. Liu J, Burdette JE, Xu H, Gu C, Van Breemen RB, Bhat KP, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. *J Agric Food Chem.* 2001;19:2472-9.
26. Bowe, J, Feng LX, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, O'Byrne K. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J Endocrinol.* 2006;191:399-405.
27. Christofell J, Rimoldi G, Wuttke W. Effects of 8-prenylnaringenin on the hypothalamo-pituitary-uterine axis after 3-month treatment. *J Endocrinol.* 2006;188:397-405.
28. Humpel M, Isaksson P, Schaefer O, Kaufmann U, Ciana P, Maggi A, Schlenonung W.D. Tissue specificity of 8-prenylnaringenin: protection from ovariectomy induced bone loss with minimal trophic effects on the uterus. *The J Steroid Biochem.* 2005;97:299-305.
29. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas.* 2006;54:164-75.
30. Erkkola R, Vervarcke S, Vansteelandt S, Rompotti P, De Keukeleire D, Heyerick A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over pilot study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Phytomed.* 2010 May;17(6):389-96.
31. Nikolic D, Li Y, Chadwick LR, van Breemen RB. In vitro studies of intestinal permeability and hepatic and intestinal metabolism of 8-prenylnaringenin, a potent phytoestrogen from hops (*Humulus lupulus* L.). *Pharm Res.* 2006;23(5):864-72.

32. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties. *Phytomed*. 2006 January;13(1-2):119-31.
33. Aidelsburger P, Schauer S, Grabein K, Wasen J. Alternative methods for the treatment of postmenopausal troubles. *GMS Health Technol Assess*. 2012;8: Doc03. DOI: 10.3205/hta00010
34. Mollá J, Ferrer J, Allué J, Bachiller LI, Beltrán E, Cancelo MJ, et al. Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de las isoflavonas en el climaterio. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;51(3):146-61.
35. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con las consecuencias asociadas al consumo de isoflavonas. 2007.
36. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extract edorsynthesized soy bean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2012 Jul;19(7):776-90.
37. Struck D, Tegmeier M, Harnischfeger G. Flavones in extracts of *Cimicifuga racemosa*. *Planta Med*. 1997;63:289.
38. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;19;137(10):805-13.
39. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Nota informativa de la AEMPS sobre el extracto de la raíz de cimicifuga racemosa y lesiones hepáticas. Julio 2006 (Ref 2006/06). Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cimicifuga.htm>.