

MenoGuías AEEM

Productos naturales en la mujer madura

■ Edición

Fernando Losa
M.^a Concepción Navarro

■ Autoría de los textos

M.^a Concepción Navarro. Coordinación Grupo de Productos Naturales AEEM Universidad de Granada
Fernando Losa. Ginecólogo. Coordinación Grupo de Productos Naturales AEEM
Estanislao Beltrán. Universidad de Granada. Grupo de Productos Naturales AEEM
M.^a Teresa Ortega. Universidad Complutense de Madrid. Grupo de Productos Naturales AEEM
M.^a Emilia Carretero. Universidad Complutense de Madrid
Salvador Cañigüeral. Universidad de Barcelona Presidente SEFIT
Ignacio Bachiller. Sociedad Asturiana de Fitoterapia
Roser Vila. Universidad de Barcelona
M.^a José Alonso. Farmacéutica Comunitaria. Grupo de Productos Naturales AEEM
José Luis López-Larramendi. Farmacéutico experto en Fitoterapia
Josep Allué. Universidad Autónoma de Barcelona. Grupo de Productos Naturales AEEM
Miguel Martín. Médico de Atención Primaria.
M.^a Jesús Cornellana. Ginecóloga. Grupo de Productos Naturales AEEM

■ Revisión

Camil Castelo-Branco. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona
Nicolás Mendoza. Universidad de Granada. Presidente AEEM



SEFIT

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE FITOTERAPIA

Este documento debe ser citado como: Navarro M.^ªC, Losa F, Beltrán E, Ortega M.^ªT, Carretero M.^ªE, Cañigüeral S, Bachiller I, Vila R, Alonso M.^ªJ, López-Larramendi JL, Allué J, Martín M, Cornellana M.^ªJ, Mendoza N, Castelo-Branco, C. *Productos naturales en la mujer madura*, MenoGuía AEEM. Primera edición 2022.

© LOS AUTORES

© UNIVERSIDAD DE GRANADA

PRODUCTOS NATURALES EN LA MUJER MADURA

ISBN: 978-84-338-6991-3. Depósito legal: Gr. 645-2022

Edita: Editorial Universidad de Granada.

Campus Universitario de Cartuja. Granada.

Maquetación: Raquel L. Serrano / atticusediciones@gmail.com

Diseño de cubierta: Púlsar Soluciones Gráficas.

Imprime: Gráficas La Madraza. Albolote. Granada.

Printed in Spain

Impreso en España

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Índice

Introducción	7
Metodología	16
I. Opciones naturales en el tratamiento de la sintomatología vasomotora (SVM)	17
a. Isoflavonas de soja y trébol rojo.....	17
b. Cimicifuga.....	19
c. Lupulo	21
d. Polen.....	22
e. Otras plantas.....	23
II. Opciones naturales en trastorno del Deseo Sexual	25
III. Opciones naturales en el Síndrome metabólico	31
IV. Opciones naturales en alteraciones emocionales y del sueño	43
a. Ansiedad. Irritabilidad. Trastornos del sueño	43
b. Procesos depresivos	51
V. Productos naturales en el deterioro cognitivo	57
VI. Productos naturales en dermocosmética	63
VII. Opciones naturales en la artrosis y otros procesos osteoarticulares	68
VIII. Opciones naturales ante el cáncer	72
IX. Opciones naturales en el envejecimiento saludable	77
X. Sumario y recomendaciones	80
Referencias bibliográficas	85
Información a las pacientes	99

Introducción

Denominamos productos naturales a todas aquellas materias que tienen origen en un organismo vivo, ya sea vegetal, animal o microbiano. En el ámbito de la terapéutica han tenido y tienen todavía un papel muy relevante, ya directamente o como base para el desarrollo de nuevos fármacos. Así, de los 1461 nuevos fármacos desarrollados entre 1981 y 2014 (no incluimos aquí las 101 vacunas), un 17% están constituidos principalmente por proteínas o péptidos de más de 50 aminoácidos, obtenidos directamente de fuentes naturales o producidos biotecnológicamente, un 29% son completamente de síntesis (por obtención y diseño) y el 54% restante tienen directa o indirectamente un origen natural. En estos últimos se incluyen tanto los purificados directamente a partir de fuentes naturales como los obtenidos por semisíntesis a partir de precursores naturales y los sintéticos diseñados a partir de moléculas naturales. Entre las áreas con mayor número de novedades destacan: anticancerígenos, antibacterianos, antivirales antihiper-tensivos y antiinflamatorios¹.

No se van a tratar todos ellos en la presente menoguía, sino que se pretende restringir a aquellos agentes terapéuticos con un margen terapéutico relativamente amplio procedentes de plantas, generalmente de composición compleja que comúnmente se emplean en el ámbito de la Fitoterapia, así como algunos constituidos por microorganismos vivos que administrados a dosis adecuadas presentan un efecto beneficioso para la salud en las *afecciones más comunes en la mujer en la edad madura*, tales como la *sintomatología vasomotora*, *el deseo sexual hipoactivo*, *el síndrome metabólico*, *las alteraciones emocionales (ansiedad, insomnio, depresión)*, *deterioro cognitivo*, *afecciones de la piel propias de esta etapa vital*, *afecciones osteomusculares*, *efectos secundarios consecuentes a tratamientos quimio y radioterápicos en*

pacientes afectadas por procesos cancerosos, contemplándose asimismo las posibles opciones naturales en el envejecimiento saludable.

Como los productos fitoterápicos van a ser los que mayor notoriedad van a tener en esta obra, dedicaremos buena parte del presente capítulo a introducir aquellos conceptos básicos que nos permitan entenderlos y seleccionarlos para su recomendación o prescripción a la paciente.

El interés por los remedios naturales se ha incrementado mucho en las últimas décadas, como lo refleja que, entre 1970 y 2010, el porcentaje de población alemana que decía usarlos aumentó del 52% al 72%, según las encuestas realizadas por el *Intitut für Demoskopie Alesbach*².

Productos fitoterápicos:

- **Definiciones**

Definimos la Fitoterapia como la utilización de productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, para prevenir, aliviar o curar un estado patológico, o con el objetivo de mantener la salud¹.

La Fitoterapia utiliza productos fitoterápicos (los que administramos a la paciente), cuyo ingrediente activo es un preparado vegetal, producido a partir de una droga vegetal, obtenida de una planta medicinal (**Figura 1**). En la **Tabla 1** se encuentran las definiciones de estos conceptos, con algunos ejemplos. Un producto fitoterápico puede ser simple, es decir con un solo preparado vegetal como ingrediente activo, o estar constituido por la combinación de varios preparados vegetales. El producto fitoterápico puede llegar al mercado en diferentes formas de comercialización, principalmente como medicamento o como complemento alimenticio.

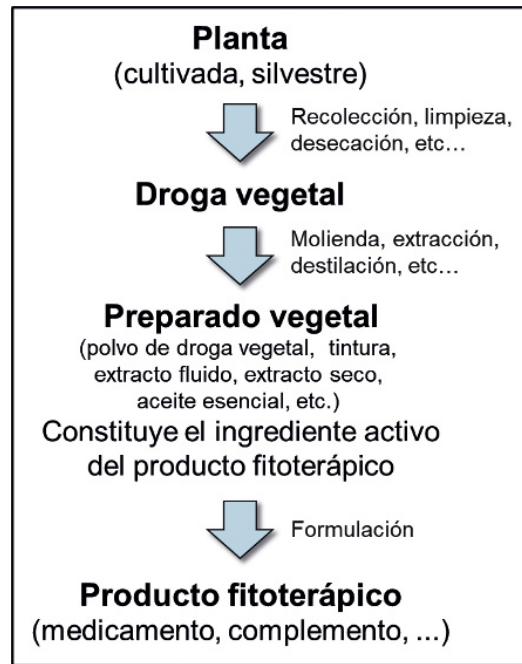


Figura 1. El proceso de la planta medicinal al producto fitoterápico. Modificado de Cañigueral et al, 2019.

- **Los extractos: tipos y características**

La eficacia del producto fitoterápico depende en buena parte de las características del preparado vegetal que contiene como ingrediente activo. Entre los preparados vegetales más frecuentes se encuentran las drogas vegetales cortadas (p. ej. en productos para tisana) o en polvo (p. ej. en cápsulas o comprimidos de droga vegetal), los extractos, que son preparados obtenidos por acción de disolventes, y los aceites esenciales (generalmente obtenidos por destilación). Los preparados vegetales son siempre complejos, constituidos por una mezcla de constituyentes químicos entre los que se encuentran los principios activos (**Tabla 1**).

Entre los preparados vegetales, merecen una atención especial los extractos, que la Farmacopea europea³ define como preparaciones de consistencia líquida (extractos fluidos y tinturas), semisólida (extractos blandos y oleorresinas obtenidas por extracción) o sólida (extractos secos), obtenidos a partir de drogas vegetales utilizando disolventes adecuados. En la **Tabla 2** se resumen las características de

los principales tipos de extractos, clasificados por consistencia y forma de obtención.

Un parámetro importante en la caracterización de los extractos es la relación droga-extracto (RDE), que es la relación entre la cantidad de droga vegetal empleada en la fabricación de un extracto y la cantidad de extracto obtenido. Se expresa mediante una relación 1:n o n:1, en la que n es un valor numérico igual o superior a 1. El valor que precede a los dos puntos (a veces expresado como intervalo) se refiere a la cantidad relativa de droga vegetal, mientras que el valor situado después de los dos puntos indica la cantidad relativa de extracto obtenido. Así, una relación 4-6:1 para un extracto seco, indica que por cada 4 a 6 Kg de droga vegetal de partida se obtiene 1 Kg de extracto seco⁴. A falta de otra información que permita ajustar la dosis de un preparado, la RDE se puede emplear para calcular las dosis que debe administrarse de un determinado extracto conociendo la dosis prescrita para la droga. Así, si para una droga vegetal la dosis es de 1 g, para su tintura con RDE 1:5 será de 5 g, mientras que para su extracto seco con RDE 4-6:1, la dosis será de 250-167 mg.

Tabla 1. Definiciones y ejemplos de planta medicinal, droga vegetal, preparado vegetal y producto fitoterápico.

Concepto	Definición	Ejemplo
Planta medicinal	Es cualquier planta que en uno o más de sus órganos contiene sustancias que pueden ser utilizadas con finalidad terapéutica o como precursores para la semisíntesis químico-farmacéutica ² .	Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i> L.)
Droga vegetal	Se consideran drogas vegetales las plantas o partes de plantas enteras, fragmentadas o partidas, sin procesar, generalmente desecadas, aunque también a veces en estado fresco. En esta definición, el término "planta" se usa en su sentido más amplio, que incluye también algas, hongos y líquenes. También se consideran drogas vegetales ciertos exudados que no han sido sometidos a un tratamiento específico ³ .	Raíz de valeriana Está constituida por las partes subterráneas desecadas, enteras o fragmentadas, de <i>Valeriana officinalis</i> L., incluyendo el rizoma rodeado de las raíces y los estolones.
Preparado vegetal (o preparaciones a base de droga vegetal)	Es un producto homogéneo que se obtiene sometiendo una droga vegetal a tratamientos como extracción, destilación, expresión, fraccionamiento, purificación, concentración o fermentación ³ . Se incluyen, por ejemplo, los extractos, los aceites esenciales, los zumos exprimidos, los exudados procesados y las drogas vegetales que han sido sometidas a una operación de reducción de tamaño para aplicaciones específicas, por ejemplo drogas vegetales cortadas para tisanas o pulverizadas para encapsulación.	- Extracto acuoso seco de valeriana - Extracto hidroalcohólico seco de valeriana - Tintura de valeriana - Polvo de raíz de valeriana Todos ellos se obtienen a partir de la raíz de valeriana y se pueden utilizar como ingrediente activo en un preparado fitoterápico.
Producto fitoterápico	Es aquel que se elabora a partir de drogas vegetales o sus derivados, listo para su administración, destinado a la utilización en pacientes o personas sanas con finalidad terapéutica, preventiva o para el mantenimiento de la salud ⁴ . Contiene uno o más preparados vegetales como ingrediente(s) activo(s) en la forma farmacéutica y dosificación adecuadas.	- Cápsulas de extracto acuoso seco de valeriana - Cápsulas de polvo de raíz de valeriana - Grageas de polvo de raíz de valeriana
Principios activos	Son los constituyentes químicos de la droga o el preparado vegetal responsables de su actividad terapéutica o que contribuyen a ella.	- Ácido valerénico - Ácido acetoxivalerénico - 2S(-)-Hesperidina - 6-Metil-apigenina - Glutamina

Tabla 2. Principales tipos de extractos clasificados por consistencia y forma de obtención.

Tipo de extracto	Consistencia	Obtención	Relación droga-extracto	Observaciones
Tintura	Líquida	Percolación o maceración con una mezcla de etanol y agua	1:5 o 1:10	
Extracto fluido	Líquida	Percolación o maceración con agua o mezcla de etanol y agua, y posterior evaporación parcial del disolvente	1:1	
Extracto blando	Semisólida	Percolación o maceración con agua o mezcla de etanol y agua, y posterior evaporación parcial del disolvente hasta consistencia semisólida	Variable	Residuo seco no inferior al 70% en masa
Extracto seco	Sólida	Concentración de extractos líquidos hasta eliminación del disolvente utilizado para su elaboración	Variable Con frecuencia se sitúa entre 2:1 y 7:1	Residuo seco no inferior al 95% en masa
Extracto seco refinado (o purificado)	Sólida	Extracto seco sometido a procesos de purificación para enriquecerlo en determinados constituyentes	Variable	Ejemplo: Extracto seco refinado de hoja de ginkgo

Atendiendo al tipo de constituyentes que se determinan y el margen de contenido aceptable, los extractos se clasifican, en el ámbito del medicamento, en tres tipos (**Tabla 3**): normalizados (o estandarizados), cuantificados y otros extractos. En estos momentos, de los 48 extractos descritos en la Farmacopea Europea, 19 son normalizados, 2 cuantificados y los 27 restantes se clasifican como otros extractos.

Con frecuencia, surgen dudas sobre las diferencias en el significado del término "estandarizado" o "normalizado" aplicado a extractos cuando estos se emplean en medicamentos respecto a cuando se emplean en complementos alimenticios. La razón de ello es la falta de uniformidad terminológica en los distintos ámbitos. La regulación de medicamentos es muy estricta y tiene perfectamente definido el concepto (**Tabla 3**), pero no es así en la regulación de complementos. Por ello, lo que quiere decir estandarizado en un complemento es básicamente lo que haya querido entender por estandarizado la empresa fabricante del producto. Normalmente, muchas empresas de complementos denominan estandarizado un producto cuando determinan el contenido de algún marcador de calidad (sea un marcador que se pueda considerar activo o un marcador puramente analítico). En muchos casos, estos extractos serían clasificados como otros extractos en el ámbito del medicamento.

- **Calidad, seguridad y eficacia**

A los productos fitoterápicos, les debemos exigir calidad, seguridad y eficacia en relación con el objetivo terapéutico. Para obtener calidad hay que fabricarla (mediante el uso de procesos de producción bien diseñados y validados en todas las etapas que llevan de la planta al producto final) y controlar que los preparados vegetales empleados y el producto final cumplan ciertas especificaciones de calidad. Éstas, están relacionadas con su identidad, su pureza (particularmente posibles contaminantes y adulteraciones) y el

contenido de activos o marcadores analíticos. También hay que comprobar la estabilidad, es decir, que los parámetros de calidad se mantienen a lo largo de la vida útil del producto. La reproducibilidad de la seguridad y la eficacia depende del cumplimiento, lote a lote, de las especificaciones de calidad^{2,5,6}.

Por lo que se refiere a la seguridad y eficacia, como con cualquier otro fármaco, éstas se demuestran mediante las correspondientes evidencias preclínicas y clínicas. La evidencia clínica puede provenir de ensayos clínicos y metaanálisis, de estudios observacionales controlados o no, o de informes sobre series de casos clínicos o notificación de un caso. Aunque toda evidencia tiene valor, el grado de evidencia obtenido es muy superior en los primeros que en los últimos y, en consecuencia, también será distinto el nivel de la indicación aceptable para cada grado^{2,5,7}.

Muchos de los preparados vegetales que se emplean en fitoterapia tienen una tradición de uso secular que ha puesto de manifiesto un bajo riesgo en muchos aspectos relacionados con la seguridad. Sin embargo, eso no permite descartar absolutamente la posible aparición de efectos adversos, contraindicaciones o interacciones con otros fármacos. Estas últimas, particularmente no son predecibles por el uso tradicional, ya que muchos de los fármacos con los que pueden interactuar son de aparición relativamente reciente. En una revisión de las monografías de ESCOP y EMA se observó que se detallan posibles interacciones en un 22% de las drogas y preparados vegetales allí descritos (166 en total)⁸. Una lista actualizada de las interacciones que aparecen en dichas monografías se encuentra en Fitoterapia.net⁹.

La cantidad de ensayos clínicos de productos de fitoterapia ha crecido mucho, especialmente en los últimos 20 años. Sin embargo, en las publicaciones de los mismos se observa, con una frecuencia mayor de la deseable, una deficiente descripción del preparado vegetal ensayado. Ello va en detrimento del valor del

Tabla 3. Tipos de extractos vegetales clasificados de acuerdo al tipo de constituyentes determinados en el ámbito del medicamento.

Tipo de extracto	Tipo de constituyente determinado	Margen de contenido aceptable en el extracto	Ejemplo
Extracto normalizado (o estandarizado)	Constituyentes con actividad terapéutica reconocida , que son sustancias o grupos de sustancias químicamente definidas que, generalmente, se acepta que contribuyen sustancialmente a la actividad terapéutica del extracto. Viene a decir que son los constituyentes a los cuales podemos atribuir la eficacia clínica del extracto. Por ejemplo, los heterósidos hidroxiantracénicos del extracto de cáscara sagrada	Se establece un valor nominal y el margen aceptado de variabilidad del contenido respecto al valor nominal es pequeño, normalmente $\pm 5\%$ o $\pm 10\%$.	Extracto seco estandarizado de castaño de indias.
Extracto cuantificado	Marcadores activos , que son sustancias o grupos de sustancias químicamente definidas que se acepta que contribuyen a la actividad terapéutica (es decir, al efecto clínico) del extracto, pero no hay suficiente evidencia de que sean los únicos responsables del efecto clínico del extracto.	Se establecen márgenes para cada marcador analítico, que pueden ser relativamente anchos y que para alguno de ellos pueden limitarse a un mínimo o a un máximo.	Extracto seco refinado y cuantificado de ginkgo Extracto seco cuantificado de hipérico
Otros extractos	Marcadores analíticos , que son sustancias que se emplean puramente con finalidad analítica en el control de calidad, independientemente de su posible contribución o no a la actividad terapéutica.	Normalmente se define solamente el valor mínimo aceptable	Extracto acuoso seco de valeriana

ensayo, ya que cualquier resultado va ligado a las características del preparado. Por ello, las normas CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) enfatizan, desde 2006, este aspecto cuando se trata del ensayo de productos fitoterápicos¹⁰.

- **Monografías sobre seguridad y eficacia**

Ante el gran volumen de información científica existente sobre la química, farmacología, toxicología y clínica de los preparados vegetales y su relevancia dispar en relación con la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de dichos preparados, resultan de gran utilidad los esfuerzos de compilar esa información de forma crítica, principalmente en forma de monografías. Entre estas destacan las elaboradas por ESCOP (*European Scientific Cooperative*

on Phytotherapy), el Comité de medicamentos a base de plantas (HMPC, *Committee on Herbal Medicinal Products*) de la EMA y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cabe mencionar también las de la Comisión E del Instituto Federal de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Alemania (BfArM, *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*), que fue la pionera en este tipo de análisis². Todas estas monografías constituyen un instrumento de gran utilidad en el diseño de productos fitoterápicos, así como en su evaluación por parte de las y los profesionales de la salud que vayan a prescribirlos o recomendarlos.

Las monografías de ESCOP están constituidas por una ficha clínica con los datos necesarios para el uso inmediato de los preparados vegetales de la droga vegetal objeto de

la monografía (indicaciones, posología, efectos secundarios, interacciones, contraindicaciones, precauciones, sobredosificación, etc.) seguida de los datos farmacológicos, tanto preclínicos como clínicos, de seguridad, eficacia y farmacocinética. Al final, figura la lista de referencias bibliográficas empleadas para su elaboración. ESCOP ha publicado más de 120 monografías, primero en papel (2013-2009) y, a partir de 2011, online ^{2,11}.

El Comité sobre medicamentos a base de plantas de la EMA desarrolla monografías consensuadas sobre drogas y preparados vegetales, que diferencian entre las indicaciones tradicionales y las basadas en uso médico bien establecido, especificando qué preparados pueden acogerse a una u otra. Hasta el momento se han publicado 166. En relación con la monografía, hay dos documentos adicionales: un informe con el resumen y evaluación de la información disponible (*Assessment report*) y uno con la lista de referencias bibliográficas empleadas (*List of references supporting the assessment*). Todos estos documentos se pueden consultar libremente en la página web de la EMA².

Finalmente, cabe destacar que la información clínica esencial aportada por las monografías de ESCOP y de la EMA, y ocasionalmente por las de la OMS o de la Comisión E, se puede consultar en español en el portal Fitoterapia.net¹².

- **Formas de comercialización**

Los productos fitoterápicos se comercializan principalmente como medicamentos a base de plantas (MBP), como medicamentos tradicionales a base de plantas (MTP) o como complementos alimenticios a base de plantas (CA). Adicionalmente, en pocos casos, se comercializan como productos sanitarios (PS), una categoría que nunca fue diseñada para albergar productos a base de plantas. En la **Tabla 4**, se resumen las características de estos cuatro tipos de productos en relación con aspectos como destinatarios y uso, nivel

de la evaluación precomercialización, requisitos de calidad, seguridad y eficacia y nivel de información al consumidor. Ante la situación expuesta en dicha tabla, si tuviéramos que establecer una prelación por el grado de confianza que genéricamente pueden merecer cada una de estas categorías sería la siguiente: MBP, TMP, PS, CA de un fabricante reconocido, CA de otros fabricantes. También cabe señalar que, en el análisis fino de productos concretos, el orden de las categorías TMP, PS, CA de un fabricante reconocido podría verse alterado y ser preferible el complemento alimenticio al PS o al MTP.

Probióticos

- **Definiciones**

Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran a las dosis adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped. Esta definición fue propuesta en 2001 por un grupo de personas expertas pertenecientes a la FAO/OMS²⁰ y cubre un amplio rango de microorganismos, así como de aplicaciones, tanto en humanos como en animales y puede englobar tanto el uso de probióticos en el ámbito de los alimentos como el de medicamentos²¹. En el ámbito del medicamento, se utiliza el término producto bioterapéutico vivo, que la Farmacopea Europea³ define como medicamentos que contienen microorganismos vivos (bacterias o levaduras) para uso humano, en diferentes formas farmacéuticas para administración oral o vaginal. El término probiótico no debe confundirse con otros relacionados, como prebióticos, postbióticos o simbióticos, cuyas definiciones se dan en la **Tabla 5**.

En un consenso elaborado en 2014²², un grupo experto de la *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* proponen que deben incluirse dentro del marco de la denominación de probióticos aquellas especies microbianas que han demostrado en estudios debidamente controlados que confieren

Tabla 4. Posibles formas de comercialización de productos fitoterápicos¹³⁻¹⁹

Características principales	Destinatarios y uso	Evaluación precomercialización	Calidad	Seguridad	Eficacia	Información al consumidor
Medicamentos a base de plantas	Personas tanto sanas como enfermas Uso terapéutico o preventivo	Exhaustiva Requiere la autorización por parte de alguna agencia de medicamentos, que evalúa calidad, seguridad y eficacia.	Impuesta por la regulación de medicamentos	Seguridad preclínica y clínica evaluada de acuerdo con la regulación de medicamentos	Requieren ensayos clínicos. Puede basarse en uso médico bien establecido o tratarse de un nuevo medicamento	Exhaustiva
Medicamentos tradicionales a base de plantas	Personas tanto sanas como enfermas Uso terapéutico o preventivo	Exhaustiva Requiere la autorización por parte de alguna agencia de medicamentos, que evalúa calidad, seguridad y eficacia.	Impuesta por la regulación de medicamentos	Evaluada mediante informe de experto y, en su caso, requerimiento de ensayos adicionales, de acuerdo con la regulación de medicamentos	No requieren ensayos clínicos, pero si demostración de uso farmacológico tradicional y plausibilidad en lo que se refiere a su actividad terapéutica	Exhaustiva
Complementos alimenticios	Personas sanas Uso nutricional o preventivo	Media (EFSA) Baja (Notificaciones a autoridades nacionales) Los notificados a autoridades nacionales no pueden llevar alegaciones de propiedades saludables. Bélgica, Francia e Italia han consensuado una lista de plantas aceptadas para su comercialización como complementos alimenticios (Lista BelFrit).	Debe cumplir la regulación de alimentos, pero muchos aspectos relevantes dependen sólo del fabricante	La EFSA propone una evaluación de los datos bibliográficos existentes y, si no son suficientes la generación de nuevos datos toxicológicos. Sin embargo, tras un importante trabajo de recopilación de datos, concluye la EFSA no emite opiniones concluyentes	Teóricamente deberían demostrar eficacia clínica ante la EFSA. Ante la incapacidad de la EFSA de evaluar el gran volumen de solicitudes recibidas, en la práctica se toleran declaraciones de propiedades saludables de la lista de preparados de plantas incluidas en el registro de la EFSA que están en espera de evaluación (<i>claims on hold</i>)	Limitada
Productos sanitarios	Personas tanto sanas como enfermas	Media Evaluación por parte de organismos notificados (empresas/instituciones independientes autorizadas a tal efecto).	En parte impuesta, el resto depende del fabricante	Se basa en datos clínicos.	Requieren evidencia clínica.	Media

beneficios para la salud, pero recomiendan dejar fuera del mismo los cultivos vivos tradicionalmente asociados con alimentos fermentados y para los cuales no hay evidencia de un beneficio para la salud.

Entre los probióticos se incluyen especies de los géneros *Akkermansia*, *Bacillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Saccharomyces* y *Streptococcus*^{25,26}.

Los probióticos pueden comercializarse principalmente como medicamentos o como complementos alimenticios.

- **Aplicaciones**

Entre las especies de probióticos más estudiadas destacan *Bifidobacterium adolescentis*, *B. animalis*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. Longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. fermentum*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. reuteri*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* y *L. salivarius*. Se considera probable que éstas brinden beneficios generales para la salud, como la normalización de la microbiota intestinal alterada, la regulación del tránsito intestinal, la exclusión competitiva de patógenos y la producción de ácidos grasos de cadena corta. Sin embargo, otros efectos demostrados para algunos probióticos son específicos de determinada especie (p. ej., síntesis de vitaminas y el refuerzo de

la barrera intestinal) o de determinada cepa. Entre estos últimos, que serían también dependientes de la dosis estarían los efectos neurológicos, inmunológicos y bioquímicos. Esto es especialmente importante ya que existe cierta confusión debido a que en algunos ámbitos se promueve erróneamente que un beneficio demostrado para una determinada cepa o especie se puede generalizar a cualquier probiótico²⁷.

Diversos estudios han reportado beneficios de probióticos en el tratamiento y la prevención de la diarrea aguda, la prevención de la diarrea asociada a antibióticos, el tratamiento de la encefalopatía hepática, el alivio sintomático del síndrome del intestino irritable, la prevención de la enterocolitis necrotizante en bebés prematuros, el tratamiento de la colitis ulcerosa, en la hipercolesterolemia. También se estudiado su potencial interés en diabetes, obesidad, infecciones urogenitales en mujeres o la prevención del cáncer colorectal, entre otras posibles aplicaciones²⁵⁻²⁷.

- **Calidad, seguridad y eficacia**

La administración de probióticos para conseguir un beneficio para la salud requiere administrar productos que proporcionen la cantidad adecuada de la especie o cepa adecuada, o la combinación de varias de ellas, y que la calidad de dicho producto esté

Tabla 5. Definiciones de términos relacionados con los probióticos^{3,20,23,24}

Probióticos	Microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped.
Productos bioterapéuticos vivos para uso humano	Medicamentos que contienen microorganismos vivos (bacterias o levaduras) para uso humano. Este término lo utiliza la Farmacopea Europea para los medicamentos de uso humano que contienen probióticos.
Prebióticos	Sustratos que son utilizados de forma selectiva por los microorganismos del huésped y le confiere un beneficio para la salud.
Postbióticos	Preparaciones de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere un beneficio para la salud del huésped. Se trata de células microbianas inactivadas deliberadamente, con o sin metabolitos o componentes celulares, que contribuyen a beneficios para la salud demostrados.
Simbióticos	Mezclas constituidas por microorganismos vivos y sustrato(s) utilizados selectivamente por los microorganismos del huésped, que confieren un beneficio para la salud del huésped. Por tanto se trata de mezclas de probióticos y prebióticos.

garantizada. Alimentos como el yogurt tienen una vida limitada y se conservan refrigerados, lo cual favorece la estabilidad de los probióticos. Sin embargo, en otro tipo de matrices como las que pueden encontrarse en complementos alimenticios y medicamentos, es necesario garantizar una vida útil de meses o años a temperatura y humedad ambiente, es decir, que los microorganismos sean viables en cantidad suficiente hasta la fecha de caducidad. Es necesario un complicado proceso de producción que, partiendo del microorganismo adecuadamente caracterizado a nivel de cepa, asegure un alto rendimiento y estabilidad, permita cumplir con requisitos tales como la ausencia de alérgenos específicos (lo que excluye ciertos ingredientes de los medios de cultivo), y asegure la reproducibilidad lote a lote, para mantener una calidad constante²⁸.

En el control de calidad debe realizarse la identificación del microorganismo, analizar la posible contaminación microbiana, determinar diversos parámetros físico-químicos, como humedad y pH, y determinar el número de microbios viables³. Algunos autores consideran importante conocer también el número de microorganismos muertos, especialmente para aquellas aplicaciones que es necesario administrar dosis elevadas²⁷.

Los dos factores claves en relación con la seguridad son el establecimiento del perfil d

los posibles efectos adversos y la calidad, que debe garantizar que el producto contiene la cepa de probiótico correcta y la ausencia de contaminantes. Los principales riesgos teóricos de los probióticos son la infección, los efectos nocivos de las toxinas producidas por las cepas probióticas o los contaminantes y los efectos inmunológicos. Aunque la mayor parte de ensayos clínicos de probióticos publicados no han reportado problemas de seguridad relevantes, se han descrito algunos pocos casos de efectos adversos graves²⁷.

La EFSA tiene una lista de microorganismos a los que les ha asignado la calificación QPS (*presunción cualificada de seguridad*), lo que significa que no considera necesario someterlos a una evaluación de seguridad completa²⁹. Esta lista se basa en que las cepas ya utilizadas anteriormente como ingredientes de alimentos/complementos alimenticios tienen un largo historial de uso en una población amplia sin que haya dado lugar a problemas de seguridad. Sin embargo, se trata de población sana, y la población diana de un medicamento puede tener un perfil distinto, por lo que se requiere una demostración de seguridad en dicha población²⁷.

La eficacia debe demostrarse en ensayos clínicos pertinentes y bien diseñados. Es lo que puede dar lugar a una alegación de salud o a una indicación terapéutica.

Metodología

Se ha procedido a la realización de una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos con el fin de identificar las publicaciones de mayor interés aparecidas hasta marzo de 2022. La estrategia de búsqueda incluyó las distintas afecciones descritas anteriormente (síntomatología vasomotora, deseo sexual hipoactivo, síndrome metabólico, ansiedad, insomnio, depresión, deterioro cognitivo, afecciones de la piel, afecciones osteomusculares, efectos secundarios consecuentes a tratamientos quimio y radioterápicos, envejecimiento saludable), combinadas con los productos naturales de posible interés en cada caso. Esta búsqueda se completó con

el acceso a monografías, informes, etc., de EMA y EFSA, prestando especial atención a los ECA (ensayos clínicos aleatorizados), con el fin de poder establecer la eficacia basada en la evidencia, posología, posibles reacciones adversas, contraindicaciones e interacciones de la totalidad de los productos naturales contemplados en esta menoguía.

Y todo ello con la finalidad de ofrecer a profesionales de la salud una información actualizada y útil sobre el empleo de los productos naturales en la mujer madura.

I. Opciones naturales en el tratamiento de la sintomatología vasomotora (SVM)

La menopausia es un proceso natural en la vida de la mujer, caracterizada por la privación estrogénica y en la que, sin lugar a dudas, los fármacos empleados como terapia hormonal de la menopausia (THM) han supuesto un gran avance. Sin embargo, uno de los principales problemas que se plantea con la THM es el cumplimiento del tratamiento por parte de la paciente, que por una u otra razón (falta de información, problemas de tolerancia, efectos colaterales, etc.) lo abandona prematuramente. En el momento actual nos encontramos con la posibilidad de emplear productos fitoterápicos como una alternativa a la THM.

a. Isoflavonas de soja y trébol rojo

El interés de las semillas de soja (*Glycine max*) en el tratamiento de la SVM viene dada por su contenido en isoflavonas (IF), integradas dentro del amplio grupo de los fitoestrógenos, compuestos de estructura no esteroídica, procedentes de distintas especies vegetales o de las conversiones metabólicas intestinales de sus precursores, dotados de actividad estrogénica derivada de su capacidad de interactuar con los receptores del 17- β -estradiol. Las isoflavonas, entre las que destacan la genisteína, daidzeína, biochanina A y formononetina, se encuentran habitualmente en el vegetal en forma glucosídica no activa. Tras su paso por el aparato digestivo, se produce una metabolización, con pérdida de la glucosa y liberación de la correspondiente genina activa (genisteína y daidzeína), o bien con pérdida de los grupos metoxilo, lo cual también da lugar a una forma isoflavónica activa.

El gran número de investigaciones epidemiológicas, experimentales y clínicas realizadas sobre las IF, en particular sobre la genisteína y la daidzeína, hablan a favor de su papel en el tratamiento de la sintomatología vasomotora (SVM). Igualmente, se han sometido a estudio extractos procedentes del trébol rojo (*Trifolium pratense*), cuya IF predominante es la daidzeína. En el **cuadro 1** se resumen los mecanismos implicados en la actuación de las isoflavonas.

En relación con su actuación sobre la SVM, diversos estudios clínicos muestran un efecto positivo de los preparados de soja sobre la frecuencia o la intensidad de los sofocos, muy probablemente relacionado con un efecto agonista estrogénico sobre el centro termorregulador hipotalámico. A este respecto, existen varios metaanálisis en los que se ha podido establecer la eficacia real de las isoflavonas de soja³¹⁻³⁵. En conjunto, las IF mostraron actividad significativa, pero discreta, frente a placebo, con ciertas divergencias que pueden ser atribuidas a las distintas dosis, pero, sobre todo, a la diferente composición de los preparados de IF administrados, ya que se trata de un grupo de compuestos con una estructura química común, pero con muy diverso grado de afinidad por los receptores estrogénicos, diferente potencia estrogénica relativa y distinta metabolización, de modo que la genisteína es la isoflavona con mayor afinidad por los receptores de estrógenos y la que mayor potencia estrogénica presenta, con notables diferencias respecto a las demás (cuadro 1); ello justifica el hecho de que en un importante estudio³⁶ en el que se incluyeron 11 ensayos clínicos bien diseñados en los que se utilizaron preparados de isoflavonas de soja bien caracterizados en

cuanto a su composición, se apreciara que la cantidad total de isoflavonas administrada en cada uno de ellos no guardaba relación con los resultados finales, sino que estaba relacionada con la cantidad de genisteína presente en los mismos, de tal forma que tan solo los ensayos en los que los preparados contenían 15 mg o más de dicha isoflavona resultaron significativos respecto al placebo, lo cual ha sido confirmado posteriormente en otros

ensayos aleatorizados en los que se han utilizando extractos de soja o genisteína pura, con dosis entre 50 y 90 mg de genisteína al día. A modo de conclusión cabría decir que las isoflavonas, especialmente la genisteína, dan lugar a una mejoría parcial de la SVM en un porcentaje apreciable de mujeres, con una eficacia inferior a la de la THS. Este efecto parece ser más importante cuanto mayor es el número de sofocos.

Cuadro 1. Acciones de las isoflavonas³⁰

1. Dependientes de los receptores estrogénicos

Unión a los receptores estrogénicos
 Menor afinidad que el 17β-estradiol
 Complejo ligando-receptor equivalente funcionalmente al que forma el 17β-estradiol
 Mayor afinidad (30 veces) hacia receptores estrogénicos β que hacia los α
 Actividad transcripcional 1000 veces superior sobre los β que sobre los α
 Menor actividad transcripcional que el 17β-estradiol
 Se comportan como SERMs (moduladores selectivos de la actividad estrogénica)
 Sus acciones se efectúan básicamente en los órganos y tejidos donde predominan los receptores β:
 . Sistema nervioso central, hueso y pared vascular
 No actuarían en los órganos y tejidos con expresión preferencial de receptores α:
 . Mama y endometrio.

2. Mecanismos independientes de los receptores estrogénicos

a. Inhibición enzimática

Inhibición de las tirosincinasas
 ↓ expresión oncogenes c-fos y c-jun
 Modulación de factores de crecimiento y sus receptores (TNF, EGF, PDGF, ILGF, TGF, etc.)
 ↓ contractilidad vascular en respuesta a un amplio rango de agentes contracturantes
 ↓ resistencias vasculares
 ↓ reversible del incremento de Ca²⁺ intracelular
 Actuación en los procesos de agregación plaquetaria y en el metabolismo osteoclástico
 ↓ aromatasa, enzima implicada en la formación del 17-β estradiol
 ↓ familias enzimáticas de las 17-β esteroide dehidrogenasas, y las sulfotransferasas, implicadas asimismo en el metabolismo de los estrógenos
 ↓ 5-α reductasa, enzima convertidora de la testosterona en dihidrotestosterona
 ↓ enzimas relacionados con los procesos inflamatorios, ciclooxigenasa y lipooxigenasa

b. Actuación sobre globulinas transportadoras

Modulan la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG), estimulando su síntesis por parte de los hepatocitos, lo cual disminuye los niveles de 17β-estradiol libre circulante

c. Actividad antioxidante

Capacidad de captación de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno
 Aumento de las defensas antioxidantes
 La mayor actividad antioxidante corresponde a la genisteína, seguida del equol, metabolito de la daidzeína

d. Otras acciones

↓ unión tromboxano A2 a su receptor plaquetario, con reducción de los procesos de agregación plaquetaria
 ↑ relajación del músculo liso vascular
 Bloqueo de los canales de Ca⁺⁺
 Modulación de la producción de NO tanto por la NOS inducible como por la NOS constitutiva
 ↓receptor de la angiotensina II
 Descenso de la producción del péptido vasoconstrictor endotelina-1
 ↓ proliferación y migración de las células del músculo liso vascular

Las isoflavonas han demostrado tener una acción sobre otros síntomas asociados a la menopausia.

- Mejora de la atrofia vaginal (uso tópico de preparados con genisteína).
- Insomnio
- Salud ósea: ↑DMO en columna lumbar; relación inversa entre cantidad de IF ingeridas y riesgo de fractura; estos efectos deben ser considerados tan solo como preventivos³⁷⁻³⁹
- Salud cardiovascular: ligera mejora del perfil lipídico; acción vasodilatadora; mejoría de la reactividad vascular; acción antioxidante; ausencia de efectos procoagulantes; no modificación de la PA o reducción de la PAD⁴⁰.
- Metabolismo glucídico, con actuación sobre los niveles de glucemia HOMA-IR⁴¹
- Función cognitiva: mejora en memoria, flexibilidad mental, planificación, atención sostenida y estado de ánimo⁴²
- Las dosis recomendadas son 35-80 mg al día de isoflavonas, de las cuales al menos 15 mg deben corresponder a genisteína. De acuerdo con los estudios de biodisponibilidad, es recomendable dividir esta dosis en dos tomas (mañana y noche), con el fin de conseguir las concentraciones plasmáticas adecuadas.

En lo relativo a su seguridad, hasta la fecha no se tiene noticia de efectos adversos significativos. No se recomienda su consumo con alcohol, debido a que las isoflavonas podrían potenciar los efectos tóxicos de este por su efecto inhibitorio de la enzima aldehído deshidrogenasa. Igualmente, hay que tener en cuenta la interferencia de las isoflavonas con la peroxidasa tiroidea, en pacientes afectadas de hipotiroidismo o con una alimentación deficitaria en yodo. En mujeres que padezcan o hayan padecido cáncer de mama, el uso de las isoflavonas debe realizarse bajo estricto control médico. El uso de preparados de soja

en pacientes tratadas con tamoxifeno o raloxifeno puede disminuir el efecto terapéutico de estos fármacos.

b. Cimicífuga (*Cimicifuga racemosa* = *Actaea racemosa*)

Según la Farmacopea Europea, la droga se encuentra constituida por la raíz y el rizoma desecado, entero o fragmentado, de *Cimicifuga racemosa* (CR), con un contenido mínimo del 1% de glucósidos triterpénicos. La cimicífuga es una especie originaria de América del Norte, usada desde antiguo en medicina tradicional por los pueblos amerindios para una amplia variedad de indicaciones, tales como malaria, reumatismo y distintas afecciones ginecológicas.

Los principales componentes (acteína, 27-deoxiacetina y sus derivados glucosilados, cimicifugósido, cimicifugósidos, etc.) pertenecen a la categoría de las saponinas triterpénicas tetracíclicas. Contiene asimismo diversos derivados del ácido hidroxicinámico: ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido fukinólico, ácidos cimicifúgicos A, B, E y F, y pequeñas cantidades de N-metilserotonina.

La actuación de CR sobre la SVM no se debe a su actividad sobre receptores estrogénicos como en un inicio se pensaba, sino a su capacidad de unión y modulación *con los* receptores de neurotransmisores clave del sistema nervioso central (SNC) que intervienen en la termorregulación, estado anímico y el sueño (serotonina, dopamina, ácido γ -aminobutírico, opioides...). Este mecanismo de acción explica los efectos beneficiosos producidos sobre la SVM y el hecho de que no interaccione con tejidos hormono-dependientes. Se ha demostrado que no induce cambios sobre la densidad del tejido mamario, espesor endometrial, ni ocasiona alteraciones en la citología vaginal.

Los estudios disponibles a día de hoy, demuestran de forma consistente la eficacia del extracto isopropanólico de cimicífuga (iCR) para tratar la SVM (sofocos, sudoraciones

nocturnas...) en mujeres con menopausia natural (tabla 6); son superiores al placebo y con eficacia similar a la de bajas dosis de estrógenos transdérmicos o tibolona^{43,44}.

La combinación de iCR con un extracto de hipérico ha mostrado ser eficaz en las pacientes tratadas con la misma, tanto en la SVM, como en el estado depresivo de las pacientes⁴⁹.

En aquellas mujeres con antecedente de neoplasia de mama que se encuentran bajo terapia hormonal con fármacos anti-estrogénicos como el tamoxifeno o raloxifeno, el iCR ha demostrado una reducción en la frecuencia e intensidad de los sofocos (50% y 20% respectivamente) y en la sudoración (80%), así como reducción en problemas para conciliar el sueño, ansiedad y fatiga⁵⁰⁻⁵² (tabla 7).

Asimismo, el uso de iCR parece que disminuye la sintomatología vasomotora en mujeres con antecedente de cáncer de mama y que están en tratamiento con análogos de la GnRH⁵⁴.

Aparte de su efecto positivo sobre la SVM, calidad del sueño y estado anímico, el iCR mejora los síntomas relacionados con la atrofia vaginal al compararlo con placebo y tibolona^{55, 56}. Esta mejoría podría atribuirse a sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Por otro lado, en modelos animales de ratas ooforectomizadas, el iCR demostró aumentar la densidad y calidad ósea, ejerciendo un efecto protector contra la pérdida de masa ósea y aumento en la densidad del hueso trabecular⁵⁴. No hay evidencia científica que sugiera alguna acción de la CR sobre el endometrio, la función cognitiva o la piel. El uso de CR no induce cambios con significación clínica en el perfil lipídico, y no se ha hallado un aumento de efectos cardiovasculares adversos.

La EMA considera como uso bien establecido para los extractos secos de rizoma de cimicifuga, el alivio de los trastornos neurovegetativos menores asociados a la menopausia, como los bochornos y la sudoración⁵⁷,

Tabla 6. Estudios aleatorizados doble ciego que comparan el uso de iCR vs placebo en mujeres con menopausia natural⁴⁵.

Estudio	Población. Grupos	Dosis y tiempo de administración	Mejoría estadísticamente significativa en las escalas:
Stoll, 1987 ⁴⁶	30 iCR vs 20 placebo	8mg durante 3 meses	KMI , HAM-A
Osmer, 2005 ⁴⁷	131 iCR vs 151 placebo	40mg durante 3 meses	MRS
Jiang, 2015 ⁴⁸	24 iCR vs 24 placebo	40mg durante 6 meses	Menopause-specific Quality of Life questionnaire.
Uebelhack, 2006 ⁴⁹	151 iCR+HP vs 150 placebo	2 meses 128mg + 2 meses 64mg	MSR, HAM-D

Tabla 6. KMI: índice de Kupperman; HAM-A: escala de Hamilton para la ansiedad; HAM-D: Escala de Hamilton para la depresión; HP: *Hypericum perforatum*

Tabla 7. Estudios en pacientes con cáncer de mama y sintomatología climatérica debido a hormonoterapia.

Primer autor, año de publicación	Tipo de estudio	Hormonoterapia en la paciente con cáncer de mama	Población. Duración tratamiento.	Resultados
Jacobson, 2001 ⁵⁰	Aleatorizado, doble ciego	Tamoxifeno	Grupo1: Placebo Grupo 2: iCR 2 meses	Pacientes tratadas con iCR: menor sudoración (p = 0.004)
Wang, 2019 ⁵³	Aleatorizado	Análogos de la GnRH	Grupo 1: Placebo Grupo 2: iCR 3 meses	Disminución significativa en la escala KMI (p < 0.01)
Rostock, 2011 ⁵²	Prospectivo observacional	Tamoxifeno	iCR 6 meses	Disminución significativa en MRS II (p < 0.01)

Tabla 7. MRS: escala de sintomatología menopáusica

mientras que la ESCOP amplía las indicaciones anteriores e incluye los trastornos del sueño y la irritabilidad. La EMA, recomienda la administración de 2,8 mg, 2 veces al día, de extracto seco (5-10:1, etanol 58%), o 5 mg, 1 vez al día, de extracto seco (6-11:1, propan-2-ol 40%). Las dosis recomendadas por la ESCOP son de 40-140 mg al día, por vía oral, de extracto alcohólico normalizado (isopropanólico 40% o etanólico 40-60%), o preparaciones equivalentes repartidas en dos tomas.

En cuanto a su seguridad, los preparados de cimicífuga presentan una buena tolerabilidad, sin aparición de reacciones adversas en el 93% de los casos. Puede potenciar la acción de los antihipertensores, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con terapia antihipertensiva. Ocasionalmente, al principio del tratamiento, pueden aparecer trastornos gastrointestinales de carácter leve (gastralgia, gastritis, dispepsia, náuseas, vómitos). A pesar de que no existe una relación causa-efecto entre el consumo de preparados de cimicífuga y la aparición de afecciones hepáticas, no se recomienda su administración a pacientes con la función hepática alterada. En mujeres afectadas de cáncer de mama con SVM, un estudio retrospectivo de cohortes sobre mujeres con cáncer de mama demostró una reducción significativa (25%) del riesgo de recidivas y un aumento del tiempo libre de recurrencias de 4,5 años en las pacientes que tomaron iCR respecto al grupo control⁵⁶. Asimismo, tanto sobre células de cáncer de mama MCF-7 (RE+) como MDA-MB-453 (RE-, Her 2+), tratadas con extracto de CR se observa una neta acción antiproliferativa y un aumento de la apoptosis *in vitro*^{46,47}. En cuanto a las posibles interacciones con los fármacos anticancerosos empleados en las pacientes con cáncer de mama, se sabe que los extractos de cimicífuga disminuyen el efecto del cisplatino, favorecen la actuación de docetaxel, doxorubicina y tamoxifeno y no interfieren con los inhibidores de la aromatasa.

c. Lúpulo (*Humulus lupulus*)

El lúpulo y su flor contienen compuestos químicos característicos como resinas, aceites esenciales y prenilflavonoides, a los que debe sus propiedades, siendo mayoritarios el xanthohumol (XN) ($\leq 80\%$) y el desmetilxanthohumol (DXN). La isomerización de XN forma isoxanthohumol (IXN), mientras que el DXN da lugar a una mezcla de 8-prenilnaringenina (8PN) y 6-prenilnaringenina (6PN). La 8PN se origina a partir del IXN y del DXN, mediante isomerización intestinal; en el caso del IXN, en un 1/3 de las mujeres, su paso a 8PN puede ser modulado por la microbiota intestinal, dando lugar a mayores tasas de 8PN.

La 8PN es la que tiene mayor poder estrogénico con unión tanto a receptores ER α como ER β , si bien posee el doble de afinidad hacia los ER α que hacia los ER β , promoviendo activación transcripcional en ER α con una potencia estrogénica 70-100 veces inferior al E₂ y 20.000 veces menor sobre proliferación celular de tejidos reproductivos que el E₂, por lo que se considera al 8PN como un agonista parcial de ER α .

En estudios de doce semanas de duración, realizados en mujeres en menopausia, se observó una buena eficacia en la reducción del número de sofocos (40-70%), a la mitad del periodo de tratamiento, así como una importante mejoría general de sintomatología menopáusica en los tres dominios: somáticos, psicológicos y urogenitales (ansiedad, depresión, insomnio, fatiga, sudoración nocturna, interés sexual), incluyendo la reducción de los síntomas en la menopausia temprana⁵⁸. Además de su actuación sobre la sintomatología vasomotora (SVM), la 8PN actúa sobre la vascularización y crecimiento del epitelio. Sobre el perfil lipídico, da lugar a un incremento de los niveles de HDL-colesterol, sin cambios en el Ctotal (colesterol total), LDL-colesterol y triglicéridos; sólo la dosis más alta de 8PN origina estimulación de gonadotropinas, comparable a E₂. Activa la vía AMPK, siendo

en parte responsable de efectos antiobesidad y antiglicémicos⁵⁹. Se ha observado asimismo una reducción del espesor de la íntima endotelial de la arteria carótida y una inhibición del crecimiento de placas de aterosclerosis y, sobre el hueso, la reducción de la excreción urinaria de hidroxiprolina, marcador de la degradación de matriz ósea; el 8PN posee también un efecto favorecedor de masa ósea por estimulación de osteoblastos e inhibición de la resorción ósea de los osteoclastos mediante actuación sobre ER α .

La dosis diaria recomendable de 8PN para garantizar el efecto terapéutico sobre la SVM es de 100 μ g, dato avalado por la EMA. Tiene buena tolerancia y no se han reportado efectos adversos ni abandonos. Se recomienda utilizar extractos con baja concentración de IXN, ya que este compuesto es capaz biotransformarse por la microbiota intestinal en 8PN, tras lo cual puede absorberse y adicionarse a la dosis terapéutica ingerida.

En cuanto a su seguridad, en ensayos de toxicidad subaguda y crónica no se ha detectado ningún signo de toxicidad a las dosis recomendadas de 100 μ g/día con extracto de lúpulo estandarizado en 8PN, durante un período de 12 semanas. No origina estímulo proliferativo sobre tejido mamario endometrial ni de útero a dosis 100 veces superiores a la terapéutica. La capacidad estimuladora sobre estos órganos es muy inferior al E₂.

La 8PN modula la ruta metabólica de conversión de E₂ en metabolitos no promotores de cáncer (desintoxicación por 2-hidroxilación) e inhibe biotransformaciones malignas, siendo capaz de inhibir potenciales metástasis de la mama. Además es un inhibidor de la aromatasa⁶⁰⁻⁶².

d. Extracto citoplasmático de polen

Los pólenes de distintas especies se han empleado tradicionalmente como vigorizantes, estimulantes del sistema inmunitario,

en el tratamiento del síndrome premenstrual y para el alivio de la reacción vasomotora. Sin embargo, con una frecuencia superior a lo deseable, se observaba la aparición de reacciones alérgicas debidas a que la exina, cubierta más externa que protege el contenido del grano de polen, dotada de una alta resistencia debido a la elevada exposición de este al medio, contiene los alérgenos causantes de las alergias al polen.

En los años 80 del pasado siglo se puso a punto la metodología para obtener extractos citoplasmáticos del polen con eliminación de la exina (cubierta más externa que contiene los alérgenos causantes de las alergias al polen), así como extractos citoplasmáticos de los pistilos de distintas especies. De este modo se obtuvieron los extractos citoplasmáticos de *Secale cereale*, *Dactylis glomerata*, *Pinus silvestris* y *Zea mays*, los cuales, junto al extracto de los pistilos de *Z. mays*, fueron denominados PI-82®; los procedentes de *Secale cereale*, *Zea mays* y *Pinus silvestris* fueron registrados como GCFem®. La suma de ambos productos (PEP®), carente de potencial alérgico, se estandariza en función de su contenido en aminoácidos y es sometida a una serie de pruebas que garantizan tanto su identidad como su pureza microbiológica, los niveles de pesticidas y metales pesados, etc. Este conjunto de extractos citoplasmáticos de polen y pistilos se caracteriza por la presencia de proteínas de alto valor biológico, cofactores enzimáticos, vitaminas del grupo B, antioxidantes (selenio, superóxido dismutasa), ácidos grasos poliinsaturados, metilserotonina y triptófano.

Los extractos citoplasmáticos de polen presentan un efecto inhibitorio de la recaptación de serotonina. Estos extractos carecen de actividad estrogénica y no favorecen la proliferación celular, dato importante desde el punto de vista de seguridad, ya que, como es sabido, los estrógenos pueden disparar un efecto proliferativo de las células cancerosas mamarias vía PGRMC1 (componente del receptor de membrana de la progesterona). No

ocasiona cambios en los niveles de estradiol, FSH (hormona folículo estimulante), testosterona ni globulina transportadora de hormonas sexuales.

Los extractos citoplasmáticos normalizados de polen han demostrado su eficacia en pacientes en etapa menopáusica en distintos ensayos clínicos⁶³⁻⁶⁷, en los que se ha observado una mejora tanto en la reacción vasomotora como en otros parámetros, tales como sensación de mareo, insomnio, decaimiento o cansancio, que condicionan la calidad de vida en las mujeres con sintomatología menopáusica.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en los ECA, los extractos citoplasmáticos de polen normalizados en cuanto a su contenido en aminoácidos, se pueden recomendar para el tratamiento de la sintomatología vasomotora. De acuerdo con los datos procedentes de los ensayos clínicos, se aconseja la administración diaria de preparados que contengan 120 mg de PI82® y 40 mg de GCFem®.

En cuanto a seguridad, ocasionalmente pueden aparecer molestias gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) o irritación de garganta. No actúa sobre el CYP_{2D6}, por lo cual no interfiere en el metabolismo del tamoxifeno.

e. Otras plantas

- Salvia (*Salvia officinalis*)

Las hojas de *S. officinalis* se han empleado tradicionalmente como antidiaforéticas en el tratamiento de las sudoraciones, siendo reconocidas en la actualidad por la EMA con esta indicación dentro de la categoría de medicamento tradicional a base de plantas. Entre sus principales componentes se encuentran, además del aceite esencial, diversos polifenoles, entre los que destacan la rutina, naringenina, quercetina y distintos glucósidos de la luteolina, así como el ácido ferúlico.

La salvia puede ser considerada como un fitoestrógeno, ya que en ratas ovariectomizadas tanto el extracto etanólico de salvia como

el ácido ferúlico dieron lugar a un incremento de receptores α estrogénicos en las células estromáticas del útero y en el miometrio⁶⁸. Por otra parte, en un ensayo in vitro realizado con un extracto hidroalcohólico libre de tuyona de hojas de *Salvia officinalis* recién recolectadas (A.Vogel Menosan®) se observó una fuerte afinidad de unión con el receptor adrenérgico α 2A, los receptores μ -opioides, los receptores muscarínicos M3 y los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, con valores de IC₅₀ de 15 μ g/ml, 20 μ g/ml, 25 μ g/ml y 19 μ g/ml, respectivamente. Se encontró una interferencia moderada con los receptores 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} y el transportador de serotonina humano, lo cual sugiere que, además del efecto estrogénico, la salvia da lugar a la modulación de distintos neuroreceptores y de los transportadores de 5HT como modo de acción del extracto alcohólico de *S. officinalis*, con la consiguiente actuación sobre centro el termorregulador hipotalámico y posiblemente también sobre el deterioro mental durante la menopausia.

En cuanto a su actuación sobre la SVM, los resultados obtenidos en un ECA, realizado con un extracto obtenido a partir de hojas frescas de *S. officinalis*, del que se eliminó la tuyona, muestran una disminución significativa del MRS y del HFS (Hot Flush Severity), en comparación con el grupo placebo. Este ensayo puso asimismo de manifiesto la actuación positiva de este extracto de salvia sobre el estrés y la calidad del sueño⁶⁹.

- Hipérico (*Hypericum perforatum*)

El hipérico o hierba de San Juan, cuya principal indicación es el tratamiento de los procesos depresivos leves o moderados, ha sido sometida a ECA en pacientes con sintomatología menopáusica disfórica. Así, se ha constatado en un ECA, con un valor de n=80, que la administración de 270-330 mg de un extracto normalizado de hipérico 3 veces al día durante 2 meses, da lugar a una disminución significativa de la frecuencia y la intensidad de los bochornos, así como del índice

de Kupperman ($p < 0,001$) en comparación con el grupo placebo. Asimismo, de acuerdo con la HAM-D, la intensidad de la depresión disminuyó significativamente en el grupo de *H. perforatum* en comparación con el grupo control ($p < 0,001$), de forma que al final del estudio, el 80% de las mujeres del grupo tratado con hipérico no presentaron sintomatología depresiva, frente al 5,7% del grupo que recibió placebo⁷⁰. Estos resultados apuntan hacia que el tratamiento con *Hypericum perforatum* es una forma eficaz de reducir los sofocos, los síntomas menopáusicos y la depresión en mujeres en etapa menopáusica. Las precauciones que deben tenerse en cuenta en el tratamiento con hipérico de la sintomatología menopáusica disfórica, son las mismas que cuando se emplea en pacientes con depresión (Ver apartado IV).

- Sauzgatillo (*Vitex agnus-castus*)

El sauzgatillo es una planta medicinal empleada fundamentalmente en el tratamiento del síndrome premenstrual, si bien se dispone de distintos ECA en los que se ha estudiado su posible efecto positivo sobre la sintomatología vasomotora en la etapa menopáusica. Así, en un ECA en el que se evaluó el posible efecto de un extracto de sauzgatillo sobre dicha sintomatología, se observó que en el grupo de mujeres tratadas con vitex, las puntuaciones totales de menopausia, ansiedad y disfunción vasomotora disminuyeron significativamente tras la intervención⁷¹. Se propone que en su efecto positivo sobre la SVM estaría implicada su actuación sobre la LH (hormona luteinizante).

- Se dispone de distintas plantas medicinales (soja, cimicífuga, lúpulo, salvia, hipérico y sauzgatillo) y sus correspondientes componentes activos, junto con el extracto citoplasmático de polen, para los que se ha evidenciado su actuación positiva en la SVM.
- Actúan a distintos niveles:
 - Soja → principalmente sobre receptores β estrogénicos
 - Lúpulo y salvia → sobre receptores estrogénicos α y β
 - Cimicífuga → sobre distintos neurotransmisores implicados en la reacción vasomotora
 - Ext^o citoplasmático de polen → sobre recaptación de la serotonina
 - Hipérico → sobre distintos neurotransmisores
 - Sauzgatillo → sobre la hormona luteinizante
- Se trata de productos naturales caracterizados, en términos generales, de un alto grado de seguridad, que permiten ampliar la oferta del tratamiento a seguir a las mujeres en etapa menopáusica o perimenopáusica

II. Deseo sexual hipoactivo

Trastornos

La sexualidad en el ser humano se encuentra influenciada por una interacción multifactorial de factores: biológicos, psicológicos, sociales, económicos, políticos, culturales, éticos, legales, históricos, religiosos y espirituales.

El deseo sexual puede ser origen de la felicidad o desgracia del ser humano. Tanto es así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud sexual como *"la integración de los aspectos somáticos, emocionales, intelectuales y sociales del ser humano sexual, en formas que sean enriquecedoras y realcen la personalidad, la comunicación y el amor"*, considerando que la salud sexual no es simplemente la ausencia de enfermedad, alteración o disfunción y que se trata de un aspecto central del bienestar humano al que aporta una importante serie de beneficios, tales como la vinculación al futuro a través de la procreación, sensación de conexión con los demás, potenciación de los sentimientos de autoestima y autovaloración, mediación del placer y de la liberación física, es un medio de comunicación amable, contribuye a la propia identidad, mejora la calidad de vida y la duración de la misma.

Un número no despreciable de individuos se encuentra afectado, en mayor o menor medida, por la alteración de su salud sexual, lo cual puede incidir negativamente en su calidad de vida. La disfunción sexual femenina es toda aquella alteración durante cualquiera de las fases de la respuesta sexual: deseo, excitación, orgasmo o resolución. Influye significativamente en la calidad de vida y en las relaciones interpersonales⁷². Siendo las causas complejas, involucrando diversos factores físicos (enfermedades, uso de medicamentos,

dolor), psicológicos (estrés, depresión, ansiedad, preocupaciones), vinculares (malas relaciones, discusiones, fase de cortejo pobre, falta de comunicación, infidelidades) y sociales. Existen enfermedades muy relacionadas con las disfunciones sexuales, como la depresión, la diabetes o la obesidad. Los aspectos endocrinos desempeñan un importante papel en la función sexual femenina, de forma que en caso de presencia de disfunciones es conveniente evaluar una posible causa hormonal, al menos como cofactor etiológico del problema⁷³.

En la actualidad, si bien se dispone de medicamentos que han mostrado ser eficaces sobre todo en el tratamiento de la disfunción sexual masculina, prosiguen las investigaciones destinadas a la obtención de remedios eficaces y exentos de efectos secundarios que puedan ayudar a la resolución de la disfunción sexual tanto femenina como masculina.

Al considerar la disfunción sexual femenina, las evidencias sugieren que tanto los andrógenos como los estrógenos desempeñan un importante papel en diferentes tejidos y en la modulación de la respuesta sexual en la mujer, expresándose en distintas áreas cerebrales (amígdala, núcleo basal del estriado terminal, área media preóptica) e influenciando la motivación sexual. Se conocen determinados aspectos de la función y de la satisfacción sexual, como el grado de lubricación y de la elasticidad vaginal, sensibilidad de la vulva a la estimulación, muy vinculados con el estado estrogénico, además de desempeñar una función vasodilatadora por la regulación de la enzima óxido nítrico-sintasa (NOS), esencial para una buena circulación en la zona pélvica (clítoris, uretra y vagina), así como para una adecuada función sexual. La disminución de los niveles estrogénicos da lugar, en un

número significativo de mujeres, a la disminución del deseo y de la respuesta sexual y la aparición de dispareunia.

La influencia sobre la función sexual femenina de la testosterona es importante, sobre todo en lo relativo a la estimulación del interés sexual y al mantenimiento del deseo. Los andrógenos desempeñan un papel clave no solo en la función cerebral y la sexualidad sino también en la salud psicológica y el rendimiento cognitivo. Los niveles bajos de testosterona, además de ocasionar el descenso de la libido, pueden dar lugar a fatiga persistente, falta de energía y disminución de la sensación de bienestar. Por tanto, teniendo en cuenta la influencia que ejercen los factores hormonales y la adecuada vasodilatación de la zona pelviana en la salud sexual femenina, el tratamiento farmacológico de la disfunción sexual en la mujer estaría orientado hacia preparados que actuasen bien restituyendo los valores hormonales, bien favoreciendo la vasodilatación en la zona pélvica⁷⁴.

Plantas medicinales de interés en el tratamiento de la disfunción sexual femenina

Los productos fitoterápicos pueden ser susceptibles de desempeñar un papel beneficioso en la alteración sexual, ya reconocido desde la antigüedad, tanto en textos clásicos como en la tradición oral de distintas civilizaciones, siendo abundantes las referencias a remedios de origen vegetal, destinados a tratar alguno de los aspectos implicados en la disfunción sexual. A pesar del alto número de plantas medicinales empleadas en medicina popular para mejorar la salud sexual, los estudios científicos, en su gran mayoría preclínicos⁷⁵, destinados a validar su actuación acogen a un limitado grupo de las mismas.

Las sustancias que aumentan la libido, potenciadores sexuales, alteran las concentraciones de neurotransmisores específicos u hormonas sexuales en el sistema nervioso central. Las de origen vegetal han ganado

popularidad en los últimos años, ya que a menudo son consideradas como una alternativa más segura a los medicamentos de síntesis.

La evidencia clínica sugiere firmemente que los andrógenos desempeñan un papel vital en la disfunción sexual, y en concreto en la mejoría del deseo sexual; por ello, todo producto natural que haya demostrado un incremento endógeno de andrógenos será susceptible de mejorar la función sexual, por la producción de precursores hormonales o por inhibición de la aromatasa, así como los favorecedores de la vasodilatación en zona genital.

- Maca (*Lepidium meyenii* Walpers = *L. peruvianum* Chacon)

La maca es una planta herbácea bianual que crece exclusivamente a una altitud de 4000-4500 metros en los Andes peruanos, donde la baja temperatura y los fuertes vientos limitan la realización de otros cultivos.

Es muy apreciada por su alto valor nutricional, debido a su riqueza en proteínas y minerales; son empleados secularmente en la zona de origen, como afrodisíaca y para favorecer la fertilidad tanto en hombres como en mujeres; además de utilizarse en medicina popular para el manejo de la depresión, también se emplean para mejorar el rendimiento de atletas, alteraciones de la memoria, trastornos menstruales; asimismo, se emplean en distintos problemas asociados a la etapa menopáusica, como sofocos, sequedad vaginal y osteoporosis. Contiene flavonoides (quercetina) catequinas, fitosteroles, isotiocianatos, glucosinolatos, alcaloides (lepidilina A y B, macaridina), macaneos (ácidos grasos insaturados), macamidas (amidas de los macaneos) y arginina. Posee actividad espermatogénica (↑el volumen del líquido seminal, la cantidad y movilidad de los espermatozoides), favorece la fertilidad y la función sexual, sin estar ligada a una actuación sobre los receptores androgénicos. En posmenopausia, mejora los estados depresivos y reduce la presión diastólica.

Puede ser eficaz para la disfunción sexual en pacientes con disfunción eréctil (12 semanas) y en mujeres en etapa menopáusica (6 semanas)⁷⁶. En la disfunción femenina inducida por los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), tiene un efecto de mejora en la libido, a dosis de 3 g/d⁷⁷.

Las dosis recomendadas son de 1,5 g a 3,5 g/ día durante 2 o 12 semanas.

- Tribulus (*Tribulus terrestris*)

El *Tribulus terrestris* es una planta herbácea anual cuyos frutos y semillas han sido utilizados desde antiguo, sobre todo en China e India, como afrodisíacos, en el tratamiento de la infertilidad en ambos sexos, en inflamaciones oculares, helmintiasis, como antihipertensores en la enfermedad coronaria y en distintas alteraciones digestivas y del aparato excretor renal. Estos frutos son ricos en saponinas esteroídicas, entre las que destaca la protodioscina; también contiene alcaloides y flavonoides.

La protodioscina produce en humanos un aumento en los niveles de DHEA

(dehidroepiandrosterona), considerada como un neuroesteroide, que se comporta como antagonista del GABA (ácido gamma amino butírico), facilitando la función sexual. El incremento de los valores de DHEA y su posterior conversión en testosterona, podría contribuir a la mejora de la función sexual.

En relación con la actuación sobre los niveles hormonales, la administración de protodioscina durante un periodo de 1-3 meses produce un aumento en los valores de testosterona y de hormona luteinizante en pacientes con hipogonadismo.

Según los ECA realizados (**tabla 8**), *Tribulus terrestris* puede ser una alternativa segura para el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en mujeres en etapa tanto pre como postmenopáusicas, ya que es efectivo en la reducción de síntomas y los efectos secundarios a que puede dar lugar son escasos, de poca entidad y similares a los detectados en el grupo placebo⁷⁸. Su mecanismo de acción probablemente implica un aumento de los niveles séricos de testosterona, sobre todo la biodisponible y libre.

Tabla 8. Principales características de los ECA sobre *Tribulus terrestris*

Estudio	n	Duración	Dosis	Test	Resultados
Postigo et al., 2015 ⁷⁹	60 Mujeres postmenopáusicas	90 días	750 mg/día (≥100 mg protodioscina)	QS-F	↑Deseo y excitación ↑Preliminares y satisfacción p < 0,01
De Souza et al., 2016 ⁸⁰	45 Mujeres postmenopáusicas	120 días	750 mg/día (≥ 100 mg protodioscina)	FSFI QS-F	↑Deseo y excitación ↑Lubricación y satisfacción ↓Dolor y anorgasmia ↑Testosterona biodisponible y libre p < 0,01
Tadayon et al., 2018 ⁸¹	60 mujeres postmenopáusicas	8 semanas	0,9 mg/día ext ^o Hidroalcohólico	Cuestionario Larsson	↑Satisfacción sexual p < 0,005
Vale et al., 2018 ⁷⁸	64 Mujeres premenopáusicas	120 días	750 mg/día (≥ 100 mg protodioscina)	FSFI QS-F	↑Deseo y excitación ↓Anorgasmia y dolor ↑Satisfacción P < 0,05 ↑Testosterona biodisponible y libre p = 0,04

Tabla 8. QS-F: cuestionario de sexualidad en la mujer; FSFI: índice de la función sexual femenina

Los preparados de tribulus suelen estar asociados a otros productos, recomendándose entre los 100-450 mg/d. No se han descrito hasta el momento interacciones ni contraindicaciones. La única dosificación referenciada es la empleada en atletas para mejorar su masa muscular y su condición física (450 mg de extracto al día)⁸²⁻⁸⁶.

- Damiana (*Turnera diffusa* = *Damiana afrodisiaca*)

La damiana es un arbusto con una amplia reputación como afrodisíaca en Iberoamérica, empleada desde la época maya como estimulante sexual, trastornos menstruales, sedante del sistema nervioso central, tónico, diurético y en afecciones gastrointestinales y respiratorias. Entre sus principales componentes se encuentran los polifenoles, entre los que destaca la pinocembrina y aceite esencial. La pinocembrina es la principal responsable del efecto inhibidor de la aromatasa⁸⁷. Además, inhibe la recaptación de dopamina y de noradrenalina y, de forma moderada, de serotonina⁸⁸.

Hay pocos estudios en humanos, siempre en asociación a otros fitoterápicos, donde se incrementaba el deseo sexual, sequedad vaginal, frecuencia de relaciones sexuales y orgasmo con una mejora de todas las esferas sexuales, sin aparición de efectos secundarios significativos⁸⁹.

- Alholva (*Trigonella foenum-graecum*)

Las semillas de fenogreco contienen como componentes activos aminoácidos, AG, vitaminas, saponinas, fibra dietética, aceites y algunos alcaloides. Las saponinas son los componentes activos más importantes, pudiendo unirse a los receptores de estradiol (E2) e inducir su expresión génica, además

Aromatasa: enzima que transforma la testosterona en E2

5 α -reductasa: transforma la testosterona en DHT (dihidrotestosterona)

de actuar inhibiendo la aromatasa y la 5 α -reductasa, aumentando la testosterona libre y mejorando así la función sexual y la calidad de vida de las mujeres, sin efectos secundarios adversos. Ejerce efecto hipoglucemiante mediante la estimulación de la secreción de insulina dependiente de glucosa en las células β pancreáticas, incremento del número de receptores de insulina e inhibición de la actividad de la α -amilasa y la sacarasa⁹⁰⁻⁹³.

- Ginseng (*Panax ginseng*)

Se han identificado más de doce especies de ginseng si bien las dos más destacadas corresponden al ginseng coreano (*P.ginseng*) y ginseng americano (*P.quinquefolius*). Contiene saponinas triterpénicas farmacológicamente activas, *ginsenósidos*, con una baja biodisponibilidad oral, debido a su baja absorción y su degradación en el tracto gastrointestinal. Inducen la síntesis de NO en las células endoteliales y los nervios perivasculares y aumenta la sensibilidad del músculo liso vascular, sin aumentar los niveles de testosterona. Ambas especies de ginseng tienen características de adaptógeno, que incluyen reducción del estrés, aumento de la energía, mejora del sistema inmunológico, mejora de la función sexual en mujeres en etapa menopáusica y la disfunción eréctil. La dosis diaria de los ensayos osciló entre 200 y 3000 mg, si bien no se han realizado estudios sobre la dosis óptima para mejorar los síntomas de la menopausia y disfunción sexual⁹⁴⁻⁹⁷.

- Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

La EMA aprueba el uso de preparados de hojas de ginkgo por un efecto positivo bien establecido en la mejora del deterioro cognitivo asociado a la edad y de la calidad de vida en la demencia leve de origen vascular.

Sus principales componentes, como ya se describió en el apartado correspondiente al deterioro cognitivo, son los ginkgólidos [A, B, C, J y M (0,06-0,23%)], el bilobárido y los derivados polifenólicos (0,5-1%) entre los que, además de los flavonoles libres (quercetina,

kempferol, isorramnetol), destacan las biflavonas derivadas de la apigenina (amentoflavona, bilobetina, ginkgetina,...) y las proantocianidinas de la delphinidina y la cianidina. Estos compuestos no solo van a actuar sobre la microcirculación cerebral, sino también sobre la circulación periférica, facilitando el flujo sanguíneo y aportando un efecto relajante sobre el músculo liso, ambos procesos muy importantes para la respuesta sexual de las mujeres. En un corto número de pacientes tratadas con antidepresivos en los que su función sexual se había visto deteriorada, su uso durante 9 semanas mejoró la salud sexual. Hay que tener precaución en pacientes con tendencia al sangrado abundante, debido a la inhibición del PAF (factor de agregación plaquetaria). La toma de preparados de ginkgo debe suspenderse 3-4 días antes de una intervención quirúrgica^{98, 99}.

- **Azafrán (*Crocus sativus*)**

El azafrán, constituido por los estigmas desecados de la especie *Crocus sativus* L., tiene como principales componentes la crocina, picrocrocina, safranal y crocetina.

En relación con el posible efecto beneficioso del azafrán en el deseo sexual hipoactivo en la mujer, en un ECA de cuatro semanas de duración, se demostró que la administración de 30 mg/día de un extracto de estigmas de azafrán a mujeres cuya función sexual se vio alterada por la administración de fluoxetina, mejoraba de forma significativa la puntuación total del FSFI ($p < 0,001$), sobre todo en los parámetros relativos a lubricación, excitación y dolor. Si bien los mecanismos implicados en el efecto afrodisíaco del azafrán no son del todo conocidos, si se sabe que determinados componentes del azafrán actúan sobre los receptores opiáceos, lo cual puede explicar la disminución del dolor durante el acto sexual¹⁰².

- **Pino marítimo (*Pinus pinaster* spp *atlántica*)**

El picnogenol es un extracto obtenido a partir de la corteza de pino marítimo en cuya

composición entran a formar parte diversos derivados polifenólicos, en los que predominan las procianidinas oligoméricas y ácidos fenoles como el caféico y el ferúlico, con capacidad para incrementar la producción endotelio-dependiente de óxido nítrico por activación de la NOS, aumentando de forma dosis-dependiente el diámetro de un vaso arterial previamente contraído con adrenalina, efecto debido fundamentalmente a las procianidinas, manifestando su papel beneficioso en la disfunción eréctil y en menor grado en la sexualidad de la mujer¹⁰⁰. Este efecto vasodilatador ha sido confirmado para una asociación de picnogenol (80 mg/día, en dos tomas) y L-arginina (1,7 g/día), además de incrementar los niveles de testosterona¹⁰¹. Mejora la disfunción sexual en pacientes tratados con inhibidores de la recaptación de serotonina¹⁰³.

- **Ashwagandha (*Withania somnifera*)**

La raíz de este arbusto es muy empleado en la medicina tradicional india como afrodisíaco, antimicrobiano, diurético, tónico, agente antiinflamatorio, antiestrés, antiulceroso, además de efecto sobre insomnio, ansiedad, estrés crónico, control del peso, fuerza muscular y la recuperación de la función sexual masculina y femenina¹⁰⁴⁻¹⁰⁶, estando clasificado dentro del grupo de los **adaptógenos**, entendiéndose por tal a los preparados de **plantas medicinales** que incrementan la atención y la resistencia a la fatiga y reducen las alteraciones inducidas por estrés y los desórdenes relacionados con el sistema endocrino y/o inmunológico. Estas especies vegetales se caracterizan por:

- Provocar un aumento de la resistencia inespecífica del organismo.
- Estimular mecanismos adaptativos intrínsecos para favorecer la supervivencia en situaciones de estrés intenso y prolongado, manteniendo la capacidad física y mental.
- Mejorar el estado físico en pacientes con astenia, cansancio o fatiga.

En la actualidad, no se han realizado ECAs en los que se haya sometido a estudio la actividad de la ashwagandha sobre la disfunción sexual femenina.

Por otra parte, se dispone de un ECA con la asociación de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa*, *Tribulus terrestris* y extracto de *Ginkgo biloba*, en el que se observó un aumento significativo del nivel de testosterona, siempre en límites fisiológicos y una disminución significativa en el nivel de SHBG, con mejora en todas las esferas de la función sexual^{107 (32)}.

- Otros productos

Existe una asociación clara entre la sequedad vaginal y las relaciones sexuales dolorosas

y su influencia en la salud sexual, donde el uso de diversos compuestos lubricantes e hidratantes, no hormonales, han mostrado beneficios significativos en las mujeres en etapa pre y posmenopáusica; entre estos productos merece especial mención el ácido hialurónico, con diferentes formulaciones galénicas (liposomas, niosomas), en pacientes con dispareunia, radioterapia o braquiterapia, quimioterapia y posmenopáusicas con cáncer de mama e inhibidores de la aromatasa¹⁰⁸. En la **tabla 9** se resumen las principales características de las plantas medicinales consideradas por su interés en la mejora del deseo sexual hipoactivo en la mujer.

Tabla 9. Actuación de distintas plantas medicinales en la disfunción sexual femenina

	Deseo	Excitación	Orgasmo	↑Óxido nítrico	Actuación sobre hormonas y NT
Maca	Si	Si	Si	Si	No
Damiana	Si	Si	Si	Si	↑Testosterona ↑Dopamina.
Tribulus	Si	Si	Si	Si	↑DHEA ↑Testosterona
Fenogreco	Si	Si	Si	No	↑Testosterona
Ginkgo biloba	No	Si	Si	Si	No
Ginseng	Si	Si	Si	Si	↑DHEA
Azafrán		Si			↑dopamina
Aswaghanda	Si	Si	Si	No	↑Testosterona
<i>Pinus pinaster</i> spp <i>atlántica</i>	Si	Si	Si	Si	↑Testosterona

III. Síndrome metabólico

Opciones naturales en el Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (Smet) consiste en un conjunto de alteraciones fisiológicas, bioquímicas, clínicas y metabólicas que incrementan el riesgo de enfermedad cardiovascular, de diabetes mellitus y la mortalidad por todas las causas, cuyos criterios diagnósticos se presentan en la **tabla 10**.

El diagnóstico del síndrome metabólico, según la OMS, necesita de la concurrencia de tres o más de los criterios indicados en la tabla 10.

La prevalencia del SMet aumenta después de la menopausia y se asocia con la preponderancia de la testosterona, caracterizándose por un estado protrombótico y proinflamatorio que incrementa el riesgo de enfermedad. El aumento de mujeres maduras afectadas de SMet es también consecuencia de factores como el paso de los años, el abandono en muchos casos de una dieta equilibrada acorde

con la edad, el sedentarismo y la llegada de la menopausia. Este aumento de la prevalencia en la mujer madura hace indispensable la toma de medidas que permitan prevenir esta situación y/o disminuir los riesgos que implica. Por ello, para el manejo del SMet es esencial considerar los cambios en el estilo de vida ajustándose a una dieta saludable e incrementando el ejercicio físico, a la vez que se intenta regular las diferentes alteraciones metabólicas, para lo cual, además de las medidas higiénico-dietéticas (restricción calórica y aumento del gasto energético), se pueden emplear fármacos que ayuden en la mejora de todos o algunos de los parámetros que definen el SMet.

En este apartado se aborda la puesta al día de los principales aspectos ya considerados en la menoguía "Productos naturales y síndrome metabólico"¹¹⁴, considerándose los avances de los últimos cinco años en la actuación positiva de los probióticos, prebióticos, componentes activos de las plantas medicinales y otros productos naturales en el SMet.

Tabla 10. Criterios diagnósticos en el Síndrome metabólico

Parámetro	Puntos de corte
Circunferencia de cintura	102 cm en varones 88 cm en mujeres
TG plasmáticos	≥ 150 mg/dL (1,7 mmol/L)
HDLc	< 40 mg/dL (1,0 mmol/L) en varones < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) en mujeres
Presión arterial	≥ 130 mmHg
Sistólica	≥ 85 mmHg
Diastólica	
Glucemia en ayunas	≥ 100 mg/dL

Probióticos y prebióticos

La hipótesis de que la microbiota intestinal puede constituir un factor relevante en la patogénesis de la obesidad, ha conducido a la realización de múltiples trabajos tanto preclínicos como clínicos, encaminados al estudio de dicha microbiota en individuos con sobrepeso.

En población adulta, la administración de diferentes cepas de lactobacilos y bifidobacterias, solas o en combinación, así como de *Pediococcus pentosaceus*, ha dado lugar a una reducción significativa del peso corporal, IMC (índice de masa corporal), circunferencia de cintura y masa grasa¹¹⁰. En el caso de *L. gasseri* BNR17, se pudo observar que la administración de altas dosis de esta cepa, daba lugar a la disminución de la adiposidad visceral y de la circunferencia de cintura. En todo caso, es importante recordar que los efectos consecuentes a la administración de un probiótico son directamente dependientes de la capacidad de formación de colonias del mismo, por lo cual es imprescindible la realización de estudios con distintas dosis, con el fin de

poder verificar, por una parte, si dicho probiótico es eficaz para el fin propuesto y, por otra, cuál sería la dosis diaria recomendable. Los resultados más relevantes se exponen en la **tabla 11**.

Cabe recordar que los probióticos pueden ejercer un efecto positivo sobre el perfil lipídico en pacientes con hipercolesterolemia, ya que la administración de *L. acidophilus* y *B. bifidum* durante un periodo de 6 semanas, dio lugar a la disminución de LDLc y aumento del HDLc.

Prebióticos

Un prebiótico dietético es un ingrediente selectivamente fermentado que da lugar a cambios específicos en la composición y/o la actividad de la microbiota intestinal, confiriéndole de este modo efectos beneficiosos sobre la salud del huésped. Los datos más relevantes correspondientes a los últimos cinco años se obtuvieron en todos los casos en tratamientos comprendidos entre 12-17 semanas (Tabla 12).

Tabla 11. Efecto de distintas cepas probióticas sobre los parámetros que definen el SMet.

Cepa probiótica	Duración (semanas)	Resultados	Referencia
<i>L. acidophilus</i> ATCC B3208), <i>L. rhamnosus</i> DSMZ21690, <i>B. lactis</i> DSMZ 32,296 y <i>B. bifidum</i> ATCC SD6576	12	< IMC, peso, < cc	Famouri et al., 2017 ¹¹¹
<i>L. acidophilus</i> LA-14, <i>L. casei</i> LC-11, <i>Lactococcus lactis</i> LL-23, <i>B. bifidum</i> BB-06, <i>B. lactis</i> BL-4	8	< peso corporal, IMC, cc	Gomes et al., 2017 ¹¹²
<i>Pediococcus pentosaceus</i>	12	< IMC, cc	Higashikawa et al., 2016 ¹¹⁰
<i>Lactobacillus gasseri</i> BNR17	12	< tejido adiposo visceral y cc	Kim et al., 2018 ¹¹³
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> CECT 8145	12	< IMC, cc	Pedret et al., 2019 ¹¹⁴
<i>Bifidobacterium breve</i> B-3	12	< masa grasa	Minami et al., 2018 ¹¹⁵
<i>L. rhamnosus</i> CGMCC1.3724	12	< peso corporal	Sánchez et al., 2017 ¹¹⁶
<i>B. pseudocatenulatum</i> CECT 7765	13	< peso corporal	Sanchis-Chordá et al., 2019 ¹¹⁷
Diferentes cepas de <i>Lactobacillus</i> y <i>Bifidobacterium</i>	12	< peso corporal, IMC y masa grasa	Szulinska et al., 2018 ¹¹⁸

Tabla 11. IMC: índice de masa corporal; cc: circunferencia de cintura

Tabla 12.- Efecto de los prebióticos sobre los parámetros que definen el SMet.

Preparado administrado	Duración del tratamiento	Resultados	Referencia
Prebióticos + probióticos	6 meses	<grasa corporal, cc e ingesta	Stenman et al., 2016 ¹¹⁹
Polvo de cáscara de arroz	12 semanas	<Peso corporal, IMC, cc y marcadores proinflamatorios	Edrisi et al., 2018 ¹²⁰
8 g/día de inulina enriquecida con FOS	16 semanas	<peso corporal, grasa corporal y troncular >Bifidobacterium <Bacteroides	Nicolucci et al., 2017 ¹²¹

Tabla 12. IMC: índice de masa corporal; cc: circunferencia de cintura

Hay que señalar que, en términos generales, los prebióticos ocasionan un aumento de la sensación de saciedad con disminución de la ingesta. Este hecho puede estar relacionado con su actuación sobre las hormonas implicadas en la homeostasis energética, ya que existen evidencias clínicas de un incremento en los niveles plasmáticos del péptido YY, GLP-1, y GLP-2, tras la suplementación dietética durante dos semanas con prebióticos.

Interés en el SMet de los componentes activos de distintas plantas medicinales y otros productos naturales

Existen numerosas referencias relativas a la actuación de diversos productos (componentes activos, extractos normalizados, etc.) procedentes de las plantas medicinales en uno o más de los parámetros que definen el SMet. Teniendo en cuenta su posibilidad de actuación sobre uno o más de estos factores, se ha procedido a agrupar los preparados vegetales en función del grupo al que pertenecen los componentes activos responsables de dichas actuaciones positivas.

Plantas con fibra soluble

En este grupo de preparados vegetales se incluyen un conjunto de plantas medicinales y otros productos naturales que tienen en común la presencia de polisacáridos en su composición, especialmente las que contienen

fibra soluble, representada por gomas, mucílagos, pectinas y, en parte, las hemicelulosas. La fibra soluble es fermentable en el colon y tiene la capacidad de, en contacto con el agua, formar geles de viscosidad variable. Son saciantes, ya que cuando son ingeridas con líquidos, forman en el intestino geles más o menos viscosos que retardan el vaciamiento gástrico y enlentecen la absorción de los nutrientes, provocando con ello sensación de saciedad y disminución de la ingesta. Retienen y engloban una serie de moléculas, retardando su absorción (glucosa, lípidos, colesterol, sales biliares, minerales, determinadas vitaminas). El retraso/disminución en la absorción de la glucosa, conduce a un descenso en la liberación de insulina, de forma que se dificulta la lipogénesis. En este grupo se encuentran los plantagos, lino, glucomanano, fucus, okra, nopal y especies ricas en β -glucanos, como es el caso de la avena. La mayor parte se recomiendan en tratamientos de pérdida de peso por su efecto saciante, laxante formador de masa y como coadyuvantes en hipercolesterolemia e hiperglucemia (Tabla 13).

La administración de este tipo de preparados, está sujeta a las siguientes recomendaciones: administrar siempre con un gran vaso de agua, separar su ingesta al menos dos horas de la administración de cualquier medicamento, con especial precaución en el caso de pacientes diabéticos, ya que pueden interferir en el metabolismo de la glucosa. No administrar de forma concomitante con anticolinérgicos, antagonistas del calcio o con cualquier otro medicamento capaz de reducir el tránsito intestinal. Pueden ocasionar meteorismo, por

Tabla 13. Principales productos naturales con efecto saciante

Especie botánica	Parte de planta empleada	Principales componentes	Resultados	Referencia	Dosis
<i>Amorphophallus konjak</i> (Konjak)	Tubérculo	Glucomanano	↓TG y Ctotal ↓peso corporal Mejora perfil lipídico	Devaraj <i>et al.</i> , 2019 ¹²²	3-4 g/día en 3 veces
<i>Plantago ovata</i> (Ispágula)	Semillas completas	Polisacáridos Iridoides Ác. grasos Proteínas	↓TG y Ctotal	Jovanovski <i>et al.</i> , 2018 ¹²³	20 g/día
<i>Opuntia ficus-indica</i> (Nopal)	Piel de los frutos Pencas = filocladios	<u>Frutos:</u> pectinas, flavonoides, carotenoides, vit.C <u>Pencas:</u> Mucílagos Flavonoides	↑excreción de grasa en heces ↓peso corporal y cc	Onakpoya <i>et al.</i> , 2015 ¹²⁴	
<i>Abelmoschus esculentus</i> (Okra)	Vainas deshidratadas de los frutos	Celulosa, hemicelulosa, mucílagos, pectina, flavonoides	↑excreción de grasa en heces ↓peso corporal, masa grasa y cc	Uebelhack <i>et al.</i> , 2019 ¹²⁵	1-2 g/día (okra + inulina)
<i>Fucus vesiculosus</i> (Fucus) + <i>Ascophyllum nodosum</i>	Talos	Ác. algínico, alginatos, fucoidina, iodo, sales minerales, polifenoles	↓peso corporal y cc ↓PAD y PAS ↓LDLc ↑HDLc	Nicolucci <i>et al.</i> , 2021 ¹²⁶	130 mg (0,035-0,2% de yodo) 2/día.
<i>Linum ussitatissimum</i> (Lino)	Semillas completas	Mucílagos, celulosa, hemicelulosa, Ác. linolénico (ALA)	↓peso corporal, IMC, cc	Mohammadi-Sardag <i>et al.</i> , 2017 ¹²⁷	10-15 g/2-3 v/día
βglucanos			↓LDLc	Cicero <i>et al.</i> , 2021 ¹²⁸	3 g/día

Tabla 13. TG: triglicéridos; cc: circunferencia de cintura; IMC: índice de masa corporal

lo que se aconseja acompañar estos preparados de plantas carminativas (hinojo, anís, etc.). No administrar en caso de obstrucción intestinal, dolor intestinal de origen desconocido o en caso de estenosis intestinal. Su empleo en pacientes con anemia u osteoporosis debe ser realizado con precaución, debido a la capacidad de los mucílagos de captar determinados minerales.

Plantas ricas en polifenoles

Los polifenoles, caracterizados por la presencia de una o más agrupaciones hidroxílicas de tipo fenólico, corresponden a un amplio grupo de compuestos de origen vegetal (ácidos fenólicos, flavonoides, antocianidinas, etc.), para los que han sido demostradas, además de su actividad antioxidante, distintas acciones farmacológicas. Dentro de este grupo

de plantas medicinales, para las cuales se ha demostrado su eficacia clínica sobre alguno de los parámetros que definen el SMet, destacan el hibisco, el olivo y el té verde, si bien cabe mencionar asimismo las principales características que definen a la soja, el trébol rojo y el granado, como plantas de interés en el tratamiento del SMet (Tabla 14).

- Hibisco (*Hibiscus sabdariffa*)

Su interés en el SMet está basado en los datos obtenidos en los ECA realizados con los extractos normalizados obtenidos a partir de sus flores. Así, en un meta-análisis en el que se evaluaron los resultados de 10 ensayos clínicos, se confirmó la eficacia antihipertensiva de los extractos estandarizados de hibisco). En hipertensión leve a moderada las reducciones fueron mayores para la PAS (entre 6,3 y 31,9 mm Hg) que para la PAD (entre 1,1 y 19,7 mm Hg) (Tabla 14)

Tabla 14. Hibisco. Ensayos clínicos

Ensayos Clínicos	Posología	Duración (semanas)	Actividad	Evidencias clínicas
Walton et al., 2016 ¹²⁹ (Meta-análisis)	Extos. normalizados (9,62 mg antocianidinas/día)	4 a 8	↓PAS (6,3-31,9 mm Hg) ↓PAD (1,1-19,7mm Hg)	Superior al placebo Similar a hidroclorotiazida o captopril Menor que lisinopril
Seck et al, 2017 ¹³⁰	Exto. normalizado 320 mg x 2/día	4	↓PAD ↓PAS ↓Glucemia ↓Ctotal	Superior al placebo Similar a 5 mg/día ramipril No afecta [creatinina]
Elkafrawy et al., 2020 ¹³¹	Extos. hibisco + hoja de olivo	8	↓PAD ↓PAS ↓TG	Superior al placebo
Marhuenda et al., 2021 ¹³²	MetabolAid® (hibisco + hierba luisa) 500 mg/día	12	↓PAD ↓PAS	Superior al placebo

Tabla 14. PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

El tratamiento con flores de hibisco es seguro y bien tolerado, prueba de ello es su amplia utilización en alimentación, para la preparación de infusiones y bebidas refrescantes. No obstante, para prevenir cualquier posible daño hepático, se aconseja no sobrepasar las dosis indicadas.

Aún a pesar de que el número de ensayos clínicos publicados no es elevado y el número de pacientes incluidos en ellos es pequeño, se podría concluir que las infusiones, cocimientos y extractos normalizados de flores de hibisco, en tratamientos prolongados (al menos 4 semanas) resultan de gran interés en la prevención del riesgo cardiovascular.

- Olivo (*Olea europea*).

La hoja de olivo se caracteriza por la presencia de secoiridoides (oleuropeína), que se comportan como antagonistas de canales de Ca²⁺ tipo L, y diferentes compuestos fenólicos (hidroxitirosol, tirosol o verbascósido), que contribuyen a la prevención de los procesos oxidativos asociados a los factores de riesgo cardiovascular. El verbascósido actúa también como un IECA inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, contribuyendo al efecto antihipertensivo. Por otra parte, se ha comprobado que la oleuropeína actúa como regulador de la biosíntesis del colesterol a través de la modulación de enzimas como la hidroximetil-glutaril CoA

reductasa (HMG-CoA) y acetil-CoA colesterol acil-transferasa (ACAT), favoreciendo además su excreción fecal a través del incremento del colesterol biliar y de las concentraciones de ácidos biliares¹³³.

Su actuación sobre la hipertensión arterial se ha podido constatar en un ECA, en el que la administración a pacientes hipertensos de un extracto de hojas de olivo disminuyó significativamente tanto la PAS como la PAD respecto al grupo no tratado, lo que podría suponer una disminución de entre el 9 y el 14% del riesgo cardiovascular. También se observaron reducciones significativas en las concentraciones de colesterol total, LDLc y TG que podrían estar relacionadas con la capacidad de la oleuropeína para regular la biosíntesis del colesterol y su excreción fecal¹³³. Sobre los procesos inflamatorios relacionados con la hipertensión, la administración de un preparado normalizado de extracto de hojas de olivo (Olivin®) en pacientes hipertensos redujo de forma significativa, respecto al grupo placebo, los niveles de IL-6 IL-8 y TNF- α (interleucinas 6 y 8, factor de necrosis tumoral α), sin modificar ningún otro biomarcador. La dosis administrada fue de 250 mg de extracto (0,62 mg de luteolina y 16% de oleuropeína) y la duración del tratamiento de 12 semanas¹³⁴. Los preparados de hojas de olivo son muy bien tolerados a las dosis evaluadas en los diferentes ensayos clínicos.

- Té verde (*Camellia sinensis*= *Thea sinensis*).
 Algunas especies vegetales (té, café, guaraná, etc.), son capaces de acelerar el metabolismo y con ello, incrementar el gasto calórico, correspondiendo el mayor número de estudios al té y sus principales componentes. Las hojas recolectadas y estabilizadas son las que se conocen como té verde. Éste contiene abundantes polifenoles (hasta 20%): ácidos fenólicos, flavonas, flavonoles y, sobre todo, catequinas [galato de epigallocatequina (GEGC)]. Contiene además bases xánticas: cafeína (2-4%) y teofilina. En una reciente revisión sistemática y meta-análisis de los ECA que tenía como objetivo el establecimiento de la eficacia del té verde en la obesidad¹³⁵, que incluyó 26 artículos con un total de 1344 pacientes, una duración comprendida entre 2 semanas y 5 meses y una marcada variabilidad de dosis, los resultados indicaron que se produjo una disminución significativa del peso corporal y del IMC (concretamente durante

periodos de más de **12 semanas con dosis <800 mg/día**).

Los mecanismos de acción que confluyen en la actividad del té verde son diversos: Las catequinas inhiben las lipasas por lo que reducen la lipólisis. Catequinas y cafeína estimulan la termogénesis. El té verde inhibe la secreción de grelina, hormona que favorece la regulación del metabolismo energético y ocasiona un aumento de la adiponectina, adipocitocina que también regula el metabolismo energético e inhibe la adipogénesis¹³⁶. Además, la administración durante **tres meses de 379 mg/día de un extracto de té verde**, se tradujo en una disminución de otros parámetros de interés en el SMet (PA, LDLc, insulina sérica y HOMA-IR (modelo homeostático que valora la resistencia a la insulina)) y aumento en los valores de HDLc¹³⁷. Las principales características de las plantas ricas en polifenoles se muestran en la tabla 15.

Tabla 15. Actuación de las plantas ricas en polifenoles sobre distintos factores implicados en el SMet. *Dosis/día recomendadas en función de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos

Plantas ricas en polifenoles	Presión arterial	Resistencia insulina	Estatus inflamatorio	Perfil lipídico	Función endotelial	Estatus oxidativo	Sobrepeso/obesidad	Dosis*
Olivo	+	+		+		+		51,1mg oleuropeina 500 mg/día extracto
Arándano americano			+	+		+		700 ml zumo
Hibisco	+			+				125 mg/kg
Té		+		+			+	800-1000 mg extr.
Soja		+	+		+	+		54 mg genisteína
Café		Descenso riesgo DMII	+	+		+	+	1050 mg de café verde
Cacao	+		+		+	+	+	25 g cacao 450 mg flavanoles
Granado				+	+	+		Aceite de semillas 400 mg/día 250 ml/día zumo

Tabla 15. DMII. Diabetes mellitus tipo 2

Plantas con derivados azufrados

- Ajo (*Allium sativum*).

Los preparados elaborados con bulbos de ajo han mostrado eficacia para reducir la PAS y PAD. Actúan asimismo como antioxidantes, antiinflamatorios, antiagregantes plaquetarios y antidiabéticos, que resultan de gran interés en la prevención del riesgo de enfermedades cardiovasculares, frecuentes durante la menopausia. Inhibe la HMG-CoA reductasa, reduciendo los niveles de colesterol total y LDLc y la expresión de moléculas de adhesión endoteliales (ICAM, VCAM) relacionadas con el proceso inflamatorio vascular, lo que supone un claro beneficio en la prevención del desarrollo de la placa aterosclerótica. De todos los preparados investigados, el extracto de ajo envejecido (*Aged Garlic Extract*, AGE) es el que ha demostrado un efecto antihipertensivo más constante, debido a que sus principales componentes, S-alilcisteína y en menor concentración S-alil-mercapto cisteína, son mucho más estables que los presentes en otros preparados de ajo.

El bulbo fresco contiene aproximadamente un 1% de aliina (sulfóxido de (+)-S-alil-L-cisteína). Al quebrarse su estructura vegetal, el enzima aliinasa transforma rápidamente este compuesto en alicina y este a su vez, en otras moléculas inestables como ajoenos, vinilditios, oligosulfuros y polisulfuros, mientras que en el AGE se mantiene un contenido constante de S-alilcisteína. Así, en un ECA en el que participaron pacientes con tratamiento antihipertensivo no plenamente efectivo, se observó que la administración de AGE durante 6 meses, conseguía disminuir la PAS y la PAD. Los efectos más potentes sobre la PAS respecto al placebo ($-11,8 \pm 5,4$ mm Hg) se observaron con la **dosis de 480 mg/día tras 12 semanas de tratamiento**¹³⁸. Sobre la microcirculación y la perfusión tisular, alterados cuando existen factores de riesgo cardiovascular, la **administración de 2400 mg de AGE**, repartido en dos tomas al día, durante 12 meses, a 122

pacientes con Framingham Risk Score (FRS) ≥ 10 , mejoró significativamente la microcirculación cutánea respecto a lo ocurrido en el grupo placebo¹³⁹. El AGE ha mostrado actividad IECA y bloqueante de canales de Ca^{2+} .

La actuación de los preparados de ajo sobre los niveles plasmáticos de Ctotal y LDLc, reside en su efecto inhibitorio de la síntesis del colesterol por bloqueo competitivo de la HMG-CoA reductasa, de la lanosterol-14-desmetilasa y la glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa.

Los preparados de ajo son bien tolerados a las dosis recomendadas, no obstante, en personas sensibles o intolerantes al sorbitol pueden causar flatulencia, sensación de plenitud, dolor abdominal, anorexia, cefaleas y reacciones alérgicas, en ocasiones severas (dermatitis de contacto, conjuntivitis, rinitis o broncoespasmos). Por otra parte, algunos de dichos preparados pueden condicionar la vida social del paciente al provocar un olor característico en el sudor y aliento. Por su actividad antiagregante se aconseja no utilizar preparados de ajo una semana antes de una intervención quirúrgica o en caso de hemorragias activas. Igualmente, se recomienda utilizarlos con precaución de forma concomitante con anticoagulantes o antiagregantes, o con determinados fármacos antirretrovirales (saquinavir/ritonavir), ya que teóricamente podrían disminuir sus concentraciones plasmáticas.

La EMA aprueba el uso tradicional de los preparados de ajo en la prevención de la aterosclerosis y alivio de los síntomas del resfriado común. ESCOP los indica también en la profilaxis de aterosclerosis e hiperlipidemias y como coadyuvante en el tratamiento de hipertensión arterial e infecciones del tracto respiratorio superior.

La posología para adultos está condicionada al tipo de preparado utilizado. Por lo general se normaliza en base a su contenido en alicina o en el caso del AGE, de su contenido en S-alil-cisteína.

- Levadura roja de arroz (*Monascus purpureus*)
 Con el nombre de levadura de arroz rojo o de levadura roja de arroz, se conoce al *Monascus purpureus* y también al producto de la fermentación del arroz con dicha levadura que adquiere el mismo color. El *Monascus purpureus* contiene un conjunto de hasta 14 sustancias que se conocen como monacolinas, entre las que destacan la monacolina K (primera de la serie de estatinas que luego se desarrollaron, tanto de origen natural como sintético) y la monacolina L. Contiene también ácidos grasos mono y poliinsaturados; fitosteroles, isoflavonoides y pigmentos que le dan el color rojo. La monacolina K (conocida también como mevinolina o lovastatina) posee actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa, por lo cual bloquea la síntesis del colesterol. Este proceso ocurre fundamentalmente en el hepatocito. Al disminuir la concentración de colesterol en el mismo, aumenta la expresión en membrana de los receptores LDLc, lo que implica una disminución de su nivel en sangre.

El interés de la levadura roja de arroz radica en que son necesarias dosis de monacolina K (10 mg/día) para obtener efectos beneficiosos en el tratamiento de las hipercolesterolemias leves o moderadas, frente a los 20 a 40 mg de lovastatina, 40 mg de fluvastatina o 10-20 mg de simvastatina, fármacos que prescritos habitualmente¹⁴⁰; ello es debido probablemente al hecho de que los extractos de arroz fermentado con levadura roja, contienen también otras sustancias con acción antioxidante, como ácidos grasos mono y poliinsaturados, isoflavonoides y esteroides vegetales que ejercen un efecto sinérgico. La disminución de los valores plasmáticos de LDLc tras la administración de la levadura de arroz rojo, alcanza valores comprendidos entre el 14,3% y el 27%. En un reciente ECA, de ocho semanas de duración en el que la dosis administrada fue de 200 mg de levadura roja de arroz, que contenía tan solo 2 mg de monacolina K, se observó un descenso clínicamente significativo en los

valores de Ctotal, ApoB (apolipoproteína B) y PA (presión arterial)¹⁴¹.

Un alto número de estudios avalan la seguridad de los productos a base de levadura roja de arroz; estudios realizados en pacientes intolerantes a las estatinas, han demostrado que fue bien tolerada^{142,143}. Tan solo en un ensayo clínico en el que se comparaba el efecto en hipercolesterolemia de la levadura de arroz rojo con el de la pravastatina, se observó un abandono por mialgias del 5% y del 9% respectivamente. Cabe señalar que los fabricantes están sujetos al reglamento emitido por la EFSA¹⁴⁴, por el que se establece un contenido máximo de citrinina de 2 mg/kg en los preparados, con el fin de garantizar que la posible exposición a la misma sea significativamente inferior al nivel de nefrotoxicidad de dicho compuesto (0,2 µg/kg/peso corporal para un adulto). Por otra parte, a pesar de que las dosis de monacolina son pequeñas, no puede descartarse que los suplementos a base de levadura roja de arroz o el arroz fermentado con la misma, puedan interaccionar con los medicamentos para los que lovastatina presenta interacciones. Estos medicamentos son: itraconazol, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa y nefazodona, por vía oral, por lo que es necesario suspender la administración de productos de levadura de arroz rojo mientras se administren estos medicamentos. No se aconseja su administración en embarazo o lactancia por falta de datos. En pacientes en tratamiento con anticoagulantes se debe vigilar el tiempo de protrombina al inicio del tratamiento.

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios revisados y las alegaciones aceptadas por la EFSA, puede concluirse que estos preparados, junto a las oportunas correcciones de estilo de vida (dieta equilibrada y la práctica de ejercicio regular), podrían resultar beneficiosos para:

- Personas con niveles de TG y c-LDL leve o moderadamente elevados.

- Personas con c-LDL >100 mg/dL a las que se recomiendan cambios en el estilo de vida, pero aún no inician tratamiento farmacológico.
- Personas intolerantes a las estatinas (por algias musculares, trastornos gastrointestinales o esteatosis hepática)

- Fitosteroles

Son compuestos de naturaleza esteroídica presentes en numerosas plantas capaces de actuar sobre diversas funciones fisiológicas, de las cuales la más importante, tanto de los fitosteroles como de sus derivados hidrogenados, los estanoles, es su capacidad de reducir los niveles plasmáticos del colesterol, en cuyo efecto colaboran distintos mecanismos: **1.** inhibición parcial en el lumen intestinal de la absorción del colesterol presente en la dieta, ya que los fitosteroles (β -sitosterol y campesterol) y fitostanoles (sitostanol y campestanol) con un mayor grado de lipofilia que el colesterol, desplazan a éste de su unión con las micelas, lo que ocasiona una disminución entre el 30 y el 50% de la absorción del colesterol de la dieta y del colesterol biliar, acompañado de un incremento de las tasas de excreción fecal del mismo; **2.** por afectación del transporte del colesterol en la mucosa intestinal: los esteroides y estanoles inducen una regulación al alza de la expresión de los transportadores ABC (ABC_{A1} , ABC_{G5} y ABC_{G8}) en las células intestinales, que da lugar a un aumento de la secreción de colesterol desde la mucosa intestinal hacia el lumen, y **3.** regulación del metabolismo hepático del colesterol, aumentando su metabolismo y excreción fecal. **La dosis recomendada se encuentra entre 2-3 g/día.** Así, la ingesta diaria de 3 g/día de fitosteroles puede dar lugar a una disminución del 10,7% de los valores plasmáticos del Ctotal, LDLc y TG de forma dosis dependiente ¹⁴⁵. Por otra parte, en un ECA en el que las participantes fueron mujeres en etapa menopáusica, el grupo en estudio ingirió un preparado lácteo que contenía 2 g de fitosteroles, durante un periodo de

seis semanas, se apreció una disminución de los valores plasmáticos del Ctotal y del LDLc del 8%, con un incremento del 10% en los valores de la citocina antiinflamatoria IL-10 (interleucina 10) y reducción del 6,7% en la citocina proinflamatoria IL-1 β (interleucina 1 β) ¹⁴⁶.

Hay que recordar que existe una rara enfermedad conocida como *sitosterolemia* que puede aparecer en pacientes con un defecto genético por mutaciones de los transportadores ABC_{G5} y ABC_{G8} y que se identifica por la presencia de altas cantidades de fitosteroles en plasma. En los pacientes afectados por este proceso patológico se observa una menor excreción de colesterol en la bilis, lo que ocasiona hipercolesterolemia y un eventual riesgo de aterogénesis prematura, por lo que en estos casos está totalmente contraindicada la ingesta de fitosteroles como parte de la dieta o a través de una suplementación. Otra excepción en cuanto a su administración podría corresponder a pacientes con una historia familiar de enfermedad coronaria que han sido sometidos a cirugía de *bypass* coronario, ya que en algunos casos se ha observado un incremento de fitosteroles plasmáticos.

- Ácidos grasos insaturados

Los resultados obtenidos en distintos ECAs posteriores a la publicación de la Menoguía "Productos naturales en el síndrome metabólico" ¹⁰⁹, ratifican la actuación de los PUFA (ácidos grasos poliinsaturados), sobre el perfil lipídico, de tal forma que los ácidos grasos $\omega 3$ [ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA)], disminuyen los valores plasmáticos de los TG, mientras que los $\omega 6$ [ácido linoléico (LA)] dan lugar a un descenso de los niveles de colesterol ¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

- \downarrow el Ctotal en comparación con dietas pobres en PUFAs y \downarrow el LDL-C, en comparación con dietas ricas en SFA (ácidos grasos saturados).
- El consumo de LA da lugar a resultados variables en las (c) de TG, mientras que

el consumo de EPA y DHA produce un descenso consistente de los valores plasmáticos de TG.

En lo relativo a la seguridad, es importante establecer un balance adecuado entre las concentraciones fisiológicas de los ácidos grasos $\omega 3$ y $\omega 6$, ya que su desequilibrio puede incidir en los procesos inflamatorios y de la coagulación, hechos que podrían conducir al sobrepeso y obesidad y a un incremento del riesgo cardiovascular. En consecuencia, se recomienda que la administración o suplementación con ácidos grasos $\omega 3$ de cadena larga, guarde la siguiente proporción: EPA/DHA (3:2). Aunque se han descrito episodios de sangrado por la actividad antitrombótica de los $\omega 3$, la EFSA considera que la ingesta de EPA y DHA combinados, a dosis de hasta 5 g/día durante 2 años y de hasta 7 g/día durante un tiempo máximo de 6 meses, no aumenta el riesgo de episodios hemorrágicos espontáneos o de complicaciones hemorrágicas, incluso en individuos sometidos a tratamiento con salicilatos o anticoagulantes. Tampoco la ingesta de EPA de forma aislada a dosis de 1,8 g/día durante 2 años, o la de DHA a dosis de 1 g/día, incrementa el riesgo de complicaciones hemorrágicas¹⁰⁹.

La posología que se recomienda es:

- Hipertriglicidemias: EPA/DHA (3:2): 2 -4 g/día
- Mantenimiento de la función cardiaca y presión arterial (EPA/DHA): 250 mg/día como parte de una dieta equilibrada para el mantenimiento de la función cardiaca; 3g/día para la presión arterial
- Hipercolesterolemias: 2,5 g/día

Dentro de las plantas medicinales que interesan por su contenido en ácidos grasos insaturados, destaca el comino negro o ajemuz (*Nigella sativa*) cuyas semillas contienen un aceite rico en LA o AL (57% de ácidos grasos totales); presenta actividad hipoglucemiante e hipolipemiante, con mejoría del estatus antioxidante.

Así, en pacientes tratadas con este aceite se redujeron los valores plasmáticos de TG, C total y LDLc, mientras que se elevó ligeramente la concentración de HDLc. Se ha verificado la capacidad del aceite de comino negro para reducir tanto la PAS como la PAD en pacientes hipertensas en tratamiento convencional y con enfermedades asociadas como hiperlipidemia e hiperglucemia. Es importante destacar que los efectos hipotensores se evidencian tras 6 semanas de tratamiento (Tabla 16).

Tabla 16. Evidencias clínicas sobre los efectos de las semillas y aceite extraído del comino negro

Ensayos Clínicos	Posología	Duración (semanas)	Actividades (mm Hg)	Características del grupo tratado/Evidencias clínicas
Fallah Huseini et al., 2013 ¹⁵⁰	Aceite 2,5 mL x 2/día	8	↓PAS (8,78% mm Hg) ↓PAD (12,46% mm Hg)	Voluntarios sanos Superior a placebo
Ibrahim et al., 2014 ¹⁵¹	1 g/día semillas pulverizadas	4	↓Ctotal ↓TG ↓LDLc ↑HDLc	Mujeres en etapa menopáusica hiperlipidémicas (N: 19 tratamiento; 18 placebo) Superior a placebo
Sohaie Hagh et al., 2021 ¹⁵²	Aceite 2,5 mL x 2/día, antes de las comidas	8	↓PAS (5,87% - 8,37 mm Hg) ↓PAD (9,76% -8,54 mm Hg) ↓TG ↓Ctotal ↓LDLc ↑HDLc Normalización glucemia	Pacientes hipertensos en tratamiento convencional y con enfermedades concomitantes (hiperlipidemia e hiperglucemia) Superior a placebo Eficaz a las 6 semanas

- Chitosán

Es un polisacárido catiónico que se obtiene a partir de la quitina, principal componente estructural del exoesqueleto de crustáceos marinos e insectos, y de las paredes celulares de algunos hongos (*Aspergillus niger* y *Agaricus bisporus*). Su estructura puede variar, y con ello sus propiedades, según la fuente de obtención y forma de procesado, dependiendo principalmente del grado de acetilación que determina la cantidad de unidades de N-acetilglucosamina. No se absorbe a nivel intestinal, pero incide sobre las funciones metabólicas al reducir la absorción de los lípidos y de la glucosa. Entre los mecanismos de acción propuestos para justificar su actividad figuran la capacidad de los grupos amino, cargados positivamente, para interactuar iónicamente con las cargas negativas de los ácidos grasos de la dieta y de los ácidos biliares, reduciendo su absorción intestinal. El chitosán también puede establecer interacciones hidrofóbicas con el colesterol, triglicéridos y esteroides, reduciendo igualmente su absorción. Los datos más relevantes relativos a la actuación del chitosán sobre distintos parámetros del SMet, se reflejan en la siguiente tabla (tabla 17)

De acuerdo con estos datos, el chitosán, a dosis comprendidas entre 1,6 y 3 g/día, ejerce un efecto positivo sobre los principales parámetros que definen el SMet, actuando mediante reducción de la ingesta por aumento de los niveles de leptina y disminución de los de ghrelina. El chitosán también inhibe la

lipasa pancreática, reduciendo la absorción de grasas y favoreciendo su excreción.

- Berberina

La berberina es un alcaloide presente en distintas plantas medicinales: *Hidrastris canadensis* (sello de oro), *Coptis chinensis* (hilo de oro), *Berberis aquifolium* (uva de Oregón), *Berberis vulgaris* (agracejo) y *Berberis aristata* (cúrcuma de árbol).

Su actuación sobre el perfil lipídico (↓LDLc, Ctotal y TG) se debe a una activación de la AMPK (proteína cinasa activada por adenosin monofosfato), que juega un papel clave en la homeostasis energética. Mediante este mecanismo, totalmente distinto al de las estatinas e independiente de los niveles de colesterol intracelulares¹⁵⁶, se produce un aumento de la expresión del gen del receptor hepático del LDLc a nivel postranscripcional. Este incremento es progresivo y dependiente de la dosis y del tiempo de toma de la berberina. Además, la AMPK fosforila e inactiva a la ACC, enzima clave en la síntesis de ácidos grasos, lo cual conduce a una oxidación de los mismos, disminución de su síntesis e inhibición de la síntesis de TG¹⁵⁷. Se ha descrito un mecanismo adicional por actuación sobre la proproteína convertasa subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9), lo que lleva a una disminución de los niveles de proteína y ARNm de PCSK9 de forma dependiente del tiempo y la dosis, pudiendo dar lugar a un aclaramiento del LDLc en sangre¹⁵⁸.

Tabla 17. Chitosán en el síndrome metabólico

Referencia	Tipo de ensayo	Perfil lipídico	Peso corporal	Presión arterial	Metabolismo glucídico	Dosis
Huang et al., 2018 ¹⁵³	Meta-análisis	↓Ctotal y LDLc	Discreta ↓			2-3 g/día
Guo et al., 2020 ¹⁵⁴	Meta-análisis				↓Glucemia en ayunas ↓Hemoglobina A1C	1,6-3 g/día
Moraru et al., 2018 ¹⁵⁵	Meta-análisis	↓Ctotal y LDLc	Discreta ↓	PAS ↓2,68 mm Hg PAD ↓2,14 mm Hg		1,6-3 g/día

El perfil de seguridad demostrado en estudios clínicos y los resultados favorables en la terapia combinada, avalan el uso de la berberina en hiperlipidemias leves, en pacientes que no toleran las estatinas o en los que no se alcanzan los objetivos terapéuticos con la terapia única de síntesis^{159,160}. Además, la berberina actúa sobre la homeostasis de la glucosa reduciendo la glucemia en ayunas, la hemoglobina A1c, los niveles de insulina y mejora la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2¹⁶¹. A nivel cardiovascular manifiesta efectos antiarrítmicos, efectos preventivos en la aterosclerosis, hipolipemiantes, antihipertensivos, mejoría de la remodelación cardíaca en enfermedad isquémica del corazón, mejora de la función cardíaca e inhibición de la fibrosis en miocardiopatías y mejoría de

la disfunción cardíaca e hipertrofia miocárdica en la insuficiencia cardíaca^{162,163}.

Actúa sobre las isoformas 2_{C9}, 2_{D6} y 3_{A4} del citocromo P450, por lo que ciertos fármacos que sufren metabolización hepática por estas vías, pueden verse afectados y aumentar sus efectos terapéuticos y sus efectos secundarios, por lo que se desaconseja su uso concomitante con metformina, tacrolimus, ciclosporina A, inhibidores de la proteasa, verapamilo, tolbutamida, midazolam, dextrometorfano, losartán, fenacetina, digoxina y quinidina.

La posología recomendada (en forma de clorhidrato o sulfato de berberina), oscila en adultos de 0,4 a 1,5 g/día por vía oral durante un máximo de 2 años. La posología habitual en terapia hipolipemiante es de 500 mg dos veces al día, al menos durante 2 meses.

Se dispone de abundantes productos naturales para los cuales se ha demostrado su actuación sobre uno o más de los parámetros implicados en el síndrome metabólico.

Dichos productos, a las dosis recomendadas, pueden ser empleados con dicha finalidad, bien en solitario, bien en combinación entre ellos, o bien como coadyuvantes de las terapias clásicas, conjuntamente con la dieta y la realización de ejercicio físico.

IV. Ansiedad, insomnio y procesos depresivos

Ansiedad. Irritabilidad. Trastornos del sueño

Ansiedad

La ansiedad puede ser considerada como uno de los principales conceptos dentro del ámbito de la salud mental, lo cual no implica que se trate de una categoría simple y uniformemente definida, ya que acoge bajo su paraguas distintas formas de expresión, de tal forma que los trastornos de ansiedad se clasifican en seis tipos: *Trastorno de ansiedad generalizada (TAG)*, *pánico con o sin agorafobia*, *fobia especial*, *fobia específica*, *trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)* y *trastorno por estrés postraumático*. En términos generales, los principales síntomas que definen a la ansiedad son el miedo y la inseguridad. Las manifestaciones más comunes a quienes afecta la ansiedad son la fatiga, inquietud/nerviosismo, alteraciones del sueño, tensión muscular y sensación de ahogo. Y si bien la terapia cognitiva conductual es considerada como la más eficaz para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, en muchas ocasiones se acude al apoyo farmacológico.

La pregunta que se plantea en este momento es ¿sobre qué dianas farmacológicas tienen que actuar los preparados destinados a combatir la ansiedad? Si bien las bases fisiopatológicas de la ansiedad no han sido totalmente dilucidadas, se hipotetiza sobre el hecho de que determinadas estructuras del sistema límbico, que integran el sistema de alarma ante situaciones amenazantes, sería activado por situaciones que de forma errónea son evaluadas como peligrosas. Diversos neurotransmisores, entre los que destacan el

ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la serotonina (5-HT), participan en la regulación de estas estructuras del sistema límbico, y que una alteración en su normal funcionamiento estaría implicada en la ansiedad. El GABA actúa como principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central (SNC). Así, el sistema gabaérgico está implicado en varios procesos neurofisiológicos, como la función motora, el dolor, el sueño, el desarrollo del cerebro y, lo que es más importante, en la ansiedad, por lo que la actuación sobre el sistema GABA puede influir de forma positiva en los estados de ansiedad, con un papel fundamental en los sistemas de freno de la conducta ante situaciones supuestamente amenazantes. Por otra parte, dentro de los numerosos receptores para la serotonina, el subtipo 5-HT_{1A} es el que tiene una mayor implicación en la génesis de la ansiedad (Figura 2).

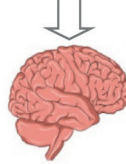
Trastornos del sueño

El sueño es un estado de inconsciencia reversible en el que el cerebro responde en menor medida a los estímulos externos. Un sueño saludable es esencial para el desarrollo neuronal, el aprendizaje, la memoria y la regulación cardiovascular y metabólica. Es necesario dormir lo suficiente para recuperarse después de las actividades y garantizar un funcionamiento óptimo durante la vigilia posterior. La duración del sueño recomendada para los adultos jóvenes es de siete a nueve horas, y para los adultos mayores es de siete a ocho horas si bien, en general, la duración del sueño disminuye con la edad. En general, con la edad, el porcentaje de sueño

Fig.2. Fisiopatología de la ansiedad

1. Alteración del sistema GABAérgico
2. ↑ actividad sistemas serotoninérgicos y adrenérgicos

Intervención farmacológica



Modulación sistema GABAérgico

Agonistas de los receptores presinápticos 5-HT_{1A}

NREM (sin movimientos oculares rápidos) aumenta y el porcentaje de sueño REM (con movimientos oculares rápidos) disminuye, de tal forma que los adultos mayores tienden a tener un sueño menos consolidado con despertares más frecuentes. A lo largo del período de sueño, el cuerpo pasa periódicamente por un ciclo entre el sueño NREM y el sueño REM. Una suposición generalmente aceptada es que la cantidad de sueño es suficiente si el individuo se despierta sintiéndose bien descansado y rinde bien durante el día, además de la duración adecuada, el sueño saludable incluye una buena calidad.

El trastorno de insomnio se caracteriza por una insatisfacción crónica con la cantidad o la calidad del sueño. Se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5ª edición (DSM-5) como una queja subjetiva de dificultad para iniciar el sueño, dificultad para mantener el sueño o despertares tempranos que se producen como mínimo tres noches a la semana durante tres meses, y que se asocian a uno o más síntomas diurnos como la fatiga, el deterioro cognitivo o la alteración del estado de ánimo. Según la Clasificación de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para que una persona sea diagnosticada de insomnio, se requiere que la

dificultad para conciliar o mantener el sueño, o no tener un sueño reparador, dure al menos un mes y que además se acompañe de fatiga diurna, sensación de malestar personal significativo y deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad personal. El insomnio puede afectar a personas de todas las edades, teniendo una incidencia del 30-50% en la población adulta, si bien el grupo de edad con mayor prevalencia es de los 40 a los 60 años.

Entre los principales factores de riesgo para el insomnio, destacan la edad avanzada, el sexo femenino, distintas comorbilidades y el tratamiento con determinados fármacos. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la alteración del sueño se encuentra entre los síntomas de hiperexcitación más prevalentes en los trastornos de ansiedad, de tal forma que los niveles altos de ansiedad se relacionan con la dificultad en la conciliación del sueño¹⁶⁴.

El tratamiento del insomnio debe basarse en su origen, gravedad y duración, sometiendo a consideración en primer lugar la resolución de la causa de dichos trastornos. Y si bien existen técnicas de terapia conductual y de higiene del sueño que han demostrado su eficacia a largo plazo, en la mayoría de los casos se hace necesario el uso de fármacos.

Productos naturales en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio.

En estudios preclínicos se ha demostrado que distintas plantas medicinales y derivados de las mismas pueden ejercer varias acciones dentro del SNC, incluida la unión con los receptores de distintos neurotransmisores, la actuación sobre los canales de Ca^{2+} voltaje dependientes y/o la modulación de procesos enzimáticos como el transportador del GABA (GABA-T), junto, en determinados casos, su efecto sobre los neurotransmisores excitatorios, por lo cual determinadas plantas medicinales serían firmes candidatas a ser empleadas en el tratamiento de la ansiedad.

Por otra parte, no se puede olvidar que la gran mayoría de productos naturales de interés en el tratamiento de las distintas manifestaciones del insomnio, se caracterizan por el hecho de que también ejercen efectos positivos sobre la ansiedad, tal y como se ha demostrado en numerosos estudios clínicos, sobre todo teniendo en cuenta que en el insomnio también se observan alteraciones en la transmisión gabaérgica y la existencia de una interrelación entre niveles altos de ansiedad y la alteración de distintos parámetros del sueño. Ello determina que la práctica totalidad de las plantas medicinales contempladas en el tratamiento de la ansiedad, sean de utilidad frente a las alteraciones del sueño, fundamentalmente en aquellos casos en que la ansiedad se encuentra en la base de las mismas.

Entre las plantas medicinales que ofrecen un mayor interés en pacientes con ansiedad y/o insomnio, según los resultados obtenidos en distintos ECA, se encuentran la pasiflora, la valeriana, el kava, la withania, la melisa, la manzanilla, la lavanda y la hierba luisa, junto con el empleo en forma de aromaterapia de distintas plantas aromáticas. Además de las plantas medicinales citadas, es obligado mencionar a la hay que citar melatonina, con actuación específica sobre el insomnio (Tabla 18).

- Pasiflora (*Passiflora incarnata*)

La pasiflora es una planta medicinal cuyos principales componentes son distintos flavonoides (apigenina, luteolina, quercetina y kampferol) y sus glucósidos (vitexina, isovite-xina, orientina e isoorientina). Los datos de la literatura especializada sugieren que la pasiflora en sí misma, así como sus preparados, ayudan a reducir el estrés y, por tanto, pueden ser útiles en el tratamiento del insomnio, la ansiedad y la depresión.

Su actuación incluye los siguientes mecanismos de acción: **a.** Inhibición de forma dosis dependiente de la unión de los antagonistas específicos a sus receptores GABA_A y GABA_B ; **b.** Inhibición de la recaptación de GABA por los sinaptosomas corticales de rata¹⁶⁵.

En distintos ECA, cuyo objetivo ha sido el establecimiento de la actuación de los preparados de pasiflora frente a estados de ansiedad, bien frente a placebo, bien frente a distintos fármacos (oxazepam, midazolam), se ha observado su efecto positivo en pacientes con ansiedad por distintas causas, siendo dicho efecto menos marcado en personas con síntomas leves¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Según los datos clínicos, la actuación de la pasiflora en estados de ansiedad es comparable al ejercido por el oxazepam y el midazolam. En el 2014, la EMA publicó una monografía en la que se reconocía el estatus de la pasiflora como producto medicinal¹⁶⁹. La pasiflora se encuentra en la lista de la FDA de GRAS (generalmente reconocido como seguro).

No se han observado efectos adversos, como pérdida de memoria o fallo de las funciones psicométricas.

- Valeriana (*Valeriana officinalis*)

Se emplean las raíces de valeriana. Se trata de una planta medicinal tradicionalmente empleada en el tratamiento de distintas afecciones del SNC (insomnio, ansiedad, estados depresivos leves). En su composición destaca su aceite esencial (AE), rico en

Tabla 18. Productos naturales de interés en el tratamiento de la ansiedad/insomnio. Principales características

Producto	Mecanismo acción	Principales resultados	Posología	Interac/contraindicaciones	Reacc. adversas	Referencia
Pasiflora (<i>Passiflora incarnata</i>)	Unión receptores GABA ↓recaptación GABA	Ansiolítico Sedante suave. Antiespasmódica. Favorece el sueño.	260-700mg ext ^o / día	No descritas	No descritas	Janda et al., 2020 ¹⁶⁸
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Unión receptores GABA	Ansiolítico Sedante suave. Antiespasmódica. Favorece el sueño	600 mg ext ^o etanolico/ día	Codeína, citalopramben-zodiazepinas	No descritas	Monografía EMA, 2016 ¹⁷²
Kava (<i>Piper methysticum</i>)	Canales Na ⁺ Canales Ca ²⁺ del sistema GABA Unión receptores GABA	Ansiolítico	120-240 mg kavalactonas/día	Potenciación de otros fármacos ansiolíticos	Molestias estomacales, inquietud, somnolencia, temblor, dolor de cabeza y cansancio	Sarris et al., 2013 ¹⁸⁴
Whitania (<i>Withania somnifera</i>)	GABA mimético	Adaptógeno Ansiolítico	125-1200 mg/día	No descritas	No descritas	Pratte et al., 2014 ¹⁸²
Melisa (<i>Melissa officinalis</i>)	↓GABA-transaminasa	Ansiolítico	300-900 mg/día	No descritas	No descritas	Kennedy et al., 2004 ¹⁸⁵
Manzanilla (<i>Matricaria recutita</i>)	Ligando receptor benzodiazepínico	Ansiolítico	200 mg 1-4 veces/día	No descritas	No descritas	Keefe et al., 2016 ¹⁸⁶
Lavanda (<i>Lavandula angustifolia</i>)	↓liberación glutamato ↓unión Receptores 5HT _{A1}	Ansiolítico Alteraciones del sueño	80 mg/día de aceite esencial	No descritas	No descritas	Kamalifard et al., 2017 ¹⁸⁷
Hierbaluisa (<i>Lippia citriodora</i>)	Modulación sistema GABA	Ansiolítico Favorece el sueño		No descritas	No descritas	Martínez-Rodríguez et al., 2022 ¹⁸⁸
Melatonina	Unión a receptores MT1 y MT2	Favorece el sueño	1-6 mg/día	No descritas	No descritas	Anghel et al., 2022 ¹⁸⁹

mono y sesquiterpenos; ácidos sesquiterpénicos (ácido valerénico y otros); valepotriatos (valtrato e isovaltrato), compuestos estos últimos muy inestables que dan lugar a distintos productos de degradación (baldrinal, homobaldrinal y los ácidos valérico e isovalérico). Entre estos compuestos, destacan por su capacidad de unión a los receptores GABA_A el ácido valerénico y el valeranol.

La mayor parte de ECA realizados con preparados de valeriana, han tenido como objetivo constatar el posible efecto de las mismas sobre las alteraciones del sueño. Así, se ha demostrado que la eficacia del extracto de raíz de valeriana en el insomnio es comparable a la del oxazepam: en pacientes que recibieron 600 mg/día, en horario nocturno, un extracto etanólico de raíz de valeriana o 10 mg de oxazepam¹⁷⁰ se observó un aumento de la calidad del sueño en ambos grupos durante todo el periodo de tratamiento; los síntomas que apuntan a posibles efectos de "resaca" se produjeron en 6 pacientes del grupo de oxazepam frente a 2 del grupo de extracto de raíz de valeriana. Por otra parte, se ha podido constatar que la administración de los preparados de valeriana da lugar a una mejora en la calidad y duración del sueño, junto con una disminución del número de despertares¹⁷¹. Por otra parte, en un número considerable de ECA se subraya que la raíz de valeriana no presenta los efectos indeseables típicos que se observan con el tratamiento convencional de los trastornos del sueño y del estado de ánimo. La raíz de valeriana y sus preparaciones parecen mejorar la estructura del sueño con un inicio gradual de la eficacia, observándose al principio del tratamiento un cambio en la percepción subjetiva del sueño, mientras que los cambios en el EEG del sueño son más pronunciados transcurridos varios días del inicio de la intervención, con una mejoría gradual de los síntomas a las 2 - 4 semanas. Los extractos parecen ser más eficaces en pacientes de edad avanzada, considerados como durmientes pobres e irregulares.

En conjunto, la evidencia emanada de los ECA con extractos hidroalcohólicos en adultos, confirma que tienen un efecto clínico en los trastornos del sueño evaluados mediante calificaciones subjetivas, así como mediante escalas psicométricas validadas y registros del EEG. Estos resultados, junto a los procedentes de otros ECA, han dado lugar a que la EMA¹⁷², la incluya en la categoría WEU (uso bien establecido), correspondiente a medicamentos de libre dispensación. Igualmente, la EMA señala que la indicación "alivio de los trastornos del sueño" se basa en el nivel de evidencia Ib y la indicación "alivio de la tensión nerviosa leve", equiparable a los estados de ansiedad, en el nivel de evidencia III, debido a la práctica ausencia de ECA que valoren la actuación de la valeriana sobre dichas situaciones.

- Kava (*Piper methysticum*)

Esta planta medicinal del Pacífico sur se usa tradicionalmente como relajante. De acuerdo con las definiciones de distintas farmacopeas, el kava corresponde al rizoma pelado y desecado de *Piper methysticum* que contiene alrededor del 5% de resina. Los principales componentes son las kavalactonas (kavaina, 5,6-dihidro kavaina, yangonina, desmetoxiyangonina, methisticina, y dihidromethisticina). El kava contiene asimismo almidones, fibra, azúcares, proteínas, minerales (K, Ca, Mg, Na, Al y Fe) y el alcaloide pipermethistina.

Las kavalactonas son capaces de favorecer la unión de los ligandos con el receptor GABA_A e inhibir la liberación de los neurotransmisores excitatorios *via* bloqueo de los canales de Ca²⁺¹⁷³.

Una revisión Cochrane de 2003 sobre los ECA doblemente ciegos que utilizaron preparaciones de kava (60-280 mg de kavalactonas) en una variedad de trastornos de ansiedad, incluyó 12 ensayos que cumplían los criterios de inclusión¹⁷⁴. Los resultados mostraron una actividad ansiolítica estadísticamente significativa en comparación con el placebo, en todos los ensayos menos uno. En posteriores

ECAs, en los que se emplearon los extractos acuosos de kava, a dosis comprendidas entre 120 y 240 mg de kavalactonas/día, se confirmó la actuación positiva de dichos extractos en la ansiedad generalizada crónica y el TAG¹⁷⁵. En otro ECA de ocho semanas de duración, se evaluó el kava en comparación con la buspirona o el opipramol en el tratamiento del TAG¹⁷⁶. No se encontraron diferencias significativa entre el kava y los fármacos control en relación a la eficacia y la seguridad. En el 60% se alcanzó la remisión completa. Asimismo, se ha evaluado durante seis meses el efecto ansiolítico del kava en mujeres en etapa menopáusica diagnosticadas de TAG, tanto tratadas como no tratadas con THM (terapia hormonal para la menopausia)¹⁷⁷. Se empleó la escala Hamilton para la ansiedad, tanto al inicio como a los tres y seis meses del ensayo. La reducción más significativa en la HAM-A se observó en las pacientes que fueron tratadas con la combinación kava/THM.

Los problemas hepáticos encontrados con determinados preparados de kava a principios del presente siglo, parecen deberse a una mala praxis en el procedimiento de obtención de los extractos, así como en la calidad de la materia prima, ya que en la elaboración de los extractos en conflicto se emplearon no solo los rizomas, sino también sus hojas, las cuales presentan en su composición una concentración del alcaloide pipermetistina (0,2%) muy superior a la de los rizomas (45 ppm)¹⁷⁸.

De acuerdo con los datos procedentes de distintos ECAs, otros efectos secundarios (molestias estomacales, inquietud, somnolencia, temblor, dolor de cabeza y cansancio) fueron transitorios e infrecuentes. Los datos clínicos de que se dispone sugieren que los preparados de kava son bastante seguros en los tratamientos a corto plazo (1-24 semanas). Aunque a día de hoy no están aprobados por las autoridades europeas.

- Withania= Aswagandha (*Withania somnifera*)

Las raíces de whitania han sido incluidas en las últimas décadas entre las materias primas vegetales de interés como adaptógeno. Sus principales componentes activos, los withanólidos, poseen propiedades GABA miméticas¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

En estudios en humanos, una revisión sistemática sobre la actuación de la ashwagandha en la ansiedad/estrés¹⁸², en la que se incluyeron cinco ECAs (400 participantes), mostraron un beneficio significativo. Las dosis oscilaron entre 125 y 1.200 mg al día, y los ensayos duraron entre 6 y 16 semanas. Desde esta revisión, se ha realizado otro ECA doble ciego (8 semanas de duración) en 52 personas con estrés crónico¹⁸³. Los resultados mostraron que la administración de 600 mg de ext^o de ashwaganda/día, dio lugar a una reducción significativa en el estrés, junto con una disminución también significativa en los valores del cortisol salival (biomarcador de estrés/ansiedad).

- Melisa (*Melissa officinalis*)

Las hojas de melisa tienen un largo uso tradicional como sedantes suaves y espasmolíticas. Sus componentes activos, además de su aceite esencial, (citronelol y citral), son los distintos derivados polifenólicos (flavonoides y taninos). Los estudios *in vitro* han revelado una actividad ansiolítica a través del incremento de los niveles de GABA mediante la inhibición de la GABA-transaminasa^{190,191}.

Los ECA de que se dispone, en todos los casos con un bajo número de participantes, apuntan hacia el efecto positivo de los preparados de melisa sobre el estado de ansiedad, tanto en adultos como en niños (300, 600 o 900 mg/día)^{185,192}.

- Manzanilla (*Matricaria recutita*)

Las sumidades floridas de la manzanilla se consumen ampliamente en todo el mundo occidental en forma de infusión, con una historia de uso tradicional como relajante suave.

Sus principales componentes corresponden a los flavonoides, entre los que destaca la apigenina, y el aceite esencial, rico en azulenos (chamazuleno) y bisabolol.

Los ensayos preclínicos apuntan hacia una actuación de los principales componentes de los capítulos florales de la manzanilla sobre el sistema GABA^{190,19}. La apigenina, componente flavónico de la manzanilla, se comporta como ligando del receptor benzodiazepínico, el cual entra a formar parte del complejo GABA.¹⁹⁴

En humanos, en un ECA doble ciego de 8 semanas en el que participaron 57 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (TAG), la administración de manzanilla (220 mg, 1-4 veces /día) mostró una disminución altamente significativa de la puntuación en la escala HAM-A frente al grupo placebo¹⁹⁵. Un análisis *post hoc* de la misma muestra descubrió que también puede reducir la depresión comórbida (según la escala HAM-D) en pacientes con ansiedad¹⁹⁶.

Por otra parte, en otro ECA se observó que la administración a corto y largo plazo (8-38 semanas) con 1.500 mg de manzanilla (cápsula de 500 mg/3 veces al día) a pacientes con TAG, daba lugar en la semana 8 a que el 58% de pacientes que cumplía los criterios de respuesta clínica en el grupo tratado, con reducciones significativas de la ansiedad¹⁸⁶.

- Lavanda (*Lavandula angustifolia*)

La parte de planta empleada son las sumidades floridas, en cuya composición destaca su aceite esencial, con un alto contenido en linalol y acetato de linalilo.

El linalol favorece la liberación de serotonina y reduce los niveles de cortisol. Estos datos sugieren un efecto positivo del linalol y, por ende, del aceite esencial de lavanda, sobre las alteraciones de la memoria y de la conducta¹⁹⁷. Por otra parte, el aceite esencial de lavanda es capaz de actuar sobre los canales de Ca²⁺-tipo T, implicados en la regulación de la liberación de los neurotransmisores excitatorios (glutamato), inhibiendo la liberación

de los mismos¹⁹⁸, junto con una disminución de la capacidad de unión de los receptores 5-HT_{A1}¹⁹⁹.

Los ECA realizados hasta la actualidad han demostrado la actividad ansiolítica de *L. angustifolia* en pacientes con TAG. Así, la lavanda utilizada en forma de cápsulas (500 mg) o aromaterapia mejoró significativamente la PSQI (Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh) (P < 0,05) en mujeres en etapa menopáusica y en ancianas. La aromaterapia con lavanda también mejoró la sexualidad funcional (P < 0,001), depresión (P < 0,001), ansiedad (P < 0,001) y síntomas físicos (P < 0,001)²⁰⁰. Por otra parte, la administración de 80 mg/día del aceite esencial encapsulado de *L. angustifolia* mostró igualmente una disminución significativa frente a placebo en las distintas escalas empleadas [HAM-A, PSQI y CGI (Clinical global impressions)]²⁰¹. Y en un ECA de diez semanas de duración, en el que participaron 212 pacientes, se evaluó mediante la escala HAM-A y el PSQI el efecto de 80 mg/día de aceite de lavanda sobre los estados de ansiedad y las alteraciones del sueño. En comparación con el placebo, redujo significativamente las puntuaciones totales del HAM-A (p < 0,001) y sobre el PSQI (p = 0,002), atribuyéndose los efectos positivos sobre las alteraciones del sueño a la actuación ansiolítica del producto²⁰².

- Hierbaluisa (*Lippia citriodora*)

Los principales componentes de las hojas de la hierbaluisa son el aceite esencial y los polifenoles. El aceite esencial se caracteriza por la presencia de monoterpenos (citral A, citral B, 1,8-cineol, geraniol, linalol y limoneno), junto con un derivado sesquiterpénico, el óxido de cariofileno. Los derivados polifenólicos están representados por distintos derivados del ácido cafeico (verbascosido) y diversos flavonoides (salvigenina, eupatorina, eupafolina y derivados de la luteolina)²⁰³. Además, en su composición entran a formar parte distintos ácidos grasos (ácido palmítico).

Su posible efecto ansiolítico es debido fundamentalmente a sus derivados terpénicos y a los ácidos grasos. Estos compuestos actuarían mediante una modulación del sistema GABA, a través de la actuación sobre el canal de Cl⁻. Y si bien en un ECA reciente¹⁸⁸, un preparado de hierbaluisa mostró una actuación positiva en pacientes con insomnio, sobre todo en la reducción del insomnio y mejoría de la calidad total del sueño, las limitaciones de este ECA no permiten que los preparados de hierbaluisa puedan ser considerados por la EMA como un producto medicinal de uso bien establecido (WEU). Los preparados de hierbaluisa pueden ser empleados, tomando como base su uso tradicional en caso de:

- Síntomas moderados de estrés mental y de alteraciones del sueño.
- Tratamiento sintomático de molestias gastrointestinales moderadas (hinchazón y flatulencia).

Además, se reconoce que las fórmulas que combinan múltiples ingredientes activos pueden ser sinérgicamente más eficaces, actuando a través de vías independientes pero complementarias. Así, la combinación de valeriana y lúpulo se mostró más eficaz sobre los distintos parámetros del sueño que la administración de valeriana en solitario^{204,205}. Por otra

parte, en otro ECA en el que participaron mujeres en etapa menopáusica, se observó que la administración de aceite esencial de valeriana y de melisa, dio lugar a una reducción de cinco puntos en la escala PSQI²⁰⁶. Igualmente, la administración de una mezcla de valeriana, pasiflora y lúpulo a pacientes con insomnio primario, mejoró el tiempo total de sueño y la latencia del mismo, junto con una disminución de los despertares nocturnos²⁰⁷.

Tal y como se comentó anteriormente, los aceites esenciales (AE) de distintas plantas aromáticas, han sido objeto de ECAs, cuyo objetivo era poner de manifiesto la utilidad de dichos AE en forma de aromas (aromaterapia) en situaciones de ansiedad y/o alteraciones del sueño. Las vías de administración más habituales en aromaterapia son la inhalatoria y la cutánea. Entre los AE para los cuales se ha evidenciado un efecto positivo en casos de ansiedad o insomnio cabe citar en primer lugar el obtenido a partir de la lavanda, para el que se demostró en un ECA en el que participaron personas de edad geriátrica, que daba lugar a un aumento en los niveles plasmáticos de melatonina, con la consiguiente mejora en la conciliación y calidad del sueño²⁰⁸, sin olvidar los efectos positivos del AE de violeta (*Viola odorata*) en pacientes con insomnio crónico²⁰⁹ y los ejercidos por la inhalación de mezclas de distintos aceites esenciales²¹⁰:

- limón, eucalipto, árbol del té y menta → ↓estrés e ↑ de la calidad del sueño
- lavanda, geranio, canela, neroli e ylang-ylang → ↓estrés e ↑ de la calidad del sueño
- lavanda y limón, en mujeres en etapa menopáusica → ↑ de la calidad del sueño
- lavanda y naranja amarga, en mujeres en etapa menopáusica → ↑ de la calidad del sueño

- Melatonina

La melatonina es una hormona producida en la glándula pineal, controlada por el núcleo supraquiasmático hipotalámico y sintetizada a partir del triptófano, cuya secreción es dependiente del ritmo circadiano, por lo que sus concentraciones plasmáticas varían de acuerdo al ciclo diurno/nocturno en respuesta a cambios en la iluminación ambiental que son percibidos por la retina, controlando el ciclo diario vigilia/sueño, a la vez que participa en distintas funciones fisiológicas. La amplitud del pico nocturno de secreción de melatonina alcanza sus máximos niveles entre los 4 y los 7 años de edad, tras lo cual los niveles permanecen más o menos estables hasta los 35-40 años. A partir de esta edad, disminuye gradualmente hasta los 70 años, llegando a igualarse los niveles del día y de la noche.

Los receptores de la melatonina (MT1, MT2 y MT3), se expresan, además de en el cerebro, en distintos órganos y tejidos (sistema cardiovascular, ojos, hígado, vesícula biliar, riñones, colon y piel). La activación de los MT1 y MT2 promueve el sueño, modula la actividad locomotriz y regula el ritmo circadiano, hechos en los que se basa su demostrada eficacia en pacientes afectados de insomnio^{189,211} a los que ayuda a conseguir una mejor conciliación y mantenimiento del sueño.

Las dosis máximas efectivas de la melatonina se encuentran entre 0,5 y 10mg/día, ya que concentraciones plasmáticas superiores a las fisiológicas pueden conducir a una desensibilización de sus receptores. La EFSA²¹² recomienda el empleo de 0,3-1 mg/día.

Se trata de un producto seguro, con escasos y leves efectos secundarios (dolor de cabeza, náuseas, mareo). En muchas ocasiones los preparados de melatonina se asocian con determinados micronutrientes (magnesio, vit B₆ y B₁₂), cuya función es la de aumentar el efecto de esta hormona, así como con extractos de distintas plantas medicinales activas en insomnio/ansiedad (valeriana, pasiflora, melisa...).

La melatonina también se encuentra en pequeñas cantidades en algunas frutas y verduras (almendras, bayas de goji, pipas de girasol, cardamomo, hinojo, cilantro, mostaza y cerezas). Esta melatonina de origen vegetal, denominada *fitomelatonina*, es comercializada por distintos laboratorios como complemento alimenticio.

Y si bien su interés en este apartado se centra en su actuación sobre el sueño, no se puede dejar de lado la implicación de la disminución de esta hormona en otras situaciones patológicas como es el caso del síndrome metabólico, sobre todo en lo que concierne a la DM tipo 2 y el sobrepeso/obesidad^{109,213}

Procesos depresivos

La depresión consiste en una alteración de las emociones que genera un sentimiento de tristeza constante y una pérdida de interés por las cosas, incluso por uno mismo. Este estado, va a condicionar una disminución de las funciones psíquicas.

Las causas de la depresión son muy variadas, considerando además de los factores genéticos y las depresiones que pueden acompañar a cuadros orgánicos (Síndrome de Cushing, demencias, etc.), otras cuestiones que pueden afectar a la persona a lo largo de su vida (experiencias vitales pasadas, conductas aprendidas), siendo quizás uno de los factores más importantes la personalidad previa del sujeto.

Desde un punto de vista médico, no debemos olvidar que algunos fármacos, también pueden estar en el origen de la depresión, tales como AINEs (antiinflamatorios no esteroideos), ciertas benzodiazepinas, anticolinérgicos, anticonvulsivantes, β bloqueantes, corticoides, estatinas, fibratos, etc.

El consumo de fármacos para tratar este problema es tan alto y preocupante que algunos consideran que el consumo de tranquilizantes y antidepresivos en nuestro país es uno

de los más elevados del mundo. Por otra parte, un estudio asocia el uso de antidepresivos con un incremento en el riesgo de muerte por cualquier causa del 33%, y el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en un 14%²¹⁴.

En cuanto al diagnóstico, se pueden utilizar diferentes escalas, como la escala de depresión de Beck o de Hamilton, así como los criterios de la ICD 10 / International Classification of Diseases (Clasificación Internacional de enfermedades) de la OMS (Tabla 19), que pueden ser de interés no solo desde el punto de vista del diagnóstico, sino para evaluar la evolución de la paciente.

Tratamiento con fitofármacos

- Hiperico (*Hypericum perforatum*)

Se emplea la sumidad florida que debe tener un contenido mínimo de un 0,08% de hipericinas totales en relación a la materia seca según la RFE. Excluyendo las indicaciones que pueda tener en relación a su uso externo, en la actualidad el interés del hipérico se centra en el tratamiento de la depresión leve y moderada y su efecto antiviral.

Sus principales componentes son: naftodiantronas (0.03-0.4 %): hipericina (0.5 - 0.7 %) y pseudohipericina; derivados del floroglucinol (0,2-4 %) principalmente hiperforina; flavonoides (2-4%): hiperósido, rutosido, quercetina, isoquercetina, quercitrina, isoquercitrina, biflavonoides (amentoflavona); procianidinas, xantonas y aceite esencial²¹⁵.

La hipericina se considera el ingrediente activo principal de la planta, y la estandarización de la planta se hace en relación a su contenido, aunque la EMA considera que debería indicarse además, el contenido de flavonoides e hiperforina.

Los mecanismos implicados en el efecto antidepresivo del hipérico son múltiples, actuando a distintos niveles:

- ↓ monoaminoxidasa A y B (Mao A y B)
- ↓ de la catecol ortometiltransferasa (COMT)
- Interacción con receptores GABA
- ↓recaptación de serotonina. A diferencia de los antidepresivos clásicos que se ligan al neurotransmisor, el hipérico podría bloquear el punto de entrada conduciendo a un incremento en los niveles de neurotransmisores y así al efecto antidepresivo.
- ↓Recaptación noradrenalina y dopamina
- Actuación sobre el L- glutamato
- Supresión de la liberación de IL 6, modulando la liberación de cortisol

Los estudios clínicos realizados con hipérico, permiten extraer las siguientes conclusiones:

- Tiene un efecto relajante, aunque no sedante.
- Demuestra ser equipotente en relación a los distintos parámetros utilizados para investigar la acción de otros medicamentos antidepresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e imipramina), con

Tabla 19: Criterios de la ICD 10 / International Classification of Diseases para la depresión.

Síntomas primarios	Otros síntomas comunes
Humor bajo, falta de interés y diversión, poca energía...	Dificultades de concentración, sentimiento de inutilidad, sentimiento de culpabilidad, retardo psicomotor/agitación, pensamientos suicidas, insomnio, poco apetito...
Al menos 2 de los síntomas primarios deben estar presentes	2 - 4 de los otros síntomas comunes deben estar presentes
Duración de los síntomas: al menos 2 semanas	

menos efectos secundarios y siendo superior a placebo, tal y como quedó demostrado en múltiples ECAs y metaanálisis^{70, 216-222}

- Su utilización en las depresiones de carácter leve a moderado viene avalado por EMA, ESCOP y las revisiones Cochrane²²³⁻²²⁵
- Los datos procedentes de los distintos ECAs muestran que los preparados de hipérico son mejor tolerados que los fármacos antidepressivos clásicos.

Como efectos secundarios, pueden aparecer trastornos gastrointestinales, alteraciones del sueño, cefalea, sequedad de boca, inquietud, desasosiego, reacciones de tipo alérgico y fatiga, si bien en menor medida que lo que acontece con la medicación antidepressiva habitual.

Puede dar lugar a fotosensibilización tras la ingesta de dosis altas y posterior exposición al sol.

Debido al hecho de que la hiperforina induce algunos enzimas de la vía del CYP (citocromo P) y la glicoproteína P, los preparados

de hipérico pueden interactuar con medicamentos antirretrovirales (indinavir, nevirapina), inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus), digoxina (proteína transportadora P-glicoproteína), anticancerosos (imatinib, irinotecan, docetaxel), antiagregantes y anticoagulantes (wafarina, clopidogrel, fenprocumon), anticonceptivos orales.

La administración de preparados de hipérico se encuentra contraindicada en caso de tratamiento con otros fármacos IMAO (inhibidores de la monoaminoxidasa) o ISRS, ya que podría provocar la aparición de un síndrome serotoninérgico por hiperestimulación (sudor, temblor, flush, confusión y agitación).

Si bien en algunos ensayos clínicos se han empleado dosis de hasta 1800 mg/día de extracto seco, la EMA establece una dosis diaria de 600-1200 mg de dicho extracto²²³. (Tabla 20)

A la hora de pautar el tratamiento es importante considerar la vida media, lo que permitiría administrar una sola toma al día. Los niveles estables en sangre se obtienen tras cuatro días.

Tabla 20. Principales características farmacocinéticas de los componentes activos de *H. perforatum*

	Detección en sangre	Concentración máxima en plasma	Vida media
Hipericina	1,3 h	4,6 h	24,8 – 26,5 h
pseudohipericina	0,3 h	0,4 – 0,6 h	16,3 – 36 h
hiperforina		2,4 – 3,6 h	9 h

- Azafrán (*Crocus sativus*)

Si bien el azafrán no dispone de monografía de EMA ni de ESCOP, en los últimos años han aparecido numerosos estudios acerca de su efecto antidepressivo. Se utilizan los estigmas y las terminaciones de los estilos desecados.

Sus principios activos más importantes son: crocina y crocetina (carotenoides de color rojizo), safranal (principal responsable del aroma característico) y picrocrocina (sabor amargo). La crocina es hidrolizada a crocetina (metabolito activo) en el intestino, por la acción bacteriana y se absorbe rápidamente. La concentración máxima en sangre se obtiene 60 – 90 minutos tras su administración oral y tiene una vida media de 6,1 a 7,5 horas. Atraviesa la BHE por un mecanismo de difusión pasiva.

En su actuación en los procesos depresivos intervienen distintos mecanismos:

- Efecto antagónico sobre los receptores de NMDA, que en pacientes con depresión están sobreactivados.
- Disminución de los niveles de cortisol que están anormalmente elevados.
- Efecto antagónico sobre los receptores GABA y los receptores sigma opiáceos.
- ↓la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina en la sinapsis.

En modelos animales, se ha observado que la crocina, la crocetina y el safranal son los responsables de esta acción. (Tabla 21)

Los preparados de azafrán muestran efectos positivos con altas tasas de remisión similares a medicamentos antidepressivos como imipramina, fluoxetina y citalopram.

A la vista de los datos disponibles, se puede afirmar que los preparados de azafrán son seguros a las dosis empleadas en los

Tabla 21. Azafrán en la depresión. Ensayos clínicos.

Autor-año	Nº pacientes	Duración (semanas)	Dosis	Resultados
Akhondzadeh et al., 2004 ²²⁶	30	6	30 mg/día (azafrán) 100 mg/día (imipramina)	Efectividad similar a imipramina. Menos efectos secundarios
Mazidi et al., 2016 ²²⁷	60	12/ 6-12	50 mg azafrán/placebo, 2 veces al día	Reducción en BAI y BDI
Tabeshpour et al., 2017 ²²⁸	78	8/ 4-8	15 mg azafrán/placebo, 2 veces al día	Reducción en BDI-II en relación a placebo.
Ghajar et al., 2017 ²²⁹	66	6/ 2-4-6	15 mg/2 veces al día (azafrán) 20 mg/2 veces al día (citalopram)	Efectividad similar a citalopram en reducción de depresión y ansiedad asociada.
Kashani et al., 2017 ²³⁰	68	6	15 mg/2 veces al día (azafrán) 20 mg/2 veces al día (fluoxetina)	Efectividad similar a fluoxetina
Jelodar et al., 2018 ²³¹	40	4	20 mg/día fluoxetina + 30 mg /día azafran; placebo + 20 mg/día fluoxetina	La asociación reduce los niveles de homocisteína en sangre. En ambos grupos mejora BDI
Kashani et al., 2018 ²³²	60	6	15 mg azafrán/placebo, 2 veces al día	Reducción en HAM-D17, y de los sofocos.
Lopresti y Smith, 2021 ²³³	86	12/4-8-12	14 mg (affron®)/placebo, 2 veces al día	Mejora ansiedad y depresión y síntomas vasomotores (GCS), sin incidencia en otros síntomas somáticos en relación a placebo

Tabla 20. HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton; HAM-D17: Escala de depresión de Hamilton; BDI: Escala de Depresión de Beck; BAI: Escala de Ansiedad de Beck;GCS Escala climatérica de Green

distintos ECAs (30 mg/día). Un estudio en voluntarios sanos con dosis altas (hasta 400 mg/día), mostraba leves cambios en parámetros bioquímicos y hematológicos, pero poco significativos. Presenta menos efectos secundarios que los antidepresivos de síntesis, comparables a los observados en los grupos placebo: síntomas digestivos leves (disminución del apetito, náuseas, vómitos, diarrea), ansiedad, disminución del apetito, dolor de cabeza y sudoración.

- **Cúrcuma (*Curcuma longa*)**

La parte de planta que se emplea es el rizoma. Clásicamente se ha utilizado como planta digestiva, colerética y colagoga. En los últimos años han adquirido un gran interés sus efectos sobre la inflamación y en el campo de la neuropsiquiatría. Y si bien la monografía de la EMA no incluye entre sus indicaciones el tratamiento de procesos depresivos, los más recientes ECA avalan su empleo en este sentido.

En su composición entran a formar parte flavonoides, aceite esencial (2-7%) y curcuminoides (3-5%), responsables estos últimos del color amarillo característico de los rizomas y entre los cuales destaca la curcumina, principal componente responsable de la actividad biológica de la cúrcuma.

Dado que la inflamación es uno de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la depresión, la curcumina contribuye a la prevención y el tratamiento de la misma regulando marcadores inflamatorios, como la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1, IL-10 y TNF- α) y la activación de factores de transcripción proinflamatorios (NF-kB, inflammasoma, NLRP3 e interleucina-1 β). Inhibe la COX2 (ciclooxigenasa 2) y la producción de PG_{E2} (Prostaglandina E2).

Otros mecanismos implicados son la modulación de neurotransmisores (inhibición de MAO con aumento de serotonina, noradrenalina y dopamina, e inhibición de la liberación de glutamato); la regulación de los niveles de

BDNF (Factor neurotrófico derivado del cerebro) disminuyendo la neurotoxicidad; por su efecto antioxidante, reduce el óxido nítrico y la disfunción mitocondrial; regula el funcionamiento del eje HPA (hipotálamo-hipófisis-suprarrenal) y los comportamientos depresivos inducidos por el estrés^{234,235}.

En la mayor parte de los estudios, realizados en pacientes con depresión mayor, se observó una mejoría en las puntuaciones de las diferentes escalas cuando el tratamiento habitual se asoció con la administración de curcumina, de forma más marcada en pacientes que presentan una depresión atípica²³⁶⁻²⁴⁰.

Aun cuando no se ha podido establecer una clara evidencia, se ha sugerido que la hepatotoxicidad descrita en algunos casos de consumo prolongado de complementos de cúrcuma, asociada a menudo a potenciadores de su biodisponibilidad, particularmente piperina, dicho efecto negativo podría atribuirse a la adición de adyuvantes que inhiben las principales vías de detoxificación del organismo (como la piperina), a la adulteración con curcumina sintética, a interacciones con otros fármacos o a la presencia de contaminantes diversos²⁴¹⁻²⁴³.

En cuanto a efectos secundarios derivados de la administración de la cúrcuma, considerada como segura por la FDA, se han descrito síntomas digestivos leves (náuseas, diarrea), cefaleas y vértigo. Puede comportarse como quelante del hierro.

Potencialmente, si bien no existen evidencias clínicas en este sentido, puede interactuar con anticoagulantes, AINEs, reserpina, hipolipemiantes e inmunosupresores.

Está contraindicada, como ocurre con la totalidad de los fármacos con actividad colerética y/o colecistocinética, en caso de cálculos biliares y obstrucción biliar.

Hay que tener en cuenta que uno de los principales inconvenientes de la curcumina es su baja biodisponibilidad, debida a su escasa solubilidad en agua, baja absorción y rápido metabolismo y excreción, lo que ha conducido

al desarrollo de nuevas formulaciones (liposomas, nanopartículas) que garanticen mayores concentraciones plasmáticas de curcumina libre. Bajo estas formas, atraviesa mejor la BHE (barrera hemato encefálica) y es detectada en el LCR (líquido ceforraquídeo).

De acuerdo con los ensayos clínicos, la dosis a administrar de curcumina es de 1g/día, si bien el empleo de las nuevas formulaciones que incrementan su biodisponibilidad, permiten disminuir de forma significativa esta dosificación.

Recomendaciones higiénico dietéticas en pacientes con depresión

A la hora de tratar a paciente con depresión, no se puede perder de vista la importancia que en la buena resolución de la misma pueden tener factores tales como la alimentación y el ejercicio físico. Así, muchos neurotransmisores y neuromoduladores son sintetizados utilizando precursores procedentes de los alimentos, y algunos nutrientes, como los ácidos grasos omega-3, el zinc, el magnesio, el hierro, el ácido fólico y la vitamina B12, pueden ser muy eficaces en relación a la prevención de la depresión. Podemos aconsejar a la paciente incrementar el consumo de cereales integrales,

frutas, verduras, frutos secos y legumbres, así como carnes magras, pollo y mariscos, disminuyendo el consumo de alimentos relacionados con un mayor riesgo de depresión como son los carbohidratos simples, almidones refinados y alimentos altamente procesados^{244,245}.

Hay que tener también en cuenta que la actividad física se relaciona de forma inversa con los niveles de depresión en individuos de todas las edades, como ponen de manifiesto numerosos estudios, ya que con ella se estimula la producción de proteínas que reparan las neuronas y aumentan su proliferación, se regulan los niveles de serotonina y otros neurotransmisores, se incrementa el flujo sanguíneo cerebral y se estimula la liberación de endorfinas^{246,247}.

Por otro lado, algunos estudios apuntan hacia el hecho de que determinadas cepas probióticas son capaces de aumentar el factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF) regulando las citocinas inflamatorias y el estrés oxidativo²⁴⁸. Y si bien la mayor parte de los estudios se han realizado en animales, en los pocos realizados en humanos se observa evidencia de un efecto antidepresivo y ansiolítico similar al obtenido en los estudios preclínicos²⁴⁹, por lo que podría ser de interés el tratamiento de las disbiosis en este tipo de pacientes.

V. Deterioro cognitivo

Productos naturales en el deterioro cognitivo

Los trastornos derivados del deterioro cognitivo constituyen un problema creciente de salud pública: se espera que la prevalencia mundial de la demencia se triplique para el año 2050. Aparecen mayoritariamente en individuos de edad avanzada, durante la etapa de envejecimiento. Es un proceso fisiológico que implica un deterioro general del organismo, que en el cerebro conduce a una disminución de la liberación de neurotransmisores, de tal forma que las personas con un envejecimiento normal pueden ver afectadas sus capacidades cognitivas (memoria, atención, lenguaje,...) sin que ello afecte su calidad de vida: se trata del declive cognitivo asociado a la edad. Sin embargo, en ocasiones, estas manifestaciones pueden evolucionar hacia situaciones patológicas como el deterioro cognitivo leve o la demencia. La DSM 5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edición), de la Asociación Americana de Psiquiatría²⁵⁰, distingue diversos tipos de trastornos neurocognitivos los cuales, según sea su gravedad, pueden ser leves o mayores.

Unas de las demencias más frecuentes son la de tipo degenerativo y la vascular, aunque también se dan formas mixtas. En la demencia degenerativa, conocida también como enfermedad de Alzheimer, se produce una degeneración cerebral progresiva que afecta principalmente a la corteza cerebral y a ciertas áreas subcorticales relacionadas con la memoria, el lenguaje, la capacidad de aprendizaje y el comportamiento.

Las alteraciones de la cognición son más comunes en mujeres que en hombres, siendo

mayor la incidencia en mujeres en etapa menopáusica que en la premenopáusica.

En la actualidad, las dianas farmacológicas para el tratamiento del deterioro cognitivo, consiste en el empleo de fármacos que pueden incrementar la memoria y retardar la progresión del deterioro cognitivo a través de diferentes mecanismos:

- Modulación de la transmisión colinérgica o la glutamatérgica
- Neuroprotectoción, o secundariamente, mejorando la circulación cerebral.

En Fitoterapia se dispone de varios preparados que poseen estas y otras actividades entre los cuales sobresale el extracto seco purificado de hoja de ginkgo, junto con la raíz de ginseng, la huperzina, la parte aérea de bacopa y el azafrán, así como distintos polifenoles (curcumina, antocianósidos del mirtilo y de la uva, flavonoles del cacao, isoflavonas, resveratrol).

- Ginkgo (*Ginkgo biloba*)

Se emplea el extracto seco purificado de hoja de ginkgo; es el de mayor evidencia de eficacia, en particular en el tratamiento de la demencia senil, y uno de los más empleados en terapéutica. Se trata de un extracto hidroacetónico, obtenido a partir de la hoja desecada de *Ginkgo biloba* L. que debe contener 22.0-27.0% de flavonoides (expresados como heterósidos de flavonas), 2.6-3.2% de bilobárido, 2.8-3.4% de ginkgolidos A, B y C, y un máximo de 5 ppm de ácidos ginkgólicos³. Sus mecanismos de acción quedan expresados en la tabla 22.

La EMA aprueba el uso bien establecido (WEU) para la mejora del deterioro cognitivo asociado a la edad y de la calidad de vida en la demencia leve o moderada, del extracto seco purificado de hoja de ginkgo.

Tabla 22. Actividad del extracto purificado de la hoja de ginkgo a nivel cerebral.

Actividad	Mecanismos
Neuroprotectora	Antioxidante: protege la degradación de fosfolípidos de la membrana neuronal; incrementa la tolerancia a la hipoxia. ↓la agregación de péptido β-amiloide y reduce sus efectos tóxicos. ↑la liberación de BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) activando la neurogénesis ↓la disminución de receptores muscarínicos y α2-adrenérgicos ligada a la edad.
Modulación de la neurotransmisión	Regula la transmisión colinérgica. ↓la MAO. ↓la recaptación de serotonina, dopamina y noradrenalina.
Modulación neuroendocrina	↓la secreción de hormona liberadora de corticotropina, reguladora del eje HPA. ↓la liberación de cortisol en humanos sanos sometidos a situaciones de estrés.
Vasoregulación	Relajación de arterias Vasoconstricción venosa ↑resistencia capilar ↓PAF (factor de agregación plaquetaria) (Ginkgólido B) ↑fibrinolisis ↓Riesgo de trombosis

La dosis recomendada para adultos y ancianos es de 120-240 mg/día, por vía oral, en una o en varias tomas, durante un mínimo de 8 semanas. Si transcurridos 3 meses no se produce una mejora de los síntomas o, al contrario, éstos empeoran debe valorarse la conveniencia de interrumpir el tratamiento.

Numerosos estudios clínicos evidencian la eficacia del extracto de ginkgo en el tratamiento de la demencia senil²⁵¹⁻²⁵³, con eficacia similar a la del donepezilo y con menores efectos secundarios²⁵⁴⁻²⁵⁵. El estudio prospectivo multicéntrico ICTUS concluye que la suplementación con extracto de ginkgo puede proporcionar beneficios cognitivos adicionales en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa²⁵⁶. La revisión más reciente concluye que este extracto aporta efectos beneficiosos para pacientes con demencia cuando se administra a dosis superiores a 200 mg/día durante al menos 22 semanas²⁵⁷.

Raramente, el tratamiento con extracto de ginkgo puede ocasionar trastornos gastrointestinales leves, dolor de cabeza o reacciones alérgicas cutáneas. Por su actividad antiagregante plaquetaria, debe emplearse

con precaución en pacientes con tratamiento concomitante con fármacos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, especialmente si tienen tendencia al sangrado. Si bien a las dosis terapéuticas recomendadas no se ha descrito interacción con anticoagulantes, ni incremento de riesgo de sangrado, es recomendable la supervisión médica en estas situaciones. El tratamiento debe suspenderse 3-4 días antes de una intervención quirúrgica, debido a que puede aumentar la susceptibilidad al sangrado. No se recomienda administrar preparados de ginkgo conjuntamente con efavirenz o con nifedipina, ya que pueden reducir la concentración plasmática del primero o incrementar la del segundo. En pacientes con epilepsia no puede descartarse la aparición de nuevas crisis como consecuencia de la ingesta de preparados de ginkgo.

- Ginseng (*Panax ginseng*)

La raíz de ginseng procede de *Panax ginseng* (ginseng coreano). Según ESCOP¹¹ (ESCOP, 2003), su administración está indicada en situaciones que presenten disminución de las capacidades físicas y mentales, en particular en caso de disminución de la capacidad de concentración.

Los principios activos más importantes del ginseng son saponósidos triterpénicos (ginsenosidos), para los cuales se han descrito una variedad de actividades farmacológicas, en ocasiones opuestas según sea su estructura. Poseen acción estimulante/depresora del SNC como consecuencia de la modulación de diferentes neurotransmisores (noradrenalina, serotonina, dopamina, GABA, glutamato, acetilcolina) y neuroprotectora, reducen la agregación del péptido β -amiloide (A β) y la hiperfosforilación de la proteína tau. Algunos ginsenosidos incrementan la expresión de diferentes factores neurotróficos^{258,259}. Los polisacaridos del ginseng rojo reducen la acumulación de péptido β -amiloide, la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y la pérdida de neuronas, estimulan la neurogénesis a nivel de hipocampo y mejoran la función cognitiva tanto en ratones envejecidos sanos como con enfermedad de Alzheimer²⁶⁰.

Si bien la evidencia de la eficacia clínica de preparados de ginseng en pacientes con Alzheimer es limitada, refleja beneficios tras 12 semanas de tratamiento (1,5 - 9 g/día de ginseng)²⁵⁹. La dosis diaria recomendada para adultos es de 0,5-2 g de raíz de ginseng vía oral o dosis equivalentes de otros preparados. A

dichas dosis no se han descrito efectos adversos importantes, ni contraindicaciones, ni interacciones con otros fármacos clínicamente significativas. La ingesta abusiva de sus preparados (≥ 15 g/día de raíz), puede conducir a la aparición de insomnio, nerviosismo y diarrea matutina. En pacientes con diabetes la ingesta de preparados de ginseng requiere supervisión médica ya que pueden reducir ligeramente la glucemia^{11,261}.

- Bacopa (*Bacopa monnieri* L.)

Los preparados de la parte aérea de bacopa, denominada popularmente *brahmi*, se emplean en medicina Ayurvédica para aumentar la memoria y las capacidades cognitivas así como revitalizante. En su composición destacan los glucósidos de saponinas triterpénicas denominados de forma genérica bacósidos, bacopásidos o bacosaponinas según sus diferentes tipos de estructura. La mayoría de ensayos clínicos y farmacológicos utilizan el extracto alcohólico o hidroalcohólico de la parte aérea desecada, si bien algunos emplean la planta entera. Los mecanismos a través de los cuales transcurre su acción, se describen en la tabla 23.

Tabla 23. Mecanismos de acción de la parte aérea de bacopa^{262,263}.

Actividad	Mecanismos
Modulación neurotransmisores	Interactúa con enzimas involucrados con la síntesis o la degradación de acetilcolina, serotonina, catecolaminas, GABA, dopamina Inhibe prolilendopeptidasa (PEP): \uparrow capacidad de aprendizaje y memoria \uparrow expresión del transportador de glutamato (VGLUT) y de serotonina (SERT) en diferentes áreas cerebrales Regula la expresión de receptores serotoninérgicos, glutamatérgicos, NMDA y GABA Regula la expresión de BDNF
Cambios morfológicos cerebrales	\uparrow Ramificación dendritas en hipocampo y amígdala \uparrow Densidad neuronal en hipocampo Contribuye a la plasticidad sináptica
Protector neuronal	Actividad antioxidante Actividad antiapoptótica Previene la neuroinflamación asociada a la edad \downarrow Agregación de péptido β -amiloide \downarrow Hiperfosforilación de proteína <i>tau</i>

Los datos procedentes de diversos meta-análisis, sugieren que los preparados de bacopa incrementan la capacidad de mantener la atención, la concentración y la memoria, con buena tolerabilidad²⁶⁴⁻²⁶⁶. Cabe destacar el hecho de que en un ECA realizado en pacientes con Alzheimer, en el que se comparó la eficacia del extracto de bacopa frente a donepezilo durante 12 meses, no se apreciaron diferencias significativas entre ambos tratamientos²⁶⁷.

Las dosis diarias usuales ensayadas en adultos oscilan entre 300-640 mg de extracto alcohólico o hidroalcohólico, con un contenido mínimo en bacósidos A y B del 50-55%. Los tratamientos se prolongan entre 12-24 semanas, excepcionalmente 12 meses. Hasta la actualidad, no se han descrito contraindicaciones ni interacciones con otros fármacos²⁶⁸.

- Huperzia (*Huperzia serrata*).

Su principal componente es a huperzina A, alcaloide empleado desde la antigüedad en medicina tradicional china en situaciones de disminución de la capacidad de memoria, así como en la prevención y tratamiento de la demencia. Su actividad se basa esencialmente en la modulación de neurotransmisores y en un efecto neuroprotector (Tabla 24).

En relación a otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, la huperzina A muestra una serie de ventajas: atraviesa mejor la BHE y, administrada por vía oral presenta una mayor biodisponibilidad, un efecto más prolongado y

menor toxicidad. Además, los efectos colinérgicos periféricos son mínimos a las dosis terapéuticas recomendadas.

Una revisión de revisiones sistemáticas sobre la eficacia de la huperzina A en demencia y en deterioro cognitivo leve, muestra un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y en la realización de tareas cotidianas en pacientes de Alzheimer. Ninguna de las revisiones sistemáticas evaluadas reporta efectos adversos serios²⁶⁹.

- Azafrán (*Crocus sativus*)

El azafrán, constituido por los estigmas de *Crocus sativus* L. se ha empleado en medicina tradicional persa e india en el tratamiento de trastornos del SNC (depresión, demencia o disfunciones cognitivas). Los estudios desarrollados en los últimos años han evidenciado la eficacia y seguridad de los preparados de azafrán como antidepresivos y su interés potencial en el tratamiento de la demencia.

Dos de sus principales componentes, la crocina y el safranal, en ensayos *in vivo*, han evidenciado un interesante efecto neuroprotector frente a diversos tóxicos cerebrales, incrementando el aprendizaje y la memoria. Los mecanismos propuestos incluyen tanto una disminución del estrés oxidativo como la modulación de diferentes neurotransmisores, inhibición de la acetilcolinesterasa, inhibición de la agregación y deposición de A β y disminución de la neuroinflamación^{270,271}.

Tabla 24. Mecanismos de acción de la huperzina A.

Actividad	Mecanismos
Modulación de neurotransmisores	Inhibición de la acetilcolinesterasa ↑ Noradrenalina y dopamina
Neuroprotectora	↓ Estrés oxidativo. Regula la expresión de proteínas apoptóticas Protector mitocondrial Antagonista de receptores NMDA ↓ Neuroinflamación Regula el metabolismo de la proteína precursora del péptido β -amiloide Regula la expresión y secreción del factor de crecimiento neuronal (NGF)

Los escasos ECA relativos a la eficacia del extracto de azafrán en la enfermedad de Alzheimer, en los que se comparó con placebo, memantina y donepezilo, sugieren que puede ser útil en la prevención y tratamiento de dicha afección²⁷²⁻²⁷⁵, mostrando eficacia similar a la de los fármacos control y un alto nivel de seguridad. No obstante, se requieren ensayos de larga duración que incluyan mayor número de pacientes para poder establecer su eficacia y seguridad así como la dosis óptima²⁷¹.

- **Cúrcuma (*Curcuma longa* L.)**

La curcumina, polifenol hidrofóbico con un amplio espectro de actividades farmacológicas, es uno de los pigmentos amarillos mayoritarios del rizoma de cúrcuma. Los ensayos preclínicos aportan sólidas evidencias de que la curcumina podría prevenir o revertir los déficits de memoria y cognición asociados a la edad, estrés, demencia, ansiedad, estrés oxidativo y daño cerebral traumático²⁷⁶, debido principalmente a sus propiedades neuroprotectoras, resultantes de su actividad antioxidante, antiinflamatoria, antiamiloidogénica, antiexcitotóxica, y antiapoptótica²⁷⁷.

En los últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas²⁷⁸⁻²⁸⁰ y un meta-análisis²⁸¹ en el que se concluye que la curcumina parece aportar más beneficios cognitivos en ancianos sanos que en los afectados por la enfermedad de Alzheimer, siendo segura y bien tolerada a las dosis empleadas en los ECA evaluados. Por otra parte, en un ECA reciente de 12 semanas de duración, en el que se procedió a la administración de una de las nuevas formulaciones diseñadas para aumentar la biodisponibilidad de la curcumina [partículas de naturaleza lipídica de alta biodisponibilidad (Longvida®), 1 cápsula/día con 400 mg de Longvida® (equivalentes a 80 mg de curcumina)], se observaron efectos positivos sobre el estado de ánimo y la memoria de trabajo de la curcumina en adultos y ancianos sanos²⁸².

Los curcuminoides han sido reconocidos por la FDA (Food and Drug Administration)

como seguros bajo la denominación GRAS²⁸³.

- **Polifenoles**

Estudios epidemiológicos y preclínicos apuntan hacia el hecho de que una dieta rica en polifenoles podría limitar o revertir el deterioro cognitivo asociado a la edad y retardar el inicio y progresión de la demencia. Los polifenoles y sus metabolitos ejercen un efecto neuroprotector, incrementan la neurogénesis y el flujo vascular cerebral, e inhiben tanto la apoptosis provocada por el estrés oxidativo y la neuroinflamación, como la agregación de A β ²⁸⁴.

Entre los polifenoles que han mostrado mayor eficacia, se encuentran los antocianósidos del mirtilo, de la granada y de la uva, las catequinas y proantocianidinas del cacao, té verde y semilla de uva, las isoflavonas de la semilla de soja y el resveratrol. Cabe señalar que en el caso del resveratrol se ha evidenciado, en mujeres en etapa menopáusica, un mayor rendimiento en la realización de tareas cognitivas en relación al placebo, acompañado de un incremento del flujo vascular cerebral²⁸⁵.

- **Ácidos grasos omega-3**

Para los ácidos grasos ω -3 [DHA (ácido docosahexaenoico)], EPA (ácido eicosapentaenoico) y ácido α -linolénico, además de su efecto positivo sobre el RCV (riesgo cardiovascular), se ha sugerido que contribuyen a mejorar la función cognitiva, mediante reducción del estrés oxidativo, la neuroinflamación y el envejecimiento vascular, la inhibición de la producción y agregación de A β , favorecimiento de la neurogénesis y modulación de la neurotransmisión en el hipocampo^{286,287}. Así, el consumo de 2250 mg de aceite de pescado (1,16 g DHA y 0,17 g EPA)/día por adultos sanos durante 6 meses, incrementó significativamente la memoria y la capacidad de reacción²⁸⁸. En pacientes mayores de 55 años, con diagnóstico probable de enfermedad de Alzheimer, la administración de 3g ω -3/ día, durante 12 meses, con o sin adición de ácido

lipoico aportó menor declive cognitivo y de la capacidad para realizar las tareas diarias, con mejores resultados en el grupo que recibió el tratamiento combinado con ácido lipoico²⁸⁹.

La EFSA establece que la ingesta suplementaria de EPA y DHA combinados (dosis ≤ 5 g/día), o únicamente de EPA (dosis $\leq 1,8$ g/día), no plantea problemas de seguridad para la población adulta. También considera que la ingesta de hasta 1 g/día de DHA no comporta

riesgos para la población en general²⁹⁰. La FDA reconoce como segura la administración de hasta 3 g/día de EPA y DHA de aceite de pescado, y recomienda no exceder los 2 g/día en individuos sanos que deseen reforzar la dieta con complementos alimentarios²⁹¹.

VI. Dermocosmética

Productos naturales en dermatocosmética

En el ámbito de la cosmética a menudo utilizamos términos que sirven para diferenciar productos que se distinguen en general por su aplicación (tópica u oral) e intención de uso. Sin embargo, no deben confundirse.

Cosmética, es la ciencia que se ocupa del desarrollo y fabricación de productos cosméticos, definiéndose los cosméticos como las sustancias que, aplicadas directamente sobre la piel, faneras, mucosas externas o dientes y mucosa bucal, ejerce efectos de limpieza, modificación de aspecto y protección para mantenerlos en buen estado o corrige olores corporales²⁹².

Dermocosmética, es la disciplina científica, rama de la farmacia, que se ocupa del estudio de los cosméticos (dermocosméticos) cuyo objetivo es prevenir determinadas afecciones no patológicas u ofrecer cuidados adecuados a las pieles (o faneras) que requieren cuidados especiales, como, por ejemplo: piel acnéica, con dermatitis atópica o seborreica, pigmentaciones, alteraciones capilares, etc.²⁹³

Nutricosmética, se ocupa de los complementos alimenticios²⁹⁴ que aportan nutrientes, esenciales o no, que ayudan en la mejora o reparación de las estructuras de la piel, mucosas y anejos. Suelen integrar en sus formulaciones antioxidantes y otros ingredientes activos estructurales o reparadores

Ingredientes naturales de uso tópico en la menopausia

En la menopausia la piel sufre cambios significativos. La deficiencia estrogénica subsecuente tiene una influencia negativa sobre el grosor de la piel, su hidratación, regulación

del manto lipídico y su pigmentación. Además, los estrógenos favorecen la renovación de las células de la dermis y estimulan la síntesis de las fibras de colágeno y elastina de la epidermis por lo que la disminución de la producción de estrógenos provoca una disminución de estas funciones y una aceleración del envejecimiento cutáneo.

Ingredientes hidratantes y regeneradores del manto hidrolipídico

Una buena hidratación del estrato córneo regula la elasticidad, flexibilidad y suavidad características de una piel normal. Es necesario, por lo tanto, asegurar el equilibrio hídrico y lipídico de la piel para retardar el envejecimiento, ya sea con sustancias que frenan la deshidratación o que favorecen la rehidratación.

Aceites y lípidos vegetales

Los ingredientes de naturaleza lipídica se aplican con el objeto de lubricar y recuperar los lípidos de la piel, para flexibilizar y mejorar su aspecto. Destacan los aceites vegetales, que proporcionan a la piel ácidos grasos esenciales (propiedades nutritivas), son estimulantes y regeneradores tisulares y actúan también suavizando la epidermis. Los ácidos grasos de los aceites vegetales juegan un papel importante en los procesos de reparación²⁹⁵. En la tabla 25 se describen las propiedades principales de los aceites más empleados: rosa mosqueta, argan, sésamo, caléndula, espino amarillo y germen de trigo. Otros aceites vegetales con semejantes propiedades son los de: almendra dulce, avellana, borraja, girasol, onagra y oliva, entre otros.

Tabla 25. Aceites vegetales más empleados y sus propiedades

Especie vegetal	Propiedades
Rosa mosqueta (<i>Rosa rubiginosa</i> L.)	Efecto emoliente, analgésico y antiinflamatorio, hidrata y favorece la regeneración y la protección de la piel y las mucosas
Argan (<i>Argania spinosa</i>)	Emoliente, hidratante, restaurador de la función barrera, antioxidante sobre piel. Evita la pérdida de agua.
Sésamo (<i>Sesamum indicum</i>)	Antibacteriano y antifúngico con actividad lubricante de las mucosas.
Caléndula (<i>Calendula officinalis</i> L.)	Antiinflamatoria, cicatrizante. Antimicrobiana. Antimicótica. Inmunomoduladora. Fotoprotectora. Quelante de radicales libres
Espino amarillo (<i>Hippophae rhamnoides</i>)	Analgésico y antiinflamatorio. Cicatrizante. Hidratante. Favorece la regeneración y la protección de la piel y las mucosas
Germen de trigo (<i>Triticum</i> sp)	Emoliente. Reepitelizante. Antioxidante (fuente de vitamina E).

Otros lípidos de gran interés son los esteroides vegetales, ceramidas y otros lípidos de las semillas de especies vegetales como: jojoba o yoyoba (*Simmondsia chinensis*), karité (*Butyrospermum Parkii* Kotschy), aguacate (*Persea americana*) o el escualeno vegetal que se obtiene a partir de los ácidos grasos del aceite de oliva. Ayudan a restaurar y reequilibrar la barrera protectora de la piel. Retardan la evaporación del agua, estimulan de forma natural la producción de lípidos, nutren intensamente y alivian el picor y las irritaciones.

Plantas con polisacáridos

Los polisacáridos están constituidos por largas moléculas de hidratos de carbono formadas por la unión de unidades individuales de monosacáridos unidas entre sí por enlaces glicosídicos. Tienen gran capacidad de retener agua formando geles, éstos tienen un efecto protector y emoliente y a su vez son capaces de ceder el agua a la piel contribuyendo a su hidratación. Entre las plantas con polisacáridos destacan las plantas con mucílagos: el gel de las hojas de aloe (*Aloe barbadensis*); los extractos de hojas de borraja (*Borago officinalis*), onagra (*Oenothera biennis*) y malva (*Malva officinalis*), el extracto de flores de lino (*Linum usitatissimum*) y el extracto de raíz de malva-visco (*Althaea officinalis*), entre otras.

También merecen mención las algas, por su contenido en ácido alginico, alginatos y

carragenanos. Contienen alginatos: *Laminaria digitata*, *Macrocystis pyrifera* y *Fucus vesiculosus*. Contienen carragenanos las algas rojas (*Rhodophyceas*) como *Chondrus crispus*.

Extractos con acción astringente, reepitelizante, calmante y antiinflamatoria

Las plantas astringentes originan contracción de los poros y firmeza de la piel, de ahí la desaparición de las arrugas por efecto tensor. Al mismo tiempo producen vasoconstricción, con la consiguiente disminución de la exudación inflamatoria y la secreción mucosa de las glándulas, lo que también determina un efecto beneficioso sobre las pieles grasas y la mitigación de las zonas más o menos edematosas, tales como las bolsas bajo los ojos.

Los principios activos responsables de esta acción son fundamentalmente los taninos (gálicos y catéquicos), flavonoides, antocianos y ácidos orgánicos. Como plantas astringentes se pueden citar: las sumidades floridas de la milenrama (*Achillea millefolium*); corteza y semillas del castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*); hojas de abedul (*Betula alba*); flores de aciano (*Centaurea cyanus*); hojas de hamamelis (*Hamamelis virginiana*); sumidades floridas de hipérico (*Hypericum perforatum*) y flores de rosa (*Rosa centifolia* y otras especies), entre otras. Estas plantas ejercen, asimismo, una estimulación sobre la producción de los fibroblastos y otros componentes fundamentales de la

dermis y contribuyen a la mejora de la microcirculación cutánea, provocando una normalización del tejido conectivo

Otras tres especies vegetales destacan por su acción antiinflamatoria: manzanilla (extracto de flores de *Matricaria recutita*): acción antiinflamatoria, reduce la irritación y sensación de comezón; caléndula (extracto de flores de *Calendula officinalis*): antiinflamatoria, cicatrizante, inmunomoduladora; centella (extracto de la parte aérea de *Centella asiática*): reepitelizante, estimula la producción de colágeno.

Ingredientes de formulaciones cosméticas "antienvjecimiento"

La sequedad de la piel asociada a una pérdida de elasticidad, son las primeras manifestaciones del envejecimiento cutáneo. Con el paso del tiempo estas manifestaciones se acentúan dando lugar a una piel rugosa, mate, pálida y finamente escamosa, apareciendo las arrugas. Tanto para retardar el proceso de envejecimiento de la piel como para tratar el mismo, además de hidratar y nutrir con los ingredientes revisados en los apartados anteriores, es necesario frenar los procesos oxidativos (ingredientes antioxidantes), promover la renovación de la piel (hidroxiácidos) y proteger la piel de los rayos ultravioleta (fotoprotectores)

Ingredientes antioxidantes

La piel se encuentra expuesta a numerosos agentes externos, contaminantes y ambientales, y al efecto de las radiaciones ionizantes y ultravioleta, que desencadenan la producción de radicales libres y los procesos oxidativos que es necesario frenar, ya que influyen en el envejecimiento y en la aparición de ciertas patologías cutáneas. Entre los ingredientes vegetales con acción antioxidante, es preciso señalar los extractos de plantas que contienen

flavonoides, que inhiben la peroxidación lipídica a nivel de la fase de iniciación, reteniendo la fase de propagación. Entre ellos cabe destacar, los extractos de: caléndula (*Calendula officinalis*), equinácea (*Echinacea* sp), ginkgo (*Ginkgo biloba*), manzanilla (*Matricaria chamomilla*), orégano (*Origanum vulgare*), salvia (*Salvia officinalis*) y vid roja (*Vitis vinifera*) que debe su efecto antioxidante a su contenido en proantocianidinas.

Ingredientes para estimular la renovación de la piel

Los alfa-hidroxiácidos han supuesto un gran avance en el campo de la cosmética. Su aplicación tópica permite la normalización del engrosamiento del estrato córneo y mejora la textura cutánea envejecida por la excesiva exposición solar y por el paso del tiempo. Abundan en la naturaleza, principalmente en frutas y vegetales, por eso son conocidos como ácidos frutales. Atenuan las arrugas, debido a que por su efecto exfoliante, aceleran el proceso de regeneración celular; regulan la secreción sebácea y participan en el blanqueamiento de la piel ayudando a aclarar las manchas cutáneas. Algunos de ellos se utilizan como reguladores del pH. Entre ellos destacan: el ácido cítrico presente en las frutas cítricas; el ácido glicólico, que se obtiene principalmente de la caña de azúcar, pero también de la piña, uva y alcachofa; el ácido láctico, que se obtiene a partir del azúcar de caña (sacarosa) y del azúcar de la uva (glucosa) utilizando el *Lactobacillus delbrueckii*; ácido málico de las manzanas; ácido mandélico de la almendra amarga; ácido salicílico de la corteza de sauce y el ácido tartárico de las uvas.

Otros ingredientes naturales no vegetales

En combinación con los activos vegetales suelen incluirse también otras sustancias de origen natural. Con efecto estructurante se utilizan: el colágeno (generalmente bovino o

marino), que aporta firmeza y volumen a la piel; la elastina (de origen animal o de la proteína de trigo), que da elasticidad; hialurónico (de las crestas de gallo) que además de dar soporte a la piel aporta hidratación. Investigación reciente apunta que los probióticos tópicos pueden ser beneficiosos para el tratamiento del acné, dermatitis atópica, fotoenvejecimiento, envejecimiento de la piel, y psoriasis²⁹⁶. Mención especial merecen el colágeno y el ácido hialurónico.

El colágeno es la proteína más abundante en el cuerpo humano. A partir de los 30 años se produce un 1,5% de pérdida anual con un aumento exponencial de pérdida en menopausia de hasta 30% de pérdida en piel, habiéndose constatado también una relación estrecha entre pérdida de colágeno en la piel y densidad ósea²⁹⁷. Mejora la elasticidad de la piel, de forma más significativa en las mujeres más mayores. Tiene una influencia positiva sobre la humedad y la evaporación transdérmica de la piel, sin efectos secundarios^{298,299}. La dosis utilizada en los estudios fue de 10g/día de colágeno hidrolizado.

El ácido hialurónico está presente en muchos tejidos del cuerpo y es esencial para mantener la humedad en los tejidos de la piel, debido a su viscosidad y efecto hidratante. Es un polisacárido endógeno que se encuentra predominantemente en la piel y en el tejido conectivo. Varios estudios han mostrado un aumento significativo de la humedad de la piel tras la administración de dosis diarias de: 37,52 mg, 100 mg, 120 mg, 240 mg, durante 4, 6 o 12 semanas³⁰⁰.

Agentes despigmentantes naturales

El estrógeno ejerce un efecto regulador sobre la producción de melanina; pero a medida que llega la menopausia aumenta la síntesis de la misma lo que puede ocasionar que aparezcan "manchas de edad" en la cara, manos, cuello, brazos y pecho de muchas mujeres. También contra este problema, se

han integrado en los cosméticos despigmentantes ingredientes de origen vegetal que son efectivos y seguros.

Entre los principales extractos vegetales con efecto despigmentante se encuentran los de: emblica (*Phyllanthus emblica*) rico en Vitamina C, flavonoides y taninos hidrolizables, que inhibe la tirosinasa por su acción quelante de iones Fe y Cu; **mastuerzo** (*Lepidium sativum* L) rico en sulforafano de importante acción antioxidante, que inhibe la síntesis de melanina actuando sobre la -MSH; margarita (*Bellis perennis*) contiene saponinas polifenoles y polisacáridos; sohakuhi (*Morus nigra*) que contiene fenilflavonoides que inhiben la activación de la tirosinasa; y la gayuba (*Arctostaphylos uva-ursi*) que contiene arbutina y metilarbutina con acción inhibidora de la tirosinasa.

Cosmética oral. Nutrientes funcionales

En la cosmética oral para piel, mucosa y faneras los ingredientes funcionales más utilizados son:

- Antioxidantes para evitar el daño oxidativo
- **Vitaminas: A** (para el mantenimiento de piel y mucosas secas), **grupo B** (nutrición de folículos pilosos y uñas, y prevención hiperpigmentación), **C** (antioxidante, promueve síntesis de colágeno), **D3** (ayudar a prevenir el envejecimiento prematuro de la piel), **E** (fotoprotección y estabilización de la barrera cutánea)
- Zinc (ayuda a la inmunidad)
- Ingredientes estructurales: el colágeno; el hialurónico; aceites vegetales con acciones reparadoras y estructurales. Algunos estudios con combinaciones de estos ingredientes han mostrado que pueden mejorar notablemente la elasticidad de la piel, la producción de sebo y los marcadores ultrasónicos dérmicos^{301,302}.
- Algunas cepas probióticas orales pueden modular el microbioma intestinal y han demostrado ser eficaces en el tratamiento

de afecciones cutáneas tópicas, como la dermatitis atópica, el acné y la rosácea³⁰³.

- **Fitoestrógenos de la soja.** Un estudio mostró que el uso de un extracto de soja rico en isoflavonas, durante seis meses consecutivos, provocó en mujeres postmenopáusicas, aumentos significativos en el grosor epitelial, el número de fibras elásticas y colágenas, así como los vasos sanguíneos³⁰⁴.

Dermocosmética ginecológica

Los cosméticos ginecológicos de uso tópico involucran principalmente hidratantes vaginales externos e internos, productos de higiene (antimicrobianos, antimicóticos y calmantes de molestias, picores e irritaciones), lubricantes y estimulantes del deseo. Contienen principalmente aceites vegetales, aceites esenciales, plantas con polisacáridos, extractos de plantas y otros ingredientes de origen natural no fitoterápicos.

Colágeno y ácido hialurónico. Posible papel en el prolapso uterino

Se ha informado que las pacientes con descenso del cuello uterino o más allá del introito con un cistocele asociado, tenían reducido el contenido de colágeno, con un contenido relativamente alto de enlaces cruzados de colágeno inmaduros³⁰⁵. Este colágeno recién formado se degrada más fácilmente que el material glicado más antiguo, dando como resultado una disminución del contenido de colágeno y un tejido con una resistencia mecánica reducida³⁰⁶. Por otro lado, la viscoelasticidad del hialuronano es importante para la integridad estructural y la función de los tejidos conectivos, esta molécula podría estar implicada en las propiedades biomecánicas de los órganos pélvicos³⁰⁷.

La constatación de que existen diferencias en glucosaminoglicanos (GAG) en el parametrio, tejido parauretral y ápice vaginal

entre las mujeres con prolapso en la premenopausia y las del periodo posmenopáusico [disminución en posmenopausia] y que el ácido hialurónico es el GAG predominante detectado, sería hipotetizable -dado que está demostrado que CH y AH por vía oral llegan a los tejidos- que la suplementación con colágeno y/o hialurónico pudiera llegar a mejorar la estructura de los tejidos pélvicos y mejorar la hidratación vaginal, si bien son necesarios estudios que sustentaran esta hipótesis (Nunes et al de 2011)³⁰⁸.

Aceites vegetales en el epitelio vaginal

Aceite de la semilla de espinillo amarillo (sea buckthorn oil) (*Hippophae rhamnoides* L). Ha mostrado en un estudio que puede mejorar la atrofia vaginal, habiéndose observado una tasa significativa de mejora en la integridad del epitelio vaginal y una tendencia a mejorar el índice de salud vaginal, tras la administración de 3 g/día, durante 3 meses³⁰⁹.

Aceites de onagra y borraja y omega-3. Aunque no se han encontrado estudios específicos, son ampliamente utilizados para reducir la sequedad y el prurito. La onagra tiene indicación en la monografía de la EMA para alivio de sequedad y prurito en condiciones de piel seca.

Vitaminas y minerales

Vitamina C. ayuda a fortalecer los vasos y las paredes capilares en el sistema uterino y refuerza el epitelio vaginal³¹⁰.

Vitamina D3 (colecalfiferol). Se encuentra implicada en la regulación del crecimiento y diferenciación del epitelio escamoso poliestratificado presente en la vagina. Un estudio encontró mejora sobre la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas en tratamiento con calcitriol, 0,5 µg/día, durante un año³¹¹.

Zinc. La investigación temprana ha mostrado su utilidad en el tratamiento de verrugas persistentes³¹².

Opciones naturales en la artrosis y

VII. Osteomuscular

Procesos osteoarticulares

El grupo de enfermedades reumáticas agrupa todas las patologías que involucran el deterioro y disfunción del sistema óseo y articular del cuerpo humano con la afección de sus estructuras internas y adyacentes como cartílago o tejidos blandos periarticulares. Los trastornos osteoarticulares son una de las enfermedades más frecuentes en la actualidad, principalmente en personas mayores de 50 años, siendo el sexo femenino el más afectado. Estos trastornos se caracterizan por dos síntomas típicos: dolor e impotencia funcional de alguna parte del aparato locomotor, en especial, de las articulaciones. Las más prevalentes son la artrosis (= osteoartritis) y la artritis reumatoide (AR).

Menopausia y afecciones osteoarticulares

La prevalencia de la artrosis (OA) es mayor en mujeres que en hombres (18% y 9% respectivamente), afectando fundamentalmente a rodillas y manos. Sin embargo, es muy difícil saber cuántas de esas mujeres tienen artrosis causada o empeorada por la menopausia. Aunque no haya cifras, es cierto que la menopausia puede favorecer la aparición de esta patología. Los principales factores implicados en la aparición de la OA son el hormonal, el genético y el social, siendo el hormonal muy importante a la hora de hablar de mujeres en etapa menopáusica, ya que el cartílago, al igual que el hueso, posee receptores estrogénicos, por lo que la deprivación estrogénica podría afectar a los cartílagos. Los estrógenos también tienen una relación directa con

el colágeno, de modo que si disminuyen los primeros, se podría ver afectada la síntesis de colágeno.

En cuanto a la AR, la caída de los niveles estrogénicos puede empeorarla, e incluso en algunas mujeres aparecen los primeros síntomas de la enfermedad durante este periodo.

Tratamiento con productos naturales

Diversas plantas están indicadas para las afecciones osteoarticulares, en particular para el alivio del dolor articular leve y el dolor muscular.

En esta sección se presentan las plantas tanto para uso oral como tópico, con un mayor nivel de evidencia.

Uso oral

- Harpagofito (*Harpagophytum procumbens* DC)
Los constituyentes más característicos de la raíz de harpagofito son los iridoides, principalmente el harpagósido (0,8-3%). Su actividad antiinflamatoria y analgésica, constatada en abundantes ensayos *in vitro* e *in vivo*, transcurre a través de distintas vías:

- ↓liberación de mediadores de la inflamación
- ↓liberación de citocinas proinflamatorias
- ↓liberación de moléculas de adhesión
- Actividad antioxidante

Una revisión sistemática muestra evidencia científica que sugiere que el harpagofito es seguro y beneficioso en el tratamiento a corto plazo del dolor relacionado con la enfermedad

articular degenerativa o la osteoartritis (OA), y que puede ser tan eficaz como los antiinflamatorios no esteroideos (o puede permitir reducir sus dosis) ³¹³.

Un reciente ECA concluye que el harpagofito es un tratamiento eficaz y apropiado para la reducción del dolor y la mejora de la función en pacientes con OA de rodilla a corto plazo. Este fármaco puede ser un buen sustituto de los AINE, aunque no se demostró ninguna superioridad significativa entre estos dos. Los efectos secundarios en ambos grupos no fueron graves ³¹⁴.

EMA y ESCOP aceptan el uso tradicional para el alivio de los dolores articulares. La posología establecida por la EMA es de 435 mg, 3 veces al día ³¹⁵.

Debido a su contenido en principios amargos, podría incrementar la secreción gástrica de ácido clorhídrico, por lo que se aconseja tener precaución en pacientes con historial de úlcera péptica y gastritis. No emplear en caso de obstrucción de las vías biliares.

Como efectos secundarios solo se aprecian reacciones adversas leves en tratamientos prolongados o en individuos especialmente sensibles. Estos efectos secundarios (incidencia del 3%) son sobre todo molestias gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea ³¹⁶. No se aconseja su utilización en mujeres embarazadas debido a su posible acción oxitócica. Se desconoce si los compuestos del harpagofito se excretan en la leche materna, y los posibles efectos que esta excreción podría tener en el lactante.

Si bien no se han descrito Interacciones, se recomienda administrarla con precaución en enfermos tratados con antiarrítmicos, debido a una posible sinergia en la actividad.

- Sauce (*Salix alba*, *S. caprea*, *S. daphnoides*, *S. fragilis*, *S. nigricans*, *S. pentantra*, *S. purpurea*, *S. viminalis*)

Los principales constituyentes de la corteza de sauce son derivados salicílicos (1,5-11%).

Los extractos de sauce presentan como

acción farmacológica la inhibición de la producción de productos proinflamatorios, reduciendo la expresión de TNF- α y de COX2, así como la inhibición de la producción de NO y del factor de transcripción proinflamatorio NF-kappa B. La salicina y demás heterósidos relacionados actúan como profármacos, dando lugar finalmente a ácido salicílico.

En humanos, en un ECA en el que se administraron 240 mg/día de salicina, mostró diferencias significativas entre el grupo tratado y el placebo en pacientes con osteoartritis ³¹⁷. Una revisión sistemática Cochrane concluye que 240 mg/día de salicina reduce la lumbalgia que el placebo y de forma similar a a 12.5 mg de Vioxx® ³¹⁸ corroborando las conclusiones de anteriores revisiones sistemáticas que también mostraban un bajo nivel de efectos adversos ^{316,319}.

La EMA aprueba el empleo de los preparados de sauce como uso tradicional, para el alivio de los dolores articulares menores, en dosis de 260-500 mg de polvo, 3-8 veces al día, tras las comidas ³²⁰.

Las contraindicaciones contemplan la hipersensibilidad a la droga o a los salicilatos y la úlcera péptica activa. No tomar en embarazo y lactancia (los salicilatos atraviesan la placenta y aparecen en la leche materna) ni en la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Como efectos secundarios pueden aparecer reacciones alérgicas como erupciones, prurito, urticaria, exantema y síntomas gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia y acidez estomacal.

EMA recomienda supervisión médica en caso de disfunción grave renal o hepática, problemas de coagulación, úlcera gástrica y duodenal, o uso concomitante de otros salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.

No se descarta una posible interacción de la corteza de sauce y los anticoagulantes tipo Warfarina.

- Boswellia, gomo-resina (*Boswellia serrata* Roxb. ex Colebr.)

Los principales constituyentes son diversos ácidos boswélico, el cual presenta en ensayos *in vitro* una clara acción antiinflamatoria ya que inhibe de forma específica la 5-lipooxigenasa, bloqueando así la síntesis de sustancias pro-inflamatorias como el ácido 5-hidroxicosatetraenoico (5-HETE) y leucotrieno B4 (LTB4).

Diversos ECA y revisiones sistemáticas han mostrado eficacia en el tratamiento de la OA (especialmente en la de rodilla) y la AR³²¹⁻³²⁵. Estos datos permiten recomendar, según ESCOP, su uso el alivio del dolor de la osteoartritis, en dosis de 250-1 200 mg/día de extracto seco (4,2-5,9:1) divididos en 3 tomas.

No se han descrito interacciones ni contraindicaciones. En algún estudio clínico se consideraron como efectos secundarios (probablemente relacionados) la aparición de dolores gastrointestinales, hiperacidez, sensación de quemazón en el pecho, pérdida del apetito, náuseas, vómitos, diarrea e irritación cutánea acompañada de prurito.

Carece de toxicidad aguda o crónica. Se recomienda no superar los 6 meses de tratamiento continuado sin supervisión médica. No hay datos sobre la seguridad de su uso durante el embarazo y la lactancia.

- Cúrcuma (*Curcuma longa* L.)

Los curcuminoides, principales constituyentes del rizoma de cúrcuma, se caracterizan por su actividad antiinflamatoria, debida a su contenido en curcumina, capaz de inhibir enzimas tales como la COX-2, la 5-lipooxigenasa y la iNOS (óxido nítrico sintasa inducible), así como de disminuir la síntesis de citocinas proinflamatorias e interleucinas.

Los datos procedentes de dos recientes revisiones sistemáticas muestran que hubo una mejora significativa en el tratamiento de la osteoartritis con la administración oral de varios tipos de formulaciones de curcumina, con una baja incidencia de efectos adversos;

se recomienda un tratamiento mínimo de 12 semanas^{326,327}.

De acuerdo con los resultados procedentes de los ECA, las indicaciones serían el tratamiento del dolor y la inflamación en las enfermedades reumáticas como la artrosis.

La EMA recomienda dosis comprendidas entre 1,5-3 g/día de polvo, en su empleo tradicional para incrementar la secreción biliar en el tratamiento de la indigestión, mientras que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha fijado una ingesta diaria admisible (IDA) para la curcumina de 210 mg/día en un adulto con un peso corporal de 70 kg.

Los preparados de cúrcuma están contraindicados en caso de obstrucción de conductos biliares, colangitis, cálculos y otras alteraciones biliares. Como efectos secundarios se observan sequedad de boca, flatulencia e irritación gástrica. En individuos susceptibles, puede incrementar el riesgo de litiasis renales. No hay datos sobre la seguridad de su uso durante el embarazo y la lactancia, ni en niños.

Uso tópico

- Arnica (*Arnica montana* L.)

Los principales constituyentes de la flor de árnica son lactonas sesquiterpénicas (0,2-0,8%, en particular helenanina y derivados), flavonoides (0,4-0,6%) y aceite esencial (0,2-0,3%).

El principal mecanismo de acción de la actividad antiinflamatoria está relacionado con la inhibición de la activación de dos factores de transcripción, factor nuclear kappa B (NF-κB) y AP-1, y por consiguiente con una menor producción de citocinas, principalmente factor nuclear kappa B (TNFα) e interleucinas (IL), y colagenasas intersticiales (MMP).

Según la revisión sistemática de Cochrane³²⁸, se concluye que el gel de árnica probablemente mejora el dolor y posee la misma eficacia que un gel que contiene un AINE pero sin un mejor (y posiblemente peor)

perfil de eventos adversos, mientras que la EMA aprueba su uso tradicional en aplicación tópica para el alivio de contusiones, esguinces y dolores musculares localizados, y ello mediante el empleo de preparaciones semisólidas formuladas a base de tintura (1:5 o 1:10, etanol 60-70%) o extracto líquido de flor fresca (1:20), aplicadas localmente 2-4 veces al día³²⁹.

Como contraindicaciones cabe considerar la hipersensibilidad a la flor de árnica o a otras

plantas de la familia de las Compuestas, y también en caso de heridas abiertas y dermatitis.

El uso prolongado sobre piel dañada, como en el caso de heridas abiertas o úlceras de las piernas, produce con frecuencia dermatitis edematosas con formación de vesículas y eccemas. La helenalina y sus derivados pueden producir reacciones alérgicas cutáneas en forma de edemas y dermatitis vesicular. No se han descrito interacciones.

VIII. Pacientes con cáncer

Productos naturales de interés en pacientes con cáncer

En términos generales, el tratamiento del cáncer ginecológico consiste en cirugía y/o radiación junto a terapias farmacológicas como la quimio o la hormonoterapia. Y con la mejora de la supervivencia debida a los avances en el diagnóstico y el tratamiento, aspectos como la calidad de vida y el cuidado de los efectos secundarios de los tratamientos se convierten en aspectos importantes para una correcta atención a estas pacientes.

Tanto los tratamientos locales (cirugía, radioterapia) como los administrados por vía sistémica se asocian con efectos colaterales, que pueden iniciarse durante el tratamiento y persistir en algunos casos por un periodo de tiempo más o menos prolongado después del mismo (tabla 26).

Estos efectos secundarios a menudo tienen un impacto significativo en la calidad de vida de las pacientes, y eventualmente pueden condicionar la adherencia a los tratamientos: hasta un 31 % de las pacientes con cáncer de mama abandonan el tratamiento con inhibidores de la aromataasa durante los primeros años

a causa de sus efectos secundarios (Bell et al., 2013). Y entre las medidas terapéuticas que pueden adoptarse para prevenir o minimizar dichos efectos adversos, vamos a considerar una serie de productos de origen natural que se han probado útiles a este respecto.

Linfedema

El linfedema es una disfunción crónica del sistema linfático que puede ocurrir como una complicación secundaria de la cirugía de mama (miembro superior) o pélvica (miembro inferior), o de la radioterapia. Esta disfunción se traduce en hinchazón, dolor, y mayor susceptibilidad a infecciones del miembro afecto.

Para su tratamiento se recomiendan medidas descongestivas, compresión, ejercicio o acupuntura entre otros. Y hay numerosos ensayos clínicos que aportan buenas evidencias de que preparados fitoterápicos a base de cumarinas y flavonoides reducen el volumen del edema y mejoran la velocidad de migración linfática, tal y como queda reflejado en una extensa revisión publicada en 2020³³⁰.

Tabla 26. Principales efectos secundarios de las terapias locales y sistémicas contra el cáncer susceptibles de tratamiento con productos naturales.

Terapias locales		Terapias sistémicas	
Cirugía	Radioterapia	Quimioterapia	Terapia antihormonal
Linfedema	Riodermitis	Náuseas, vómitos	Dolor muscular/osteoarticular
	Linfedema	Mucositis, estomatitis	Sintomatología vasomotora
		Diarrea, estreñimiento	
		Depresión medular, neutropenia, anemia	
		Alopecia	
		Fatiga	
		Neuropatía	
		Nefrotoxicidad	

Radiodermatitis

Las reacciones cutáneas agudas inducidas por radioterapia suceden hasta en un 90 % de las pacientes, y pueden variar desde un grado leve de eritema/ descamación hasta lesiones graves de necrosis/ulceración cutánea. Normalmente van incrementando su intensidad a lo largo de las sesiones y persistir durante cierto tiempo después de la terapia, e incluso en algunos casos la gravedad de la lesión llega a conducir a la interrupción del tratamiento.

Se han recomendado numerosos tratamientos para la prevención de este problema: corticoides, ácido hialurónico, cremas a base de silicona u otros productos dermatológicos, reducción de dosis y/o espaciamiento de las sesiones radioterápicas, etc., si bien no existen protocolos bien establecidos y universalmente aceptados a este respecto.

En el ámbito de los productos naturales con posible interés en la prevención de la radiodermatitis, se dispone de distintos ECAs en los que se ha mostrado el interés de la caléndula (*Calendula officinalis*) y del té (*Camellia sinensis*) (Tabla 27).

Estos resultados hablan a favor del papel positivo de preparados de caléndula y de té en la prevención de lesiones por radioterapia.

Mucositis/Estomatitis

Los quimioterápicos pueden condicionar la aparición de lesiones dolorosas, inflamatorias o ulceradas, en la mucosa bucal, garganta y esófago, que condicionan la aparición de problemas de masticación y disfagia, y que empeoran todavía más la calidad de vida y el estado nutricional de estas pacientes.

Aparte de las medidas antisépticas locales, una revisión Cochrane encontró que los preparados a base de aloe vera, así como la miel en aplicación local (gargarismos) tenían un efecto preventivo de la estomatitis³³⁵. Y en otro ECA, la combinación de la miel (de efectos antioxidantes y antimicrobianos) con el café (hipoalgésico, antioxidante y antiinflamatorio), mostró mejores efectos que la miel sola y que los corticoides locales ($p < 0,001$)³³⁶.

La desensibilización oral usando capsicina, administrada en forma de caramelos de pimienta de Cayena, puede ser utilizada como un método de control temporal del dolor en pacientes con estomatitis³³⁷.

En un ECA piloto, la administración de un hidrosol a base de salvia, tomillo y menta a pacientes que se sometieron a quimioterapia con 5-fluorouracilo, previno la aparición de mucositis oral al quinto día en la mayor parte de quienes recibieron tratamiento, y solo un 10% desarrolló una mucositis grado I en comparación con un 53% en el grupo control³³⁸.

Tabla 27. Capacidad de preparados de caléndula y té en la prevención de radiodermatitis frente a distintos comparadores

Producto ensayado	Comparador	Prevención lesiones	Referencia
Caléndula	Trolamina	59% vs 17% de la trolamina	Pommier et al., 2004 ³³¹
Caléndula	Ácidos grasos esenciales (EFA)	75% vs 59,2% de los EFA	Schneider et al., 2015 ³³²
Caléndula	Crema Essex Schering-Plough	No diferencia significativa frente al comparador Mejoría notable en ambos grupos	Sharp et al., 2013 ³³³
Té	Dexapantenol Hialurinato Na	Retardo aparición lesiones + ↓ 50% del riesgo de desarrollarla vs ambos comparadores	Naf et al., 2018 ³³⁴

Tabla 26. EFA: esencial fatty acids (ácidos grasos esenciales)

El extracto de caléndula al 2% en enjuagues bucales disminuyó de manera estadísticamente significativa la intensidad de la mucositis oral en comparación con un grupo tratado con placebo en una serie de pacientes a quienes se administró radioterapia³³⁹. Un metaanálisis acerca del posible uso del própolis incluyendo 5 estudios con un total de 209 participantes concluyó que la incidencia de mucositis oral severa fue significativamente menor en el grupo tratado que en los controles ($p < 0,003$), sin efectos secundarios reseñables³⁴⁰.

Náuseas / Vómitos

El jengibre viene utilizándose desde antiguo como antiemético y estimulante de la peristalsis intestinal. Se considera comúnmente que ejerce su acción mediante la unión de sus principios activos a los receptores 5-HT. Varios estudios controlados han mostrado eficacia superior al placebo^{341,342}.

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, demostró eficacia superior a placebo en todas las fases de los vómitos (anticipatoria, aguda y tardía)³⁴³. A este respecto, un metaanálisis³⁴⁴ estableció que el tratamiento con jengibre controló mejor las náuseas y vómitos agudos (es decir, aquellos que aparecen en las primeras 24 horas) que aquellos que suceden de forma tardía después de la quimioterapia.

El uso de los cannabinoides se ha propuesto asimismo para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, y de hecho, en los últimos años hay un movimiento social de apoyo a su uso con fines médicos. Y aunque existen algunos estudios acerca del particular^{345,346}, la moderada calidad de las evidencias no aconsejan por el momento su uso como tratamiento de primera línea³⁴⁷. A este respecto, una revisión Cochrane incluyendo 23 ensayos clínicos controlados y aleatorizados concluyó que si bien los preparados de cannabis pueden ser útiles para el

tratamiento de las náuseas y vómitos refractarios inducidos por la quimioterapia, las limitaciones metodológicas de los estudios revisados podrían cuestionar su validez³⁴⁸.

Diarrea/Estreñimiento

Son bien conocidas una serie de medidas dietéticas clásicas para el tratamiento de la diarrea (alimentos ricos en pectinas, líquidos abundantes, infusiones ricas en taninos (té verde o negro, rooibos), limonada alcalina), ingesta de Probióticos, etc., o para el manejo del estreñimiento que pueden acompañar a la quimioterapia (incremento de la ingesta líquida y alimentos ricos en fibra dietética (frutas, verduras), etc.

De modo complementario, en ambos casos pueden usarse las cutículas de las semillas del *Plantago ovata*, cuyos mucílagos actúan como reguladores del peristaltismo intestinal, además de absorber el exceso de agua de la luz intestinal debido a su alto poder higroscópico en caso de diarrea. Y respecto al estreñimiento, este mismo mecanismo hace que el mucílago dé origen a un gel viscoso y voluminoso que incrementa el volumen de las heces, que permanecen blandas y maleables, produciendo un efecto laxante mecánico. En el caso del estreñimiento, los laxantes como el aloe vera, las hojas de sen o el ruibarbo deben ser administrados solamente en periodos cortos de tiempo, puesto que a largo plazo pueden provocar o agravar la hipomotilidad intestinal.

Complicaciones hematológicas

La quimioterapia (QT) suele acompañarse de un mayor o menor grado de mielosupresión, en función del tipo y dosis de la misma, así como de la susceptibilidad individual. En función de ello, puede aparecer anemia, leucopenia, neutropenia, linfopenia o plaquetopenia, con sus síntomas y tratamiento

farmacológico correspondientes. Los tratamientos habituales incluyen eritropoyetina, hierro, ácido fólico, vitaminas, factor estimulante de colonias de granulocitos, transfusiones, etc.

Existen escasos estudios acerca del tratamiento de estos problemas con productos de origen natural. Un ensayo clínico sobre pacientes con cáncer de mama mostró que aquellas sometidas a tratamiento con un preparado multibotánico (LCS 101) a base de *Astragalus membranaceus*, *Actratylodes macrocephala*, *Ligustrum lucidum*, *Paeonia lactiflora*, *Citrus reticulata* y otros, desarrollaron significativamente menos anemia ($p < 0,01$) y leucopenia ($p < 0,03$) respecto a las del grupo placebo³⁴⁹.

Fatiga

La fatiga es uno de los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia. Para su manejo, se planteó la posible utilidad de la *Withania somnifera* (Ashwagandha), planta con propiedades adaptogénas. Y si bien un estudio prospectivo no aleatorizado encontró mejorías significativas en cuanto a la fatiga y la calidad de vida, evaluadas con diferentes cuestionarios, cuando la *Withania* se asoció a la quimioterapia en comparación con el grupo control en una serie de 100 pacientes con cáncer de mama³⁵⁰, son necesarios ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados para poder validar estos hallazgos.

Alopecia

La alopecia es una complicación muy frecuente y estresante para las pacientes sometidas a QT. Generalmente comienza entre la primera y la tercera semana tras el primer ciclo y suele agravarse tras cada nueva tanda de tratamiento; y aunque suele recuperarse espontáneamente en unos meses, en algunos casos se convierte en permanente. Para

prevenirla se utilizan diversos métodos con resultados dispares como el enfriamiento, la compresión del cuero cabelludo, o fármacos como el Minoxidil®, o el calcitriol, entre otros.

Acercas de la posible utilidad del *Panicum miliaceum*, un estudio caso-control sobre 28 pacientes tratadas con 900 mg/día desde 7 días antes de comenzar la QT hasta su finalización, comparándolas con 56 mujeres tratadas solo con QT, concluyó que el grupo *verum* presentó un menor porcentaje de alopecia grave que las que solo recibieron quimioterapia, y fue muy bien tolerado por las pacientes³⁵¹. Un ensayo clínico aleatorizado comparó un grupo de pacientes tratadas con un preparado de Medicina Tradicional China (Xiaoaping), compuesto básicamente por *Marsdeniae tenacissimae*. El grupo tratado presentó una menor incidencia de alopecia severa respecto al grupo control ($p < 0,05$), y cuando apareció algún grado de alopecia lo hizo más tardíamente³⁵².

Neuropatía

La neuropatía periférica inducida por diversos quimioterápicos se caracteriza por alodinia, parálisis, dolor, hormigueo y entumecimiento con una distribución característica en manos y pies, y puede persistir largo tiempo tras la finalización del tratamiento, interfiriendo notablemente en la calidad de vida y la actividad diaria de las pacientes.

Y si bien en estudios preclínicos se observaron efectos protectores de la aparición de polineuropatía por quimioterápicos diversos mediante el uso del *Acorus calamus* o del *Goshajinkigan*, un preparado multibotánico ampliamente usado en la Medicina Tradicional Japonesa para el tratamiento de diversas dolencias, los estudios en humanos son más bien escasos y de calidad en ocasiones limitada. Así, un metaanálisis concluyó que éste preparado no mejora la severidad de los síntomas, pero sí que limita su persistencia³⁵³. Asimismo, la utilidad del uso de los derivados del *Cannabis*

indica tampoco está bien establecida hasta el momento: un estudio piloto encontró que no había diferencia estadísticamente significativa entre el grupo tratado y el control, pero pudo objetivarse una ligera mejoría cercana a la significación en una proporción limitada de pacientes "respondedoras" (30%)(Lynch et al., 2014). En otro estudio piloto, la administración de un suplemento dietético (OPERA®, compuesto por ácido α -lipoico, *Boswellia serrata*, metilsulfonilmetano y bromelaina) encontró una reducción del dolor percibido según diversas escalas, así como una mejora de la limitación de la movilidad tras 12 semanas de tratamiento³⁵⁴.

Nefropatía

Un importante efecto secundario de la quimioterapia es la nefrotoxicidad: aproximadamente un 50-60% pueden llegar a presentar

diversos grados de lesión renal aguda, lo que puede llegar a ser un factor limitante para la propia terapia. Por el momento no existe tratamiento preventivo, salvo la reducción de la dosis del quimioterápico, o el uso de antioxidantes como la N-acetilcisteína; últimamente también se están evaluando nanomateriales con actividad antioxidante a base de molibdeno o cerio, que se acumulan a nivel renal y parecen presentar una potente actividad. Sin embargo, estos antioxidantes moleculares reducen indiscriminadamente el estrés oxidativo también a nivel del tejido tumoral, lo que puede resultar contraproducente al limitar el efecto de la QT. Numerosos preparados de origen fitoterápico están siendo ensayados en estudios preclínicos *in vivo*, con efectos preventivos de la toxicidad renal producida por diversos quimioterápicos, pero por el momento no existen ensayos clínicos acerca de su posible utilidad en humanos³⁵⁵.

IX. Envejecimiento saludable

Opciones naturales en el envejecimiento saludable

El envejecimiento es un proceso irreversible caracterizado por una pérdida progresiva de la integridad fisiológica, causando una disfunción e incrementando la vulnerabilidad a la muerte. Por tanto, aunque la vejez es una condición que conduce a un declive en la capacidad funcional, no es una enfermedad, sin embargo, es el mayor factor de riesgo de las enfermedades degenerativas (cáncer, enfermedades cardiovasculares, demencias seniles, artrosis y diabetes tipo 2) causantes de aproximadamente 40 millones de muertes al año.

A escala global, en el año 2020 y por primera vez en la historia, las personas mayores de 60 años superaron en número a los menores de 5 años, indicando una clara aceleración del ritmo de envejecimiento, especialmente en los países en desarrollo. La OMS se ha posicionado con respecto a este tema y ha declarado la década 2021-30 como "El decenio del envejecimiento saludable", para promover la colaboración de los agentes sociales y políticos, nacionales e internacionales, con las personas mayores como eje central de las políticas y medidas a adoptar.

Se empieza a envejecer cuando se alcanza la edad reproductora por lo que el periodo más largo de nuestra vida lo pasamos envejeciendo. El proceso de envejecimiento culmina al cumplirse el tiempo que representa la esperanza de vida máxima o longevidad máxima (edad máxima alcanzada por los individuos pertenecientes a una especie concreta), que en el hombre es aproximadamente de 120 años y parece que solo por manipulación genética se podría ampliar esta edad. La longevidad media

o esperanza de vida media representa la media de años que viven los individuos de una población y depende prioritariamente de factores de estilo de vida o como se ha visto en los últimos años, de la aparición de enfermedades (COVID-19).

Ante el inexorable carácter finito de la vida humana, el principal objetivo de la terapia anti-envejecimiento no es la inmortalidad, pero sí llegar al máximo de vida en las mejores condiciones, cumpliendo la definición de envejecimiento saludable de la OMS "desarrollar y mantener a edades avanzadas la capacidad funcional que hace posible el bienestar".

Aunque se han descrito numerosísimas teorías (>300) sobre el proceso de envejecimiento, las nuevas propuestas integradoras consideran que es consecuencia del efecto acumulativo de la interacción de muchas influencias a lo largo de la vida: la herencia, el medio ambiente, las circunstancias culturales y psicológicas, la dieta, el ejercicio físico, etc., por lo que, dependiendo del individuo, se produce a diferentes ritmos y en distintos grados^{356,357}.

Entre las causas del envejecimiento figuran los procesos de senescencia celular, alteraciones mitocondriales y de la proteostasis, el acortamiento de telómeros, la inestabilidad genética y las modificaciones epigenéticas, y alteraciones en la comunicación intracelular³⁵⁸.

La comprensión de las causas del envejecimiento permite desarrollar estrategias para atrasar la aparición de sus síntomas. Hasta ahora parece evidente que comer lo necesario y sano, hacer ejercicio (de intensidad baja a moderada cuando la edad es avanzada) y dormir bien, son acciones beneficiosas que apuntalan el envejecimiento saludable. Además, existen evidencias científicas

favorables a la administración exógena de productos naturales, principalmente antioxidantes y/o senolíticos, aunque resulta difícil la adscripción a uno u otro grupo pues en la mayoría de los casos convergen en el mismo producto natural. Precisamente, el carácter "multitarget" de los productos naturales les sitúa en una posición de relevancia en la prevención del envejecimiento y sus enfermedades asociadas. De hecho, algunos, en su forma natural o modificados químicamente, ya están incorporados en tratamientos antienvjecimiento. No obstante, es necesario advertir que modificar el delgado equilibrio que existe entre los diferentes mecanismos implicados en el envejecimiento, puede inclinar la balanza hacia el lado equivocado, resultando al final más perjudicial que beneficioso.

Compuestos fenólicos como flavonoides (apigenina, luteolina, quercetina, kaempferol, naringenina, fisetina, etc.) y taninos, ácidos grasos insaturados y carotenoides, y xantofilas, pueden jugar un papel importante en la prevención del envejecimiento por sus propiedades antioxidantes (Figura 3).

El resveratrol, estilbeno fenólico, actúa a través de la activación de AMPK y SIRT1, reguladores clave de las vías que subyacen

al envejecimiento. Además de un potente antioxidante, es considerado compuesto STAC (activador de sirtuinas SIRTs) induciendo efectos similares a los producidos por la restricción calórica³⁵⁹. Otros productos naturales como curcumina, quercetina y luteolina son también activadores de SIRTs.

La transición de las células normales hacia la senescencia tiene como función fisiológica bloquear la propagación del daño celular para mantener la homeostasis. Se caracteriza por una detención irreversible del ciclo celular, que se acompaña de una serie de cambios fenotípicos, como el desarrollo de un fenotipo secretor asociado a la senescencia (SASP). Sin embargo, como su acumulación se relaciona directamente con la aparición de enfermedades asociadas a la edad y por tanto a la reducción de la esperanza de vida, se ha realizado un intenso esfuerzo investigador para sintetizar fármacos senolíticos, en la mayoría de los casos utilizando como modelos compuestos derivados de la naturaleza (rapálogos o análogos a rapamicina, metformina). Como la mayoría de ellos no han tenido repercusión terapéutica en el envejecimiento por su baja especificidad y elevada toxicidad sobre células no senescentes, los científicos han incrementado

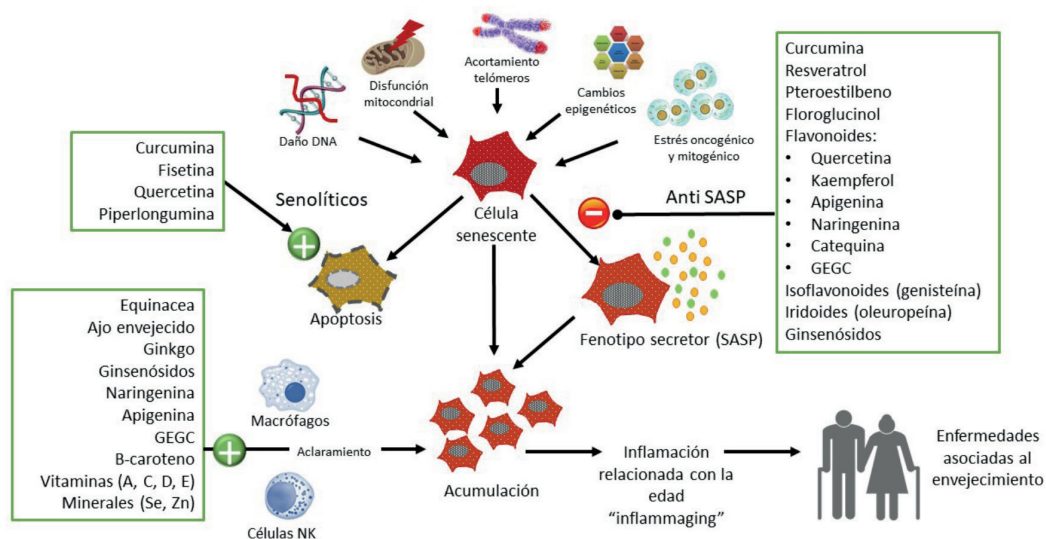


Figura 3. Adaptado de Gurau et al., 2018³⁶¹.

su interés por los productos naturales (Figura 3) como alternativa debido a su gran diversidad química y a su baja o nula toxicidad³⁶⁰.

Piperlongumina es un alcaloide presente en diferentes especies del género *Piper*, principalmente en la pimienta larga *Piper longum* L. que ha mostrado actividad senolítica con un elevado grado de especificidad, ya que promueve la apoptosis de células senescentes sin inducir la liberación de ROS.

El diarilhepatonoide fenólico curcumina, que se encuentra en concentraciones del 3% en el rizoma de cúrcuma (*Curcuma* spp.) y es utilizado como aditivo alimentario (E100) [IDA: 210 mg/día (adulto 70 kg) (AESAN)], es capaz de aumentar la vida útil de gusanos, moscas de la fruta y ratones, al ejercer un efecto protector frente a enfermedades asociadas al envejecimiento como las enfermedades neurodegenerativas, diabetes, procesos inflamatorios e hipertensión.

Este compuesto parece ser capaz de dirigirse simultáneamente a diferentes objetivos moleculares moduladores de los procesos de envejecimiento. Interacciona con receptores (EGFR, CXCR4 –receptor de quimiocinas), factores de crecimiento (EGF, TGFβ), cinasas (MAPK, FAK), factores de transcripción (NF-κB, STAT1-5), enzimas (ADN polimerasas, COX2), moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1), reguladores de apoptosis (survivinas, Bcl-2) y citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF). Además, se comporta como regulador de mARN modulando los cambios epigenéticos a través de la inhibición de acetiltransferasas e histona deacetilasas. Sin embargo, a pesar de que curcumina a dosis bajas resultaría beneficiosa en el envejecimiento, a dosis elevadas podría ser citotóxica o genotóxica³⁶². Por otra parte, otro inconveniente sería su baja biodisponibilidad y rápida metabolización hepática. Por ello,

se aconseja su administración junto a piperina o probióticos que restauren la integridad de la microbiota intestinal. Hay que advertir que la eficacia de la cúrcuma depende de la calidad del preparado utilizado, tal como quedó demostrado en un meta-análisis publicado en el año 2018³⁶³.

Otra estrategia para prevenir las condiciones del envejecimiento es la utilización de sustancias que promuevan el estatus inmunitario, comprometido en edad avanzada. En este sentido, compensar de forma controlada el desequilibrio de micronutrientes de la dieta con vitaminas (A, C, E, D) y minerales (Cu, Fe, Se y Zn), incluso a dosis superiores a los límites de ingesta recomendada, puede ser una buena opción en ancianos enfermos, medicados o alimentados deficientemente³⁶⁴. También es posible utilizar plantas medicinales como equinácea, ajo negro, ginkgo, ginseng y productos naturales obtenidos de ellas como naringenina, apigenina, galato de epigallocatequina y B-caroteno que contribuyan a restaurar la respuesta inmunitaria.

No obstante, la efectividad de los productos naturales en la prevención de las consecuencias del envejecimiento ha de superar una serie de inconvenientes como son, por lo general, su pobre biodisponibilidad y por tanto la necesidad de utilizar dosis elevadas que podrían inducir efectos adversos; la dificultad para establecer las pautas posológicas seguras (administración continua o intermitente); el efecto quelante de los compuestos fenólicos; y la dificultad que supone la realización de ensayos clínicos de muy larga duración y en grupos especiales de población.

Y todo ello sin olvidar el importante papel que en el envejecimiento saludable desempeñan la realización de ejercicio físico y el mantenimiento de una dieta equilibrada.

X. Sumario y recomendaciones

Se denominan productos naturales todas aquellas materias que tienen origen en un organismo vivo, ya sea vegetal, animal o microbiano. En el ámbito de la terapéutica desempeñan un papel relevante, ya directamente o como base para el desarrollo de nuevos fármacos.

La Fitoterapia utiliza productos fitoterápicos, cuyo ingrediente activo es un preparado vegetal, producido a partir de una droga vegetal, obtenida de una planta medicinal. Los probióticos son microorganismos vivos que, cuando se administran a las dosis adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped.

A los productos naturales (preparados fitoterápicos y probióticos), les debemos exigir calidad, seguridad y eficacia en relación con el objetivo terapéutico. La calidad viene dada por la fabricación mediante el uso de procesos de producción bien diseñados y validados en todas las etapas que llevan al producto final y controlar que dicho producto cumpla las especificaciones establecidas por las correspondientes autoridades sanitarias, mientras que la eficacia y la seguridad han de venir avaladas por ECA bien diseñados.

SVM

En SVM se dispone de distintas plantas medicinales (soja, cimicifuga, lúpulo, salvia, hipérico y sauzgatillo) y sus correspondientes componentes activos, junto con el extracto citoplasmático de polen, para los que se ha evidenciado su actuación positiva en la SVM.

Las distintas vías de actuación de los productos citados (sobre receptores estrogénicos α y/o β , sobre neurotransmisores implicados en la aparición de los sofocos, etc.),

junto con su alto grado de seguridad, permiten ampliar la oferta del tratamiento a seguir por las mujeres en etapa menopáusica o perimenopáusica, no solo en el tratamiento de la SVM, sino también en el de otros síntomas que pueden acompañar a los bochornos; así, por ejemplo, los preparados de isoflavonas van a tener el valor añadido de su actuación sobre la homeostasis de la glucosa, la salud ósea, estatus oxidativo y distintos factores implicados en el RCV, mientras que en la cimicifuga destaca su efecto positivo, además de sobre la DMO y las defensas antioxidantes, en el estado de ánimo, alteraciones del sueño, inflamación y obesidad.

Disfunción sexual

Destacan los resultados obtenidos con el tribulus, ya que los ECA muestran que puede ser una alternativa segura en el deseo sexual hipoactivo en mujeres en etapa perimenopáusica; la maca favorece la función sexual, mientras que el ginkgo podría ser de interés en pacientes tratadas concomitantemente con ISRS; la alholva también presenta efectos positivos, relacionados con un aumento de los niveles de testosterona, mientras que el azafrán aumenta la lubricación, la excitación y disminuye el dolor durante el acto sexual.

SMet

Se dispone de abundantes productos naturales para los cuales se ha demostrado su actuación sobre uno o más de los parámetros implicados en el **síndrome metabólico**. Así, determinadas cepas probióticas, sobre todo de lactobacilos y

bifidobacterias se caracterizan por su actuación sobre el IMC, circunferencia de cintura y perfil lipídico; los prebióticos, por el aumento de la saciedad y disminución de la ingesta, de forma similar a las plantas catalogadas como saciantes; las especies vegetales ricas en polifenoles son capaces de actuar sobre la mayoría de los parámetros que definen al síndrome metabólico, mientras que el ajo, con derivados azufrados es de interés en el caso de hipercolesterolemias e hipertensión leve y moderada. De especial interés en el caso de hipercolesterolemia leve o moderada son los preparados de levadura roja de arroz, al igual que los ácidos grasos insaturados (EPA y DHA); por otra parte, la berberina puede recomendarse en pacientes intolerantes a las estatinas, a lo que se suma su actuación sobre la homeostasis de la glucosa.

Dichos productos, a las dosis recomendadas, pueden ser empleados, bien en solitario, bien en combinación entre ellos, o bien como coadyuvantes de las terapias clásicas, conjuntamente con la dieta y la realización de ejercicio físico en el tratamiento del SMet.

Ansiedad/insomnio

Los preparados de valeriana, pasiflora, kava, withania, manzanilla, lavanda, hierba luisa y melisa, son de interés en el tratamiento de la ansiedad y/o del insomnio, bien en solitario o en combinación. Igualmente, los aceites esenciales de determinadas plantas aromáticas (lavanda, ylang ylang, limón, naranja amarga...) ejercen un efecto positivo en caso de insomnio y/o ansiedad.

Todos ellos se caracterizan por el hecho de sus reacciones adversas son menos frecuentes y severas que las de los fármacos de síntesis empleados con los mismos objetivos.

La melatonina, a las dosis adecuadas, puede ser empleada de forma segura en las alteraciones del sueño, bien en solitario, bien en combinación con determinados micronutrientes y/o plantas medicinales.

Depresión

A día de hoy, se puede afirmar que los preparados de hipérico son los más estudiados por su interés en los procesos depresivos. Ha demostrado ser equipotente en relación a los distintos parámetros utilizados para investigar la acción de otros medicamentos anti-depresivos (fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e imipramina), a la vez que presenta menos efectos secundarios. Su utilización en las depresiones de carácter leve a moderado viene avalado por EMA, ESCOP y las revisiones Cochrane. Otros preparados de interés son los elaborados con los estigmas de azafrán, ya que muestran en los distintos ECA efectos positivos con altas tasas de remisión similares a medicamentos antidepresivos como imipramina, fluoxetina y citalopram. En cuanto a la cúrcuma, los ECA realizados, apuntan hacia un efecto positivo en los procesos depresivos.

Deterioro cognitivo

Se dispone de varios preparados de interés en pacientes con deterioro cognitivo, entre los cuales sobresale el extracto seco purificado de hoja de ginkgo, junto con la raíz de ginseng, la huperzina, la parte aérea de bacopa y el azafrán, así como distintos polifenoles (curcumina, antocianósidos del mirtilo y de la uva, flavonoles del cacao, isoflavonas, resveratrol). Así, numerosos estudios clínicos evidencian la eficacia del extracto de ginkgo en el tratamiento de la demencia senil, con eficacia similar a la del donepezilo y con menores efectos secundarios, pudiendo afirmarse que la suplementación con extracto de ginkgo puede proporcionar beneficios cognitivos adicionales en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa, mientras que los preparados de bacopa incrementan la capacidad de mantener la atención, la concentración y la memoria, con buena tolerabilidad. La huperzina A en demencia y en deterioro cognitivo leve, muestra un efecto beneficioso sobre la función cognitiva y

en la realización de tareas cotidianas en pacientes de Alzheimer. Los ECA realizados con el extracto de azafrán, en los que se comparó con placebo, memantina y donepezilo, sugieren que puede ser útil en la prevención y tratamiento del Alzheimer.

Dermocosmética

Durante la menopausia, debido al déficit estrogénico, la piel sufre cambios significativos que afectan al grosor de la piel, su hidratación, regulación del manto lipídico y su pigmentación, disminución de la síntesis de las fibras de colágeno y elastina de la epidermis, con el consiguiente envejecimiento cutáneo. En este sentido, distintos agentes de origen natural son susceptibles de empleo como hidratantes y regeneradores del manto hidrolipídico: aceites vegetales entre los que cabe citar los de rosa mosqueta, argan, sésamo, caléndula, espino amarillo y germen de trigo; esteroides vegetales, ceramidas y otros lípidos como los de jojoba, karité, aguacate o el escualeno vegetal que se obtiene a partir de los ácidos grasos del aceite de oliva, así como plantas y algas con polisacáridos.

También son de interés los extractos con acción astringente, reepitelizante, calmante y antiinflamatoria. Los astringentes originan contracción de los poros y firmeza de la piel, de ahí la desaparición de las arrugas por efecto tensor. Los principios activos responsables de esta acción son fundamentalmente los taninos, flavonoides, antocianos y ácidos orgánicos, presentes en distintas plantas tales como milenrama el castaño de indias, abedul, aciano y hamamelis entre otras, las cuales ejercen asimismo una estimulación sobre la producción de los fibroblastos y otros componentes fundamentales de la dermis y contribuyen a la mejora de la microcirculación cutánea, provocando una normalización del tejido conectivo. Con acción antiinflamatoria se dispone de la manzanilla y de la caléndula, mientras que la centella actúa como reepitelizante, estimulando la producción de colágeno.

Tanto para retardar el proceso de envejecimiento de la piel como para tratar el mismo, es necesario frenar los procesos oxidativos (ingredientes antioxidantes), promover la renovación de la piel (hidroxiácidos) y proteger la piel de los rayos ultravioleta (fotoprotectores), para lo cual se pueden emplear algunos de los preparados citados en el apartado correspondiente.

Los cosméticos ginecológicos de uso tópico involucran principalmente hidratantes vaginales externos e internos, productos de higiene (antimicrobianos, antimicóticos y calmantes de molestias, picores e irritaciones), lubricantes y estimulantes del deseo. Contienen principalmente aceites vegetales, aceites esenciales, plantas con polisacáridos, extractos de plantas, y otros ingredientes de origen natural no fitoterápicos, tales como el colágeno y el ácido hialurónico.

Artrosis y otros procesos osteoarticulares

Los principales factores implicados en la aparición de la OA son el hormonal, el genético y el social, siendo el hormonal muy importante a la hora de hablar de mujeres en etapa menopáusica, ya que el cartílago, al igual que el hueso, posee receptores estrogénicos, por lo que la deprivación estrogénica podría afectar a los cartílagos. Los estrógenos también tienen una relación directa con el colágeno, de modo que si disminuyen los primeros, se podría ver afectada la síntesis de colágeno. Diversas plantas están indicadas para las afecciones osteoarticulares, en particular para el alivio del dolor articular leve y el dolor muscular, tales como el harpagofito, la boswelvia, el sauce y la cúrcuma, y todas ellas con eficacia demostrada en distintos ECA y que se caracterizan por el hecho de que, a su efecto analgésico, añaden su actuación como antiinflamatorias. Además de los preparados de estas plantas medicinales que pueden ser empleadas tanto

por vía oral como en uso tópico, se dispone de extractos elaborados con flores de árnica, para las que se ha demostrado su actuación antiinflamatoria, por lo que resultan de interés en el tratamiento de las afecciones osteoarticulares y cuya vía de administración exclusiva es la tópica.

Las siguientes recomendaciones son de aplicación en las mujeres diagnosticadas de artrosis y que se encuentran en la etapa de pre-menopausia o menopausia:

- Asegurarse de tomar Calcio y Vitamina D en la dieta
- Realizar ejercicio de forma regular
- Mantenerse dentro del peso ideal
- Tomar el sol con precaución

Productos naturales de interés en pacientes con cáncer

Tanto los tratamientos locales de los procesos cancerosos (cirugía, radioterapia) como los administrados por vía sistémica, se asocian con distintas reacciones adversas que pueden iniciarse durante el tratamiento y persistir en algunos casos por un periodo de tiempo más o menos prolongado después del mismo. Algunos de estos efectos secundarios (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, depresión medular, neutropenia, anemia, alopecia, fatiga, neuropatías, nefrotoxicidad, dolor muscular/osteoarticular y SVM), son susceptibles de tratamiento con productos naturales, según ha sido demostrado en distintos ECA.

- *Linfedema*: los preparados fitoterápicos a base de cumarinas y flavonoides reducen el volumen del edema y mejoran la velocidad de migración linfática.
- *Riodermatitis*: en distintos ECAs se ha mostrado el interés de la caléndula y del té.
- *Mucositis/Estomatitis*: el aloe vera y la miel en aplicación local (gargarismos) tienen un efecto preventivo de la estomatitis, al igual que la combinación de miel y café.

Igualmente, se han obtenido efectos positivos para un hidrosol a base de salvia, tomillo y menta, al igual que el extracto de caléndula y el própolis.

- *Náuseas /Vómitos*: el jengibre muestra una eficacia superior a placebo en todas las fases de los vómitos (anticipatoria, aguda y tardía), mientras que los preparados de cannabis pueden ser útiles para el tratamiento de las náuseas y vómitos refractarios inducidos por la quimioterapia.
- *Diarrea/Estreñimiento*: además de las medidas dietéticas clásicas y el uso de Probióticos, pueden usarse las cutículas de las semillas del *Plantago ovata*, cuyos mucílagos actúan como reguladores del peristaltismo intestinal.
- *Alopecia*: la administración de un preparado de *Panicum milliaceum* desde 7 días antes de comenzar la QT hasta su finalización, presentó un menor porcentaje de alopecia grave que en el grupo de mujeres que solo recibieron QT.
- *Neuropatía*: Según un meta análisis, la administración de *Acorus calamus* no mejora la severidad de los síntomas, pero sí que limita su persistencia

Envejecimiento saludable

Compuestos fenólicos como flavonoides (apigenina, luteolina, quercetina, kaempferol, naringenina, fisetina, etc.) y taninos, ácidos grasos insaturados y carotenoides, y xantofilas, pueden jugar un papel importante en la prevención del envejecimiento por sus propiedades antioxidantes. En el caso del el resveratrol, a su efecto antioxidante, se añade su actuación a través de los reguladores clave de las vías que subyacen al envejecimiento.

Otra estrategia para prevenir las condiciones del envejecimiento es la utilización de sustancias que promuevan el estatus inmunitario, comprometido en edad avanzada. Por ello, es posible utilizar plantas medicinales

como equinácea, ajo negro, ginkgo, ginseng y productos naturales obtenidos de ellas como naringenina, apigenina, galato de epigallocatequina y β -caroteno que contribuyan a restaurar la respuesta inmunitaria.

Y todo ello sin olvidar el importante papel que en el envejecimiento saludable desempeñan la realización de ejercicio físico y el mantenimiento de una dieta equilibrada.

Referencias bibliográficas

- Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Products* 2016; 79: 629-661.
- Cañigüeral S, Vila R, Vanaclocha B. La Fitoterapia racional. En: Vanaclocha B, Cañigüeral S. (Eds) Fitoterapia. Vademécum de prescripción. Capítulo 1. Barcelona: Elsevier: 2019 p. 3-18.
- EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care) European Pharmacopoeia, 10th Edition, incluidos suplementos 10.1 a 10.8. Strasbourg: Council of Europe: 2022
- Vila R, Cañigüeral S. Preparados y formas de administración en fitoterapia. En: Vanaclocha B, Cañigüeral S. (Eds) Fitoterapia. Vademécum de prescripción. Capítulo 3. Barcelona: Elsevier: 2019 p. 35-44.
- Cañigüeral S, Tschopp R, Ambrosetti L, et al. The development of herbal medicinal products: quality, safety and efficacy as key factors. *Pharmac Med* 2008; 22: 107-11
- Cañigüeral S. Medicamentos a base de plantas: el reto de la calidad y la Farmacopea como herramienta para alcanzarla. *Rev Fitoter* 2013; 13: 101-122.
- HMPWP (Working Party on Herbal Medicinal Products). Final concept paper on the implementation of different levels of scientific evidence in core-data for herbal drugs. European Medicines Agency. Document reference: EMEA/CPMP/HMPWP/1156/03, 2003.
- Vanaclocha B, Risco E, Cañigüeral S. Interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis: revisión de las monografías de la EMA y ESCOP. *Rev Fitoter* 2014; 14: 5-36.
- Vanaclocha B, Cañigüeral S. Tabla de interacciones entre preparados vegetales y fármacos de síntesis elaborada a partir de la revisión de las monografías de la EMA y ESCOP. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/publicaciones/documentacion/tabla-interacciones-entre-preparados-vegetales-2047.html> [Consultado: 10 febrero 2022].
- Gagnier JJ, Boon H, Rochom P, et al. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: An elaborated CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2006; 144: 364-367.
- ESCOP. *ESCOP Monographs on the medical uses of plant drugs*. Exeter: ESCOP, 2003, 2009, 2011 (on line).
- Vanaclocha B, Cañigüeral S. (Eds.) Fitoterapia.net: Plantas medicinales. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/> [Consultado: 14 febrero 2022].
- Alonso MJ, Allué Creus J. Resumen legislativo. En: Vanaclocha B, Cañigüeral S. (Eds) Fitoterapia. Vademécum de prescripción. Capítulo 6. Barcelona: Elsevier: 2019 p. 76-88.
- De Boer A. Fifteen Years of Regulating Nutrition and Health Claims in Europe: The Past, the Present and the Future. *Nutrients* 2021; 13: 1725.
- Directiva 2002/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 10 de junio de 2002, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de complementos alimenticios. *Diario oficial de las Comunidades Europeas* 2002; L183: 51-57.
- Directiva 2004/24/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por la que se modifica, en lo que se refiere a los medicamentos tradicionales a base de plantas, la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. *Diario oficial de la Unión Europea* 2004; L136: 85-90.
- EFSA Scientific Committee. Guidance on Safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements. *EFSA Journal* 2009; 7(9):1249.
- Compendium of botanicals*. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/data-report/compendium-botanicals> [Consultado: 10 febrero 2022]
- Reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE, el Reglamento (CE) N.º 178/2002 y el Reglamento (CE) N.º 1223/2009 y por el que se derogan las Directivas 90/385/CEE y 93/42/CEE del Consejo. *Diario oficial de la Unión Europea* 2017; L117: 1-175.
- FAO/WHO. Probiotics in Food: Health and Nutritional Properties and Guidelines for Evaluation. FAO Food and Nutrition Paper 85. Roma: Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, 2006.
- European Commission. EU Register of nutrition and health claims. https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search [Consultado: 10 febrero 2022]
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11: 506-514.
- Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, et al. Shaping the future of probiotics and prebiotics. *Trends Microbiol* 2021; 29: 667-685.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021; 18: 649-667.
- Kerry RG, Patra JK, Gouda S, et al. Benefaction of probiotics for human health: A review. *J Food Drug Anal* 2018; 26: 927-939.
- Dragan M, Popovici D, Stan RT, et al. Probiotics in treating diseases - short review. *Romanian J Pharmac Practice* 2020; 13: 193-196.

27. De Simone C. The unregulated probiotic market. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 809-817.
28. Fenster K, Freeburg B, Hollard C, et al. The production and delivery of probiotics: A review of a practical approach. *Microorganisms* 2019; 7, 83.
29. EFSA. Presunción cualificada de seguridad (QPS). Disponible en: <https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps> [Consultado 15 febrero 2022]
30. Navarro MC, Beltrán E. Fitoterapia ginecológica. En: Manual de Fitoterapia, 3ª ed. (2021) Eds. Castillo García E& Martínez Solís I. Elsevier , Barcelona, pp. 423-443
31. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55: 203-11.
32. Taku K, Melby MK, Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012;19:776-790.
33. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014;78: 263-276.
34. Chen MN, Lin CC, Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015;18:260-269.
35. Chen L-R, Ko N-Y, Chen K-H. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients* 2019, 11, 2649; doi:10.3390/nu11112649
36. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, et al. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause* 2006; 13: 831-839.
37. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2017, 106, 801-811.
38. Ma, D-F, Qin L-Q, Wang P-Y, et al. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008; 27; 57-64.
39. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, et al. Soy Reduces Bone Turnover Markers in Women During Early Menopause: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res* 2017 ;32:157-164.
40. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, et al. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28:691-697.
41. Maliehe A, Ghahremani S, Kharghani S, et al. Effect of Isoflavones and Genistein on Glucose Metabolism in Peri- and Post-Menopausal Women: An Overview of Meta-Analysis. *J Menopausal Med* 2019 ; 25:69-73.
42. Greendale GA, Huang M-H, Leung K, et al. Dietary phytoestrogen intakes and cognitive function during the menopausal transition: Results from the study of women's health across the nation phytoestrogen Study. *Menopause* 2012, 19, 894-903.
43. Nappi RE, Malavasi B, Brundu B, et al. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol* 2005;20:30-5
44. Bai W, Henneicke-von Zepelin H-H, Wang S, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone. *Maturitas* 2007;58:31-41
45. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric* 2021;24:109-119
46. Stoll W. Phytotherapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel: Doppelblindversuch *Cimicifuga* vs. Oestrogenpräparat. *Therapeutikon* 1987;1:23-31
47. Osmers R, Friede M, Liske E, et al. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol* 2005;105:1074-83
48. Jiang K, Jin Y, Huang L, et al. Black cohosh improves objective sleep in postmenopausal women with sleep disturbance. *Climacteric* 2015;18: 559-67
49. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, et al. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:247-55
50. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2739-2745
51. Pockaj BA, Loprinzi CL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of black cohosh for the treatment of hot flashes in women. *Cancer Invest* 2004;22:515-521
52. Rostock M, Fischer J, Mumm A, et al. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:844-848
53. Wang C, Huang Q, Liang CL, et al. Effect of *Cimicifuga racemosa* on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J Ethnopharmacol* 2019;238:111840
54. Cui G, Leng H, Wang K, et al. Effects of remifemin treatment on bone integrity and remodeling in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *PLoS One* 2013;8:e82815
55. Zhang Q, Zhuang Z, Chen T. 莉芙敏治疗围绝经期综合征的安全性和疗效研究 [The efficacy and safety of Remifemin in the treatment of perimenopausal syndrome]. *J Chengdu Med Coll* 2015;10:229-32
56. Sun N, Jin Z, Jia X, Li W. Black cohosh improves vaginal atrophy in postmenopausal women. *Academic J Second Mil Med Univ* 2012; 32:339-341
57. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. EMA/HMPC/48744/2017. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)
58. Charandabi S, Mirghafourvand M , Aghamiri V, et al. Efficacy of hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms in perimenopausal women: A randomized double blind placebo-controlled trial *SJKU* 2014; 19: 12-22.

59. Bolton JL, Dunlap TL, Hajirahimkhan A, et al. The Multiple Biological Targets of Hops and Bioactive Compounds. *Chem Res Toxicol* 2019; 32:222-233.
60. Wang S, Dunlap TL, Howell CE, et al. Hop (*Humulus lupulus* L.) extract and 6-prenylnaringenin induce P450 1A1 catalyzed estrogen 2-hydroxylation. *Chem Res Toxicol* 2016; 29: 1142-1150
61. Monteiro R, Faria A, Azevedo I, Calhau C. Modulation of breast cancer cell survival by aromatase inhibiting hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 105: 124-130.
62. Monteiro R, Becker H, Azevedo I, et al. (2006) Effect of hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids on aromatase (estrogen synthase) activity. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 2938-2943.
63. Kimura H., Gruber P. Perimenopausal symptoms such as hot flushes and mood swings are reduced by a standardised pollen and pistil extracts. *Climacteric* 2002; 5 (Suppl 1): 85
64. 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: 162-170
65. Elia D, Mares P. Assessment of the tolerance and effectiveness of a food supplement Séréllys® (Femal®) for menopausal women. *Genesis* 2008; 135: 12-15.
66. Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal-a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause* 2012;19:825-829
67. Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V. Assessment of quality of life in women using Femelis Meno. *Menopause Rev* 2018; 17: 77-85.
68. Sabry M, Abdel-Rahman RF, El-Shenawy SM, et al. Estrogenic activity of Sage (*Salvia officinalis* L.) aerial parts and its isolated ferulic acid in immature ovariectomized female rats. *J Ethnopharmacol* 2022; 282 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114579>
69. Dimpfel W, Chiegoua N, Bommer S. Effectiveness of Menosan® *Salvia officinalis* in the treatment of a wide spectrum of menopausal complaints. A double-blind, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Heliyon* 2021 <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e05910>
70. Eatemadnia A, Ansari S, Abedi P, et al. The effect of *Hypericum perforatum* on postmenopausal symptoms and depression: A randomized controlled trial. *Compl Ther Med* 2019; 45: 109-113
71. Naseri R, Farnia V, Yazdchi K, et al. Comparison of *Vitex agnus-castus* Extracts with Placebo in Reducing Menopausal Symptoms: A Randomized Double-Blind Study. *Korean J Fam Med* 2019;40: 362-367.
72. Graziottin A, Serafini A, Palacios S. Aetiology, diagnostic algorithms and prognosis of female sexual dysfunction. *Maturitas* 2009;63 :128-34.
73. Palacios S, Tobar AC, Menendez C. Sexuality in the climacteric years. *Maturitas*. 2002 30;43 (Suppl 1):S69-77.
74. Clayton AH, Goldstein I, Kim NN, Althof SE, Faubion SS, Faught BM, et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc* 2018; 93:467-487.
75. Brunetti P, Lo Faro AF, Tini A, et al. Pharmacology of Herbal Sexual Enhancers: A Review of Psychiatric and Neurological Adverse Effects. *Pharmaceuticals* (Basel). 2020;13:309. doi:10.3390/ph13100309
76. Shin BC, Lee MS, Yang EJ, et al. Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2010;10:44. doi: 10.1186/1472-6882-10-44. PMID: 20691074; PMCID: PMC2928177.
77. Dording CM, Fisher L, Papakostas G, et al. A double-blind, randomized, pilot dose-finding study of maca root (*L. meyenii*) for the management of SSRI-induced sexual dysfunction. *CNS Neurosci Ther* 2008 Fall;14:182-191.
78. Vale FBC, Boroni JD, Geber G, et al. Effect of *Tribulus Terrestris* in the Treatment of Female Sexual Dysfunction and Clitoral Vascularization. Results of a Randomized Study Comparing Two Different Dosage Regimes. *J Sex Marital Ther* 2021;47:696-706.
79. Postigo S, Lima SMRR, Yamada S, et al. Assessment of the Effects of *Tribulus Terrestris* on Sexual Function of Menopausal Women *Rev Bras Ginecol Obstet* 2016;38:140-146.
80. de Souza KZ, Vale FB, Geber S. Efficacy of *Tribulus terrestris* for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Menopause* 2016 ;23:1252-1256.
81. Tadayon M, Shojaee M, Afshari P, et al. The effect of hydro-alcohol extract of *Tribulus terrestris* on sexual satisfaction in postmenopause women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Family Med Prim Care* 2018;7:888-892.
82. Akhtari E, Raisi F, Keshavarz M, et al. *Tribulus terrestris* for treatment of sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo - controlled study. *Daru* 2014;22:40. doi:10.1186/2008-2231-22-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045980/>
83. Ștefănescu R, Tero-Vescan A, Negroiu A, et al. A Comprehensive Review of the Phytochemical, Pharmacological, and Toxicological Properties of *Tribulus terrestris* L. *Biomolecules* 2020 12;10:752. doi: 10.3390/biom10050752. PMID: 32408715; PMCID: PMC7277861
84. Chatre S, Nesari T, Somani G, et al. Resumen fitofarmacológico de *Tribulus terrestris*. *Pharmacogn Rev*. 2014; 8:45-51.
85. Souza KZ, Vale FB, Geber S. Efficacy of *Tribulus terrestris* for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Menopause* 2016 ;23:1252-1256.
86. Zhu W, Du AND, Meng H, et al. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. *Chem Cent J* 2017;11:60.
87. Zhao J, Dasmahapatra AK, Khan SI, et al. Anti-aromatase activity of the constituents from damiana (*Turnera diffusa*). *J Ethnopharmacol* 2008;120:387-393.

88. Heiner F, Feistel B, Appel K. Influence of traditional *Turnera diffusa* var. *aphrodisiaca* (Damiana) extract on monoamine and glutamate receptor-mediated neurotransmission. *Bonn Polyphenols 2018: 12th World Congress On Polyphenols Applications*. September 25 - 28, 2018, Bonn.
89. Brunetti P, Lo Faro AF, Tini A, et al. Pharmacology of Herbal Sexual Enhancers: A Review of Psychiatric and Neurological Adverse Effects. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13:309. doi: 10.3390/ph13100309. PMID: 33066617.
90. Yadav UCS, Baquer NZ. Pharmacological effects of *Trigonella foenum-graecum* L. in health and disease. *Pharm Biol* 2014; 52: 243-254
91. Steels E, Steele ML, Harold M, et al. Efficacy of a Proprietary *Trigonella foenum-graecum* L. Of-Husked Seed Extract in Reducing Menopausal Symptoms in Otherwise Healthy Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Phytother Res* 2017;31:1316-1322.
92. Shamshad Begum S, Jayalakshmi HK, Vidyavathi HG, et al. A Novel Extract of Fenugreek Husk (FenuSMART™) Alleviates Postmenopausal Symptoms and Helps to Establish the Hormonal Balance: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Phytother Res* 2016;30:1775-1784.
93. Rao A, Steels E, Beccaria G, et al. Influence of a Specialized *Trigonella foenum-graecum* Seed Extract (Libifem), on Testosterone, Estradiol and Sexual Function in Healthy Menstruating Women, a Randomised Placebo Controlled Study. *Phytother Res* 2015;29:1123-1130.
94. Ghorbani Z, Mirghafourvand M, Charandabi SM, et al. The effect of ginseng on sexual dysfunction in menopausal women: A double-blind, randomized, controlled trial. *Complement Ther Med* 2019;45:57-64.
95. Lee HW, Choi J, Lee Y, Kil KJ, et al. Ginseng for managing menopausal woman's health: A systematic review of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4914. doi:10.1097/MD.00000000000004914
96. Angelova N, Kong HW, van der Heijden R, et al. Recent methodology in the phytochemical analysis of ginseng. *Phytochem Anal* 2008; 19:2-16.
97. Chung YS, Lee IO, Lee JY, et al. Effects of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer) on Menopausal Symptoms in Premenopausal Women After Gynecologic Cancer Surgery: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Altern Complement Med* 2021;2766-2772.
98. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium. Ref. Doc. EMA/HMPC/321097/2012. Adopted: 28 January.
99. Rezaei S, Šinkovec H, Schöberl A, et al. Utilization of potentially inappropriate medication and risk of adverse drug events among older adults with chronic renal insufficiency: a population-wide cohort study. *BMC Geriatr*. 2021; 21:117. doi: 10.1186/s12877-021-02057-5.
100. Robertson NU, Schoonees A, Brand A, et al. Pine bark (*Pinus* spp.) extract for treating chronic disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD008294. doi: 10.1002/14651858.CD008294.pub5
101. Srivatsav A. Efficacy and Safety of Common Ingredients in Aphrodisiacs Used for Erectile Dysfunction: A Review. *Sexual Med Rev* 2020;3: 431-442.
102. Hausenblas HA, Heekin K, Mutchie HL, et al. A systematic review of randomized controlled trials examining the effectiveness of saffron (*Crocus sativus* L.) on psychological and behavioral outcomes. *J Integr Med* 2015;13:231-240.
103. Smetanka A, Stara V, Farsky I, et al. Pycnogenol supplementation as an adjunct treatment for antidepressant-induced sexual dysfunction. *Physiol Int* 2019; 106:59-69.
104. Mandlik Ingawale DS, Namdeo AG. Pharmacological evaluation of *Ashwagandha* highlighting its healthcare claims, safety, and toxicity aspects. *J Diet Suppl* 2021;18:183-226.
105. Mukherjee PK, Banerjee S, Biswas S, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal - Modern perspectives of an ancient Rasayana from Ayurveda. *J Ethnopharmacol* 2021;264:113157. doi: 10.1016/j.jep.2020.113157.
106. Singh N, Yadav SS, Rao AS, et al. Review on anticancerous therapeutic potential of *Withania somnifera* (L.) Dunal. *J Ethnopharmacol* 2021;270:113704. doi: 10.1016/j.jep.2020.113704.
107. Palacios S, Soler E, Ramírez M, et al. Effect of a multi-ingredient based food supplement on sexual function in women with low sexual desire. *BMC Womens Health* 2019 30;19:58
108. Palacios S, Ruiz E, Losa F. Non-hormonal therapies in the treatment of vulvovaginal atrophy. Which is the best choice: hyaluronic acid or glycerin? , 2020; 770:127-139.
109. Navarro MC, Allué J, Alonso MJ et al. Productos naturales y síndrome metabólico. *MenoGuía AEEM*. 2016. Aureagràfic s.l., Barcelona. ISBN: 978-84-943222-2-8.
110. Higashikawa F, Noda M, Awaya T, et al. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70:582-587.
111. Famouri F, Shariat Z, Hashemipour M, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:413-417.
112. Gomes AC, de Sousa RG, Botelho PB, et al. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity (Silver Spring)* 2017; 25:30-38.
113. Kim J, Yun JM, Kim MK, et al. *Lactobacillus gasseri* BNR17 supplementation reduces the visceral fat accumulation and waist circumference in obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Food* 2018; 21:454-461.
114. Pedret A, Valls RM, Calderón-Pérez L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: A randomized controlled trial. *Int J Obes* 2019; 43:1863-1868.

115. Minami J, Iwabuchi N, Tanaka M, et al. Effects of *Bifidobacterium breve* B-3 on body fat reductions in pre-obese adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biosci Microbiota Food Health* 2018; 37:67-75.
116. Sanchez M, Darimont C, Panahi S, et al. Effects of a diet-based weight-reducing program with probiotic supplementation on satiety efficiency, eating behavior traits, and psychosocial behaviours in obese individuals. *Nutrients* 2017; 9: 284. doi: 10.3390/nu9030284.
117. Sanchis-Chordà J, del Pulgar EMG, Carrasco-Luna J, et al. *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT 7765 supplementation improves inflammatory status in insulin-resistant obese children. *Eur J Nutr* 2019; 58:2789-800.
118. Szulinska M, Łoniewski I, van Hemert S, et al. Dose-dependent effects of multispecies probiotic supplementation on the lipopolysaccharide (LPS) level and cardiometabolic profile in obese postmenopausal women: A 12-week randomized clinical trial. *Nutrients* 2018; 10: 773. doi: 10.3390/nu10060773.
119. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled trial. *EBioMedicine* 2016; 13:190-200.
120. Edrisi F, Salehi M, Ahmadi A, et al. Effects of supplementation with rice husk powder and rice bran on inflammatory factors in overweight and obese adults following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr* 2018; 57:833-843.
121. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, et al. Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are overweight or with obesity. *Gastroenterology* 2017; 153:711-722.
122. Devaraj RD, Reddy CK, Xu B. Health-promoting effects of kojic glucomannan and its practical applications: A critical review. *Int J Biol Macromol* 2019; 126:273-281.
123. Jovanovski E, Yashpal S, Komishon A, et al. Effect of psyllium (*Plantago ovata*) fiber on LDL cholesterol and alternative lipid targets, non-HDL cholesterol and apolipoprotein B: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2018; 108:922-932.
124. Onakpoya IJ, O'Sullivan J, Heneghan CJ. The effect of cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) on body weight and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition* 2015; 31:640-646.
125. Uebelhack R, Bongartz U, Seibt S, et al. Double-blind, randomized, three-armed, placebo-controlled, clinical investigation to evaluate the benefit and tolerability of two dosages of IOP-AE-103 in reducing body weight in overweight and moderately obese subjects. *J Obes* 2019;6189724. doi: 10.1155/2019/3412952.
126. Nicolucci A, Rossi MC, Petrelli M. Effectiveness of *Ascophyllum nodosum* and *Fucus vesiculosus* on metabolic syndrome components: A real-world, observational study. *J Diabetes Res* 2021:3389316. doi: 10.1155/2021/3389316.
127. Mohammadi-Sartang M, Mazloom Z, Raeisi-Dehkordi H, et al. The effect of flaxseed supplementation on body weight and body composition: a systematic review and meta-analysis of 45 randomized placebo-controlled trials. *Obes Rev* 2017; 18:1096-1107.
128. Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, et al. Nutraceuticals in the management of dyslipidemia: Which, when, and for whom? Could nutraceuticals help low-risk individuals with non-optimal lipid levels? *Curr Atheroscler Rep* 2021; 23:57. doi: 10.1007/s11883-021-00955-y.
129. Walton RJ, Whitten DL, Hawrelak JA. The efficacy of *Hibiscus sabdariffa* (rosella) in essential hypertension: A systematic review of clinical trials. *Aust J Herb Med* 2016; 28:48-51.
130. Seck SM, Doupa D, Dia DG, et al. Clinical efficacy of African traditional medicines in hypertension: A randomized controlled trial with *Combretum micranthum* and *Hibiscus sabdariffa*. *J Hum Hypertens* 2017; 32:75-81.
131. Elkafrawy N, Younes K, Naguib A, et al. Antihypertensive efficacy and safety of a standardized herbal medicinal product of *Hibiscus sabdariffa* and *Olea europaea* extracts (NW Roselle): A phase-II, randomized, double-blind, captopril-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2020; 34:3379-3387.
132. Marhuenda J, Pérez-Piñero S, Arcusa R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of a polyphenolic extract (*Hibiscus sabdariffa* and *Lippia citriodora*) for reducing blood pressure in prehypertensive and type 1 hypertensive subjects. *Molecules* 2021; 26:1783. doi: 10.3390/molecules26061783
133. Lockyer S, Rowland I, Spencer JPE, et al. Impact of phenolic-rich olive leaf extract on blood pressure, plasma lipids and inflammatory markers: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr* 2017; 56:1421-1432.
134. Javadi H, Yaghoobzadeh H, Esfahani Z, et al. Effects of olive leaf extract on metabolic response, liver and kidney functions and inflammatory biomarkers in hypertensive patients. *Pak J Biol Sci* 2019; 22:342-348.
135. Liu W, Wan C, Huang Y, Li M. Effects of tea consumption on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Phytother Res* 2020; 34:2857-2866.
136. Chen IJ, Liu C-Y, Chiu JP, et al. Therapeutic effect of high-dose green tea extract on weight reduction: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35:592-599.
137. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, et al. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutr Res* 2012;32:421-427.
138. Ried K, Frank OR, Stocks NP. Aged garlic extract reduces blood pressure in hypertensives: a dose-response trial. *Eur J Clin Nutr* 2013; 67:64-6770.
139. Wlosinska M, Nilsson AC, Hlebowicz J, et al. Aged garlic extract preserves cutaneous microcirculation in patients with increased risk for cardiovascular

- diseases: A double-blinded placebo-controlled study. *Int Wound J* 2019; 16:1487-1493.
140. Marín F, Martín M, Sacristán A, *et al.* Efecto reductor del colesterol de una combinación de levadura roja de arroz y policosanal. *Rev Fitoter* 2016; 16: 5-14.
 141. Minamizuka T, Koshizaka M, Shoji M, *et al.* Low dose red yeast rice with monacolin K lowers LDL cholesterol and blood pressure in Japanese with mild dyslipidemia: A multicenter, randomized trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 2021; 30:424-435.
 142. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, *et al.* Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:830-839.
 143. Banach M, Katsiki N, Latkovskis G, *et al.* Postmarketing nutriviigilance safety profile: a line of dietary food supplements containing red yeast rice for dyslipidemia. *Arch Med Sci* 2021; 17:856-863.
 144. EFSA (Reglamento (UE) No 212/2014 de la Comisión, de 06/03/2014)
 145. Li X, Xin Y, Mo Y, *et al.* The bioavailability and biological activities of phytosterols as modulators of cholesterol metabolism. *Molecules* 2022; 27:523. doi: 10.3390/molecules27020523.
 146. Alvarez-Sala A, Blanco-Morales V, Cilla A, *et al.* A positive impact on the serum lipid profile and cytokines after the consumption of a plant sterol-enriched beverage with a milk fat globule membrane: a clinical study. *Food Funct* 2018, 9:5209-5219.
 147. Jandacek RJ. Linoleic acid: A nutritional quandary. *Healthcare* 2017; 5: 25; doi:10.3390/healthcare5020025.
 148. Grytten E, Laupsa-Borge J, Bohov P *et al.* Changes in lipoprotein particle subclasses, standard lipids, and apolipoproteins after supplementation with n-3 or n-6 PUFAs in abdominal obesity: A randomized double-blind crossover study. *Clin Nutr* 2021; 40:2556-2575.
 149. Gaundal L, Myhrstad MCW, Leder L, *et al.* Beneficial effect on serum cholesterol levels, but not glycaemic regulation, after replacing SFA with PUFA for 3 d: a randomised crossover trial. *Br J Nutr* 2021; 125:915-925.
 150. Fallah Huseini H, Amini M, Mohtashami R, *et al.* Blood pressure lowering effect of *Nigella sativa* L. seed oil in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res* 2013; 27:1849-1853.
 151. Ibrahim RM, Hamdan NS, Mahmud R, *et al.* A randomised controlled trial on hypolipidemic effects of *Nigella Sativa* seeds powder in menopausal women. *J Transl Med* 2014; 12:82. doi: 10.1186/1479-5876-12-82.
 152. Shoaie-Hagh P, Kamelan Kafi F, Najafi S, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial to evaluate the benefits of *Nigella sativa* seeds oil in reducing cardiovascular risks in hypertensive patients. *Phytother Res* 2021; 35:4388-4400.
 153. Huang H, Zou Y, Chi H, Liao D. Lipid-modifying effects of Chitosan supplementation in humans: A pooled analysis with trial sequential analysis. *Mol Nutr Food Res* 2018; 62:e1700842. doi: 10.1002/mnfr.201700842.
 154. Guo W, Yi L, Zhou B, Li M. Chitosan modifies glycaemic levels in people with metabolic syndrome and related disorders: meta-analysis with trial sequential analysis. *Nutr J* 2020; 19:130. doi: 10.1186/s12937-020-00647-4.
 155. Moraru C, Mincea MM, Frandes M, *et al.* A meta-analysis on randomised controlled clinical trials evaluating the effect of the dietary supplement chitosan on weight loss, lipid parameters and blood pressure. *Medicina* 2018; 109; doi:10.3390/medicina54060109.
 156. Lee YS, Kim WS, Kim KH, *et al.* Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 2006; 55:2256-2264.
 157. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov* 2004; 3:340-351.
 158. Li G, Zhao M, Qiu F, Sun Y, Zhao L. Pharmacokinetic interactions and tolerability of berberine chloride with simvastatin and fenofibrate: an open-label, randomized, parallel study in healthy Chinese subjects. *Drug Des Devel Ther* 2018; 13:129-139.
 159. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
 160. Zhang LS, Zhang JH, Feng R, *et al.* Efficacy and safety of berberine alone or combined with statins for the treatment of hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Chin Med* 2019; 47:751-767.
 161. Zhou L, Wang X, Shao L, *et al.* Berberine acutely inhibits insulin secretion from beta-cells through 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate signaling pathway. *Endocrinology* 2008; 149:4510-4518.
 162. Affuso F, Mercurio V, Fazio V, *et al.* Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World J Cardiol* 2010; 2:71-77.
 163. Cai Y, Xin Q, Lu J, *et al.* A new therapeutic candidate for cardiovascular diseases: Berberine. *Front Pharmacol* 2021, 12:631100. doi: 10.3389/fphar.2021.631100.
 164. Bragantini D, Sivertsen B, Gehrman P, *et al.* Differences in anxiety levels among symptoms of insomnia. The HUNT study. *SleepHealth* 2019; 5: 370-375
 165. Appel K, Rose T, Fiebich B, *et al.* Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res* 2011; 25:838-843.
 166. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, *et al.* Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26: 363-367.
 167. Azimaraghi O, Yousefshahi F, Khatavi F, *et al.* Both Oral *Passiflora Incarnata* and Oxazepam Can Reduce Pre-Operative Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Asian J Pharm Clin Res* 2017; 10: 331-334.
 168. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, *et al.* *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders—A

- Systematic Review. *Nutrients* 2020, 12, 3894; doi:10.3390/nu12123894
169. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba EMA/HMPC/669740/2013
 170. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, et al. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia--a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res* 2002; 25;7: 480-486
 171. Oxman AD, Flottorp S, Håvelsrud K, et al.. A televised, web-based randomised trial of an herbal remedy (valerian) for insomnia. *PLoS One* 2007;2:e1040. doi: 10.1371/journal.pone.0001040.
 172. Assessment report on *Valeriana officinalis* L., radix and *Valeriana officinalis* L., aetheroleum. EMA/HMPC/150846/2015 Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) 2016
 173. Mathews J, Etheridge A, Valentine J, et al. Pharmacokinetics and disposition of the kavalactone kawain: Interaction with kava extract and kavalactones in vivo and in vitro. *Drug Metabol Dispos* 2005;1555-1563.
 174. Pittler MH, Ernst E. Kava extract for treating anxiety. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD003383.
 175. Sarris J. Herbal medicines in the treatment of psychiatric disorders: 10-year updated review. *Phytother Res* 2018;32:1147-1162.
 176. Boerner RJ, Sommer H, Berger W, et al. Kava-Kava extract LI 150 is as effective as Opipramol and Buspirone in Generalised Anxiety Disorder. An 8-week randomized, double-blind multi-centre clinical trial in 129 out-patients. *Phytomed* 2003; 10:38-49.
 177. De Leo V, la Marca A, Morgante G, et al. Evaluation of combining kava extract with hormone replacement therapy in the treatment of postmenopausal anxiety. *Maturitas* 2001 25;39:185-188.
 178. Lechtenberg M, Quandt B, Schmidt M et al. Is the alkaloid pipermethystine connected with the claimed liver toxicity of Kava products? *Pharmazie* 2008 ;63:71-74
 179. Bhattacharya SK, Bhattacharya A, Sairam K, et al. Anxiolytic-antidepressant activity of *Withania somnifera* glycowithanolides: An experimental study. *Phytomed* 2000;7: 463-469.
 180. Bhattacharya SK, Muruganandam AV. Adaptogenic activity of *Withania somnifera*: An experimental study using a rat model of chronic stress. *Pharmacol Biochem Behavior* 2003; 75: 547-555
 181. Andrade C. Ashwagandha for anxiety disorders. *World J Biologic Psychiatry* 2009; 10: 686-687.
 182. Pratte M A, Nanavati KB, Young V, et al. An alternative treatment for anxiety: A systematic review of human trial results reported for the Ayurvedic herb ashwagandha (*Withania somnifera*). *J Alter Compl Med* 2014; 20: 901-908.
 183. Choudhary D, Bhattacharyya S, Joshi K. Body weight management in adults under chronic stress through treatment with ashwagandha root extract: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Evidence-Based Compl & Altern Med* 2017;22: 96-106.
 184. Sarris J, Stough C, Bousman CA et al. Kava in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:643-648.
 185. Kennedy DOB, Little WB, Scholey ABB. Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute Administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Psychosom Med* 2004; 66: 607-613.
 186. Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, et al. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomed* 2016;23: 1699-1705
 187. Kamalifard M, Farshbaf Khalili A, Namadian M, et al. Comparison of the effect of lavender and bitter orange on depression in menopausal women: a triple-blind randomized controlled trial. *IJWHR* 2017; 5: 224-230.
 188. Martínez-Rodríguez A, Martínez-Olcina M, Mora J, et al. Anxiolytic Effect and Improved Sleep Quality in Individuals Taking *Lippia citriodora* Extract. *Nutrients* 2022;14:218. doi: 10.3390/nu14010218. PMID: 35011093
 189. Anghel L, Baroui L, Popazu CR, et al. Benefits and adverse effects of melatonin in the elderly (Review). *Exper Ther Med* 2022; 23. DOI: 10.3892/etm.2022.11142
 190. Awad R, Levac D, Cybulska P, et al. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Canad J Physiol Pharmacol* 2007;85: 933-942.
 191. Awad R, Muhammad A, Durst T, et al. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity. *Phytother Res* 2009; 23: 1075-1081.
 192. Kennedy DO, Scholey AB, Tildesley NTJ, et al. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of *Melissa officinalis* (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behavior* 2002;72: 953-964.
 193. Avallone R, Zanolli P, Puia G, et al. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 1387-1394
 194. Viola H, Wasowski C, Levi De Stein M, et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med* 1995; 61: 213-216.
 195. Amsterdam JD, Li Y, Soeller I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral *Matricaria recutita* (chamomile) extract therapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 378-382.
 196. Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, et al. Chamomile (*Matricaria recutita*) may have antidepressant activity in anxious depressed humans. An exploratory study. *Alternative Ther Health Med* 2012; 18:44-49.
 197. Lee BK, Jung AN, Jung Y-S. Linalool Ameliorates Memory Loss and Behavioral Impairment Induced by REM-Sleep Deprivation through the Serotonergic Pathway. *Biomol Ther* 2018; 26: 368-373
 198. El Alaoui C, Chemin J, Fechtali T, et al. Modulation of T-type Ca²⁺ channels by Lavender and Rosemary extracts. *PLoS ONE* 2017; 12: e0186864.
 199. Baldinger P, Höflich A, Mitterhauser M, et al. Effects of Silexan on the serotonin-1A receptor and microstructure of the human brain: a randomized, placebo-controlled, double-blind, cross-over study with molecular and structural neuroimaging.

- Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 31;18:pyu063. doi: 10.1093/ijnp/pyu063.
200. Roozbeh N, Ghazanfarpour M, Khadivzadeh T, et al. Effect of Lavender on Sleep, Sexual Desire, Vasomotor, Psychological and Physical Symptom among Menopausal and Elderly Women: A Systematic Review. *J Menopausal Med* 2019; 25:88-93
 201. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep – A randomized, placebo-controlled trial. *Europ Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1960–1967
 202. Seifritz E, Schläfke S, Holsboer-Trachsler E. Beneficial effects of Silexan on sleep are mediated by its anxiolytic effect. *J Psychiatr Res* 2019; 115: 69-74
 203. Pascual ME, Slowing K, Carretero E, et al. Lippia: traditional uses, chemistry and pharmacology: a review. *J Ethnopharmacol* 2001;76:201-214.
 204. Koetter U, Schrader E, Käufeler R, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, prospective clinical study to demonstrate clinical efficacy of a fixed valerian hops extract combination (Ze91019) in patients suffering from non-organic sleep disorder. *Phytother Res* 2007; 21: 847–851
 205. Dimpfel W, Suter A. Sleep improving effects of a single dose administration of a valerian/hops fluid extract—a double blind, randomized, placebo-controlled sleep-EEG study in a parallel design using electrohypnograms. *Eur J Med Res* 2008; 13: 200–204.
 206. Taavoni S, Nazem Ekbatani N, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract* 2013;19: 193–196
 207. Maroo N, Hazra A, Das T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: a randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2013;45: 34–39
 208. Velasco-Rodríguez R, Pérez-Hernández MG, Maturano-Melgoza JA, et al. The effect of aromatherapy with lavender (*Lavandula angustifolia*) on serum melatonin levels. *Complement Ther Med* 2019; 47: 10220
 209. Feyzabadi Z, Jafari F, Kamali SH, et al. Efficacy of *Viola odorata* in treatment of chronic insomnia. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e17511
 210. Borrás S, Martínez-Solís I, Ríos JL. Medicinal Plants for Insomnia Related to Anxiety: An Updated Review. *Planta Med* 2021; 87: 738–753
 211. Hardeland R, Poeggeler B, Srinivasan V, et al. Melatonergic drugs in clinical practice. *Arzneimittelforschung* 2008; 58: 1-10
 212. EFSA Journal 2010; 8(2):1467 Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to melatonin and alleviation of subjective feelings of jet lag (ID 1953), and reduction of sleep onset latency, and improvement of sleep quality (ID 1953) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)
 213. Guan Q, Wang Z, Cao J, et al. Mechanisms of Melatonin in Obesity: A Review. *Int J Mol Sci* 2021;23:218. doi: 10.3390/ijms23010218
 214. Maslej MM, Furukawa TA, Cipriani A, et al. The Mortality and Myocardial Effects of Antidepressants Are Moderated by Preexisting Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. *Psychother Psychosom* 2017;86:268-282
 215. Xiao CY, Mu Q y Gibbons S. The Phytochemistry and Pharmacology of *Hypericum*. *Prog Chem Org Nat Prod* 2020;112:85-182.
 216. Philipp M, Kohnen R, Hiller KO. *Hypericum* extract versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicentre study of treatment for eight weeks *BMJ* 1999;319:1534-1538.
 217. Brenner R, Azbel V, Madhusoodanan S, et al. Comparison of an extract of *hypericum* (LI 160) and sertraline in the treatment of depression: a double-blind, randomized pilot study. *Clin Ther* 2000;22:411-419.
 218. Schrader E. Equivalence of St John's wort extract (Ze 117) and fluoxetine: a randomized, controlled study in mild-moderate depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15:61-68.
 219. Woelk H. Comparison of St John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ*. 2000 Sep 2;321:536-539. doi: 10.1136/bmj.321.7260.536
 220. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M. Acute treatment of moderate to severe depression with *hypericum* extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*. 2005 5;330503. doi: 10.1136/bmj.38356.655266.82.
 221. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2006;107:247-255.
 222. Gastpar M, Singer A, Zeller K. Comparative efficacy and safety of a once-daily dosage of *hypericum* extract STW3-VI and citalopram in patients with moderate depression: a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2006; 39:66-75.
 223. European Medicines Agency (EMA) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba. 2nd Draft - Revision 1. Amsterdam: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/244315/2016. Published: 16/04/21.
 224. ESCOP. *ESCOP Monographs on the medical uses of plant drugs*. Exeter: ESCOP, 2018 (on line).
 225. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;2008(4):CD000448.
 226. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, et al. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial. *BMC Complement Altern Med* 2004 2;4:12.
 227. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, et al. A double-blind, randomized and placebo controlled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *J Complement Integr Med* 2016; 13:195-199.
 228. Tabeshpour J, Sobhani F, Sadjadi SA, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomed* 2017;36 :145-152.

229. Ghajar A, Neishabouri SM, Velayati N, et al. Crocus sativus L. versus Citalopram in the Treatment of Major Depressive Disorder with Anxious Distress: A Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Pharmacopsych* 2017 ;50:152-160.
230. Kashani L, Esalatmanesh S, Saedi N, et al. Comparison of Saffron versus Fluoxetine in Treatment of Mild to Moderate Postpartum Depression: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Pharmacopsych* 2017;50:64-68.
231. Jelodar G, Javid Z, Sahraian A, et al. Saffron improved depression and reduced homocysteine level in patients with major depression: A Randomized, double-blind study. *Avicenna J Phytomed* 2018; 8: 43-50.
232. Kashani L, Esalatmanesh S, Eftekhari F, et al. Efficacy of Crocus sativus (saffron) in treatment of major depressive disorder associated with post-menopausal hot flashes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:717-724.
233. Lopresti AL, Smith SJ. The Effects of a Saffron Extract (affron®) on Menopausal Symptoms in Women during Perimenopause: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Menopausal Med* 2021;27:66-78.
234. Askarizadeh A, Barreto GE, Henney NC, et al. Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *Int J Pharm* 2020; 30;585
235. Zhang Y, Li L, Zhang J. Curcumin in antidepressant treatments: An overview of potential mechanisms, pre-clinical/clinical trials and ongoing challenges. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020 ;127:243-253.
236. Bergman J, Miodownik C, Bersudsky Y, et al. Curcumin as an add-on to antidepressive treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical study. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:73-77.
237. Lopresti AL, Drummond PD. Curcumin for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord* 2014;167:368-375.
238. Yu JJ, Pei LB, Zhang Y, et al. Chronic Supplementation of Curcumin Enhances the Efficacy of Antidepressants in Major Depressive Disorder A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol* 2015 ;35:406-410.
239. Lopresti AL, Pei LB, Zhang Y, et al. Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2017;207:188-196.
240. Kanchanatawan B, Tangwongchai S, Sughondhabhirom A, et al. Add-on Treatment with Curcumin Has Antidepressive Effects in Thai Patients with Major Depression: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Neurotox Res* 2018; 33:621-633.
241. Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, et al. Acute liver injury following turmeric use in Tuscany: An analysis of the Italian Phytovigilance database and systematic review of case reports. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 741-753.
242. Pancholi V, Smina TP, Kunnumakkara AB, et al. Safety assessment of a highly bioavailable curcumin-galactomannoside complex (CurQfen) in healthy volunteers, with a special reference to the recent hepatotoxic reports of curcumin supplements: A 90-days prospective study. *Toxicol Rep* 2021; 8: 1255-1264.
243. Stati G, Rossi F, Sancilio S, et al. Curcuma longa hepatotoxicity: A baseless accusation. Cases assessed for causality using RUCAM method. *Front Pharmacol* 2021; 12: 780330.
244. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, et al. A randomized controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' Trial). *BMC Medicine* 2017;15:23.
245. Opie RS, O'Neil A, Itsiopoulos C, et al. The impact of whole-of-diet interventions on depression and anxiety: a systematic review of randomized controlled trials. *Public Health Nutr* 2015; 18: 2074-2093
246. Candel N, Olmedilla A, Blas A. Relaciones entre la práctica de actividad física y el autoconcepto, la ansiedad y la depresión en chicas adolescentes. *Cuadernos de Psicología del Deporte* 2008;8:61-77
247. Barriopedro MI, Erana I, Mallol LL. Relación de la actividad física con la depresión y satisfacción con la vida en la tercera edad. *Revista de Psicología del Deporte* 2001; 10: 2
248. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*. 2005;64:533-538.
249. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci* 2013 ;36:305-312.
250. AAP (Asociación Americana de Psiquiatría) Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA: Asociación Americana de Psiquiatría; 2013
251. Brondino N, De Silvestri A, Re S, et al. A systematic review and meta-analysis of Ginkgo biloba in neuropsychiatric disorders: from ancient tradition to modern-day medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; article ID 915691.
252. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, et al. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatrics* 2010; 10: 14.
253. Tan MS, Yu JT, Tan CC et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 589-603.
254. Mazza M, Capuano A, Bria P, et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol* 2006; 13: 981-985.
255. Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761®, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health* 2009; 13: 183-190.
256. Canevelli M, Adali N, Kelaiditi E, et al. ICTUS/DSA Group. Effects of Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: Data from the ICTUS study. *Phytomed* 2014; 21: 888-892.

257. Yuan Q, Wang CW, Shi J, Lin ZX. Effects of Ginkgo biloba on dementia: An overview of systematic reviews. *J Ethnopharmacol* 2017; 195: 1-9.
258. Vanaclocha B, Cañigueral S. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción [Internet] 5ª ed. Barcelona: Elsevier, 2019a [consultado 14 Febrero 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/ginseng.html>
259. Li J, Huang Q, Chen J, *et al.* Neuroprotective potentials of Panax ginseng against Alzheimer's disease: A review of preclinical and clinical evidences. *Front Pharmacol* 2021; 12: 688490.
260. Shin SJ, Nam Y, Park YH, *et al.* Therapeutic effects of non-saponin fraction with rich polysaccharide from Korean red ginseng on aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 2021; 164: 233-248.
261. EMA (European Medicines Agency) - Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on Panax ginseng C.A.Meyer, radix. Ref. Doc. EMA/HMPC/321233/2012. Adopted: 25 March 2014.
262. Cicero AFG, Colletti A. Chapter 13: Nutraceutical approach to age-related diseases - The clinical evidence on cognitive decline. En: Caruso C, Candori G, editores. *Human Aging - From Cellular Mechanisms to Therapeutic Strategies*. London: Elsevier; 2021, p. 255-272.
263. Purusothaman D, Chalichem NSS, Bethapudi B, *et al.* Bacopa monnieri for cognitive health. A review of molecular mechanisms of action. En: Ghosh D, editor. *Nutraceuticals in Brain Health and Beyond*. London: Elsevier; 2021, p. 15-30.
264. Pase MP, Kean J, Sarris J, *et al.* The Cognitive-Enhancing Effects of Bacopa monnieri: A Systematic Review of Randomized, Controlled Human Clinical Trials. *J Altern Complement Med* 2012; 18: 647-652.
265. Kongkeaw C, Dilokthornsakul P, Thanarangsarit P, *et al.* Limpeanchop N, scholfield CN. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. *J Ethnopharmacol* 2014; 151: 528-535.
266. Brimson JM, Brimson S, Prasanth MI, *et al.* The effectiveness of Bacopa monnieri (Linn.) Wettst. as a nootropic, neuroprotective, or antidepressant supplement: analysis of the available clinical data. *Sci Rep* 2021; 11: 596.
267. Prabhakar S, Vishnu VY, Mohanty M, *et al.* Efficacy of Bacopa monnieri (brahmi) and donepezil in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A randomized double blind parallel phase 2b study. *Ann Indian Acad Neurol* 2020; 23: 767-773.
268. Vanaclocha B, Cañigueral S. Fitoterapia, Vademécum de Prescripción [Internet] 5ª ed. Barcelona: Elsevier, 2019b [Consultado 14 Febrero 2022]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/vademecum/plantas/bacopa.html>
269. Ghassab-Abdollahi N, Mobasseri K, Ahmaddabad AD, *et al.* The effects of Huperzine A on dementia and mild cognitive impairment: An overview of systematic reviews. *Phytother Res* 2021; 35: 4971-4987.
270. Rajabian A, Hosseini A, Hosseini M, Sadeghnia HR. A review of potential efficacy of saffron (*Crocus sativus* L.) in cognitive dysfunction and seizures. *Prev Nutr Food Sci* 2019; 4: 363-372.
271. Saeedi M, Rashidy-Pour A. Association between chronic stress and Alzheimer's disease: Therapeutic effects of saffron. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 110995.
272. Akhondzadeh S, Shafiee-Sabet M, Harirchian MH, *et al.* Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 2010a; 35: 581-588.
273. Akhondzadeh S, Shafiee-Sabet M, Harirchian MH, *et al.* A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacol* 2010b; 207: 637-643.
274. Farokhnia M, Shafiee-Sabet M, Iranpour N, *et al.* Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a double-blind randomized clinical trial. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 351-359.
275. Tsolaki N, Karathanasi E, Lazarou I, *et al.* Efficacy and safety of *Crocus sativus* L. in patients with mild cognitive impairment: One year single-blind randomized, with parallel groups, clinical trial. *J Alzheimer's Dis* 2016; 54: 129-133.
276. Cox KHM, White DJ, Pipingas A, *et al.* Further evidence of benefits to mood and working memory from lipidated curcumin in healthy older people: A 12-week, double-blind, placebo-controlled, partial replication study. *Nutrients* 2020; 12: 1678.
277. Farooqui T, Farooqui AA. Curcumin for Neurological and Psychiatric Disorders. *Neurochemical and Pharmacological Properties* [Internet]. London: Academic Press; 2019. [Consultado 14 Feb 22]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128154618/curcumin-for-neurological-and-psychiatric-disorders>
278. Seddon N, D'Cunha NM, Mellor DD, *et al.* Effects of curcumin on cognitive function. A systematic review of randomized controlled trials. *Explor Res Hypothesis Med* 2019; 4: 1-11.
279. Sanei M, Saberi-Demneh A. Effect of curcumin on memory impairment: A systematic review. *Phytomed* 2019; 52: 98-106.
280. Voulgaropoulou SD, van Amelsvoort TAMJ, Prickaerts J, *et al.* The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Res* 2019; 1725: 146476.
281. Zhu LN, Mei X, Zhang ZG, *et al.* Curcumin intervention for cognitive function in different types of people: A systematic review and meta-analysis. *Phytother Res* 2019; 33: 524-533.
282. Cox KHM, Pipingas A, Scholey AB. Investigation of the effects of solid lipid curcumin on cognition and mood in a healthy older population. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 642-651
283. FDA. Food and Drug Administration. GRAS Notice. Curcumin (GRN No. 822), Curcumin from turmeric (*Curcuma longa* L.) (GRN No. 686), Curcuminoids purified from turmeric (*Curcuma longa* L.) (GRN

- No. 460). [Internet]. 2020. [Consultado: 14 Feb 22]. Disponible en: https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=-DESC&startrow=1&type=basic&search=curcumin.
284. Williams RJ, Spencer JPE. Flavonoids, cognition, and dementia: Actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 35-45.
285. Caruso G, Torrisi S, Mogavero MP, et al. Pharmacol Ther [Internet]. En prensa [Consultado 14 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.sciencedirect-com.sire.ub.edu/science/article/pii/S0163725821002151>
286. Denis I, Potier B, Heberden C, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and brain aging. *Clin Nutr* 2015; 18: 139-146.
287. Lewis JE, Poles J, Shaw DP, et al. The effects of twenty-one nutrients and phytonutrients on cognitive function: A narrative review. *J Clin Transl Res* 2021; 7: 575-620.
288. Stonehouse W, Conlon CA, Podd J, et al. DHA supplementation improved both memory and reaction time in healthy young adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 1134 -1143.
289. Shinto L, Quinn J, Montine T, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 38: 111-120.
290. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion related to the Tolerable Upper Intake Level of eicosapentaenoic acid (EPA), docosahexaenoic acid (DHA) and docosapentaenoic acid (DPA), EFSA Journal. 2012; 10(7): 2815, 48 pp.
291. Crawford C, Boyd C, Deuster PA. Dietary supplement ingredients for optimizing cognitive performance among healthy adults: A systematic review. *J Altern Complement Med* 2021; 27: 940-958.
292. Reglamento (CE) N° 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo
293. Real Academia Nacional de Medicina de España. Diccionario de términos médicos 2012. Accesible en <https://dtme.ranm.es/index.aspx> (última visita 10 de febrero de 2022)
294. Directiva 2002/46/CE, Real Decreto 1487/2009, Real Decreto 130/2018
295. Poljšak N, Kreft S, Kočevár Glavač N. Vegetable butters and oils in skin wound healing: Scientific evidence for new opportunities in dermatology. *Phytother Res* 2020 ;34:254-269.
296. França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:71-77.
297. Castelo-Branco C, Pons F, Gratacós E, et al. Relationship between skin collagen and bone changes during aging. *Maturitas* 1994;18:199-206.
298. Figueras T, Basés E. Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico. *Nutr Hosp* 2015;32(Supl. 1):62-66
299. Proksch E, Segger D, Degwert J, et al. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2014;27:47-55.
300. Kawada C, Yoshida T, Yoshida H, et al. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin. *Nutr J* 2014; 13. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-70>
301. Czajka A, Kania EM, Genovese L, et al. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing. *Nutr Res* 2018; 57:97-108.
302. De Luca C, Mikhal'chik EV, Suprun MV, et al. Skin Anti-ageing and Systemic Redox Effects of Supplementation with Marine Collagen Peptides and Plant-Derived Antioxidants: A Single-Blind Case-Control Clinical Study. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4389410. doi: 10.1155/2016/4389410.
303. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: A systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Exp Dermatol* 2020 ;29:15-21.
304. Accorsi-Neto A, Haidar M, Simões R, et al. Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)* 2009;64:505-510.
305. Jackson SR, Avery NC, Tarlton JF, et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse. *Lancet* 1996 15;347:1658-1661.
306. Söderberg MW, Falconer C, Byström B, et al. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1193-1198.
307. Weindl G, Schaller M, Schäfer-Korting M, et al. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:207-213.
308. Nunes JM, Feldner PC Jr, Castro RA, et al. Uterine prolapse: evaluation of glycosaminoglycans in postmenopausal women after estrogen therapy. *Climacteric* 2011 ;14:121-125.
309. Larmo PS, Yang B, Hyssälä J, et al. Effects of sea buckthorn oil intake on vaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Maturitas* 2014; 79:316-321.
310. Paul Barney MD. Doctor's Guide to Natural Medicine: The Complete and Easy-to-Use Natural Health Reference from a Medical Doctor's Perspective. 1998
311. Yildirim B, Kaleli B, Düzcan E, et al. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49:334-337.
312. Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;146:423-431.
313. Brendler T, Gruenwald J, Ulbricht C, et al. Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC): An Evidence-Based Systematic Review by the Natural Standard Research Collaboration. *J Herbal Pharmacother* 2006; 6: 89-126.
314. Farpour HR, Rajabi N, Ebrahimi B. The Efficacy of *Harpagophytum procumbens* (Teltonal) in Patients with Knee Osteoarthritis: A Randomized Active-Controlled Clinical Trial. Evidence-Based Complement Alter Med 2021, Article ID 5596892, 8 pages
315. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal->

- monograph-harpagophytum-procumbens-dc/harpagophytum-zeyheri-decne-radix_en.pdf
316. Vlachojannis J, Roufogalis BD, Chrubasik S. Systematic review on the safety of *Harpagophytum* preparations for osteoarthritic and low back pain. *Phytother Res* 2008;22:149-52.
 317. Schmid B, Lüdtke R, Selbmann HK, et al. Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial. *Phytother Res* 2001; 15:344-350.
 318. Oltean H, Robbins C, van Tulder MW, et al. Herbal medicine for low-back pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 12. Art. No.: CD004504
 319. Gagnier JJ, van Tulder MW, Berman BM, et al. Herbal medicine for low back pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 2. Art. No.: CD004504
 320. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salix-various-species-including-s-purpurea-l-s-daphnoides-vill_en.pdf
 321. Di Lorenzo C, Dell'aghi M, Badea M, et al. Plant Food Supplements with Anti-Inflammatory Properties: A Systematic Review (II). *Critical Rev Food Sci Nutr* 2013; 53:507-516
 322. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, 14651858.CD002947
 323. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:167-175.
 324. Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, et al. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel *Boswellia serrata* extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytother Res* 2019;33:1457-1468
 325. Yu G, Xiang W, Zhang T, et al. Effectiveness of *Boswellia* and *Boswellia* extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Ther* 2020; 20:225
 326. Shokri-Mashhadi N, Bagherniya M, Askari G, et al. A Systematic Review of the Clinical Use of Curcumin for the Treatment of Osteoarthritis. En: Guest PC. (eds) *Studies on Biomarkers and New Targets in Aging Research in Iran. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1291. Springer, Cham
 327. Zeng L, Yu G, Hao W, et al. The efficacy and safety of *Curcuma longa* extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Reports*; 2021: 41 BSR20210817
 328. Cameron M, Chrubasik S. Topical herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. ; 5: CD010538
 329. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arnica-montana-l-flos_en.pdf
 330. Sheikhi-Mobarakeh Z, Yarmohammadi H, Mokhatri-Hesari P, et al. Herbs as old potential treatments for lymphedema management: A systematic review. *Complement Ther Med* 2020; 55: 102615).
 331. Pommier P, Gomez F, Sunyach MP, et al. Phase III randomized trial of *Calendula officinalis* compared with trolamine for the prevention of acute dermatitis during irradiation for breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1447-1453
 332. Schneider F, Danski MT, Vayego SA. Usage of *Calendula officinalis* in the prevention and treatment of radiodermatitis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Rev Esc Enferm USP* 2015;49: 221-228
 333. Sharp L, Finnila K, Johansson H, et al.. No differences between *Calendula* cream and aqueous cream in the prevention of acute radiation skin reactions—results from a randomised blinded trial. *Eur J Oncol Nurs* 2013;17: 429-435.
 334. Näf G, Gasser UE, Holzgang HF, et al. Prevention of acute radiation-induced skin reaction with NPED *Camellia sinensis* non fermentatum extract in female breast cancer patients undergoing postoperative radiotherapy: a single centre, prospective, open-label pilot study. *Int J Breast Cancer* 2018, ID 2479274.
 335. Worthington H V, Clarkson J E, Bryan G, et al. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014CD000978 [PMCID: PMC7032547]
 336. Raeessi MA, Raeessi N, Panahi Y, et al, "Coffee plus honey" versus "topical steroid" in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomised controlled trial. *Complement Altern Med* 2014; 14: 293.
 337. Berger A, Henderson M, Nadoolman W, et al. Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy. *J Pain Symptom Managt* 1995, 10: 243-258.
 338. Yayla EM, Izgu N, Ozdemir L, et al. Sage tea-thyme-peppermint hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Complement Ther Med* 2016; 27: 58-64.
 339. Babae N, Moslemi D, Khalilpour M, et al. Antioxidant capacity of *calendula officinalis* flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study. *DARU J Pharm Sci* 2013, 21:18-24
 340. Kuo ChCh, Wang R-H, Wang H-H, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2018;26:4001-4009.
 341. Ryan J L, Heckler C E, Roscoe J A, et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* 2012; 20:1479-1489.
 342. Panahi Y, Saadat A, Sahebkar A, et al. Effect of ginger on acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot, randomized, open-label clinical trial. *Integr Cancer Ther* 2012; 11:204-211
 343. Yekta ZP, Ebraimi SM, Hosseini M, et al. Ginger as a miracle against chemotherapy-induced vomiting. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2012, 17: 325-329.
 344. Chang WP, Peng Y. Does the oral administration of ginger reduce chemotherapy-induced nausea and vomiting?: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Cancer Nurs* 2019; 42: E14-E23
 345. Duran M, Perez E, Abanader S, et al, Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Brit J Clin Pharmacol* 2010; 70: 656-663
 346. Grimison P, Mersiades A, Kirby A et al. Oral THC:CBD cannabis extract for refractory chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomised,

- placebo-controlled, phase II crossover trial. *Ann Oncol* 2020; 31: 1553-1560
347. Tafelski S, Häuser W, Schäfer M. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids for chemotherapy-induced nausea and vomiting—a systematic review of systematic reviews. *Schmerz* 2016; 30: 14-24
348. Smith LA, Azariah F, Lavender VTC, et al. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 12;2015(11):CD009464.
349. Yaal-Hahoshen N, Maimon Y, Siegelman-Daniell N, et al. A prospective, controlled study of the botanical compound mixture LCS101 for chemotherapy-induced hematological complications in breast cancer. *The Oncologist* 2011; 16: 1197-1202
350. Biswal BM, Sulaiman SA, Ismail HC, et al. Effect of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on the development of chemotherapy-induced fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Integr Cancer Ther* 2013; 12: 312-322.
351. Gardani G, Cerrone R, Biella C, et al. A case-control study of *Panicum Miliaceum* in the treatment of cancer chemotherapy-induced alopecia. *Minerva Med* 2007;98: 661-664.
352. Yu F, Li Y, Zou J, et al. The Chinese herb Xiaoaiping protects against breast cancer chemotherapy-induced alopecia and other side effects: a randomized controlled trial. *J Int Med Res* 2019; 47: 2607-2614.
353. Hoshino N, Ganeko R, Hida K, Sakai Y. Goshajinkigan for reducing chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 2018; 23: 434-442.
354. Desideri I, Francolini G, Becherini C, et al. Use of an alpha lipoic, methylsulfonylmethane and bromelain dietary supplement (Opera®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy management, a prospective study. *Med Oncol* 2017; 34: 1-5.
355. Ojha S, Venkataraman B, Kurdi A, et al. Plant-derived agents for counteracting Cisplatin-induced nephrotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Volume 2016, Article ID 4320374, 27 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4320374>.
356. De la Fuente M. Teorías del envejecimiento. En: *Retos de la Nutrición en el siglo XXI ante el envejecimiento poblacional*. 2009. Instituto Tomás Pascual Sanz. ISBN: 978-84-692-0215-9, pp 29-48.
357. Johnson AA, Shokhirev MN, Shoshitaishvili B. Revamping the evolutionary theories of aging. *Ageing Res Rev* 2019; 55:100947. doi: 10.1016/j.arr.2019.100947.
358. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153:1194-1217.
359. Yang C, Zhang W, Dong X, et al. A natural product solution to aging and aging-associated diseases. *Pharmacol Ther* 2020, 216:107673. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107673.
360. Li W, Qin L, Feng R, et al. Emerging senolytic agents derived from natural products. *Mech Ageing Dev* 2019; 181:1-6.
361. Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, et al. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev* 2018; 46:14-31.
362. Bielak-Zmijewska A, Grabowska W, Ciolko A, et al. The role of curcumin in the modulation of ageing. *Int J Mol Sci* 2019; 20:1239. doi: 10.3390/ijms20051239.
363. Qin S, Huang L, Gong J, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer suggest that curcumin may afford some protection against oxidative stress. *Nutr Res* 2018; 60:1-12.
364. Guest PC. Ed. *Reviews on new drug targets in aged-related disorders*. 2020. Springer Nature Switzerland AG. ISBN 978-3-030-42666-8

Información para las mujeres:

Productos naturales en la mujer madura

Documento dirigido al profesional sanitario para informarle
del contenido de la MenoGuía para pacientes

Información para mujeres

Las MenoGuías de la AEEM ofrecen material informativo para dar respuesta, en un lenguaje sencillo, a las cuestiones básicas que se plantea la población en general.

Esta información no pretende ser un sustituto del consejo médico, del diagnóstico o del tratamiento. Busque siempre la opinión de su especialista o de cualquier profesional de la salud respecto a cualquier duda. © AEEM

- Pese a ser un proceso biológico natural, la menopausia irrumpe en la vida de la mujer con diferentes síntomas, debidos a la bajada de los estrógenos, siendo la sintomatología más frecuente la presencia de sofocos, pero también la afectación de la esfera sexual, el síndrome metabólico, etc., donde pueden ser de interés diversos medicamentos y suplementos a base de plantas y otros productos de origen natural.
- Esta menoguía se centra en el empleo de distintos productos naturales con eficacia científicamente demostrada, en la mujer en su período menopáusico, tanto en el caso de presentar sintomatología vasomotora (sofocos, sudoraciones nocturnas), como en la disminución del deseo sexual, el síndrome metabólico (sobrepeso, hipertensión, hipercolesterolemia), las alteraciones emocionales (ansiedad, insomnio, depresión), deterioro cognitivo (demencia, enfermedad de Alzheimer), afecciones de la piel propias de esta etapa vital, afecciones osteomusculares (artrosis, osteoartritis), efectos secundarios consecuentes a tratamientos quimio y radioterápicos en pacientes afectadas por procesos cancerosos, contemplándose asimismo las posibles opciones naturales en el envejecimiento saludable.
- En la actualidad se observa un creciente interés en la valoración del impacto de la menopausia sobre la calidad de vida de las mujeres y la posibilidad de efectuar tratamientos secuenciales multidianas.

¿Qué se entiende por productos naturales en el campo de la terapéutica?

- Los productos naturales son todas aquellas materias primas que tienen origen en un organismo vivo, ya sea vegetal, animal o microbiano, con un margen terapéutico generalmente amplio.
- La gran mayoría de estos productos naturales, que pueden ser de interés en el tratamiento de distintas afecciones, corresponden a plantas medicinales o productos obtenidos a partir de las mismas, es decir, productos fitoterápicos, así como algunos constituidos por microorganismos vivos, como es el caso de los probióticos.
- Convenientemente preparados y evaluados son considerados como agentes terapéuticos, que se pueden emplear bien en solitario, bien acompañando a los medicamentos clásicos con el fin de prevenir, curar o disminuir los síntomas de determinada enfermedad

¿Qué condiciones deben cumplir estos productos naturales?

- A los productos naturales con intencionalidad terapéutica, al igual que ocurre con los medicamentos de síntesis, les debemos exigir calidad, seguridad y eficacia en relación con el objetivo terapéutico, avalado todo ello por los correspondientes ensayos y por las autoridades sanitarias.

¿Son seguros los preparados de productos naturales?

- Muchos de los preparados vegetales que se emplean poseen una tradición de uso secular, lo cual ha permitido establecer en un número importante de ellos su seguridad a la hora de ser empleados en terapéutica.
- Hay que tener presente que, como cualquier otro preparado empleado con fines medicinales, los productos naturales de interés en terapéutica, a pesar de su alto grado de seguridad, pueden dar lugar a la aparición de efectos adversos, leves en la mayoría de los casos.
- Otro aspecto relevante es el relacionado con la posibilidad de que interactúen con los medicamentos clásicos o de síntesis, debido a que su efecto beneficioso es debido a una actuación farmacológica en el organismo, por lo cual pueden dar lugar a un aumento o disminución, según el caso, del efecto de otros medicamentos que se estén administrando conjuntamente. Esto podría ocurrir, por ejemplo, en el caso de personas que estén siendo tratadas con estatinas para el control de los niveles de colesterol y que, sin conocimiento médico, quisieran completar su tratamiento con preparados de levadura roja de arroz (que también contiene estatinas), con lo cual podrían verse agravados los efectos adversos. Algo similar ocurre con las contraindicaciones.
- Por tanto, se aconseja consultar en su centro de salud o en la farmacia, la conveniencia o no de tomar determinado producto natural, evitando la automedicación.

¿Debo conocer algo más sobre los preparados elaborados con productos naturales?

- El mayor interés de los preparados elaborados con productos naturales se centra en el tratamiento y/o prevención de alteraciones de la salud leves o moderadas, así como en afecciones que necesitan tratamientos a largo plazo (síntomatología vasomotora, niveles altos de colesterol, alteraciones del sueño, afecciones osteomusculares del tipo de la artrosis, etc.).
- Aún existe, por parte del público en general, un gran desconocimiento de estos recursos terapéuticos, lo que lleva en muchas ocasiones al abandono del tratamiento, sin esperar un tiempo prudencial que hay que conceder a todos los productos naturales para lograr su efectividad.
- Siempre debe poner en conocimiento de su médica/o, consultándole sobre la posibilidad de realizar un tratamiento o complementar el que le haya indicado, con preparados de productos naturales.

¿Hay algo que pueda hacer por mi cuenta para mejorar mi sintomatología?

- La principal recomendación en este período será realizar un estilo de vida saludable, con una buena alimentación, realizar ejercicio físico regular (de intensidad baja a moderada cuando la edad es avanzada), evitar el sobrepeso, dormir las horas necesarias y asegurar la toma de calcio y vitamina D; todas estas acciones beneficiosas propiciarán el envejecimiento saludable.
- Debe consultar con su médica/o para que le pueda asesorar sobre la prescripción de productos naturales para el tratamiento de la diversa sintomatología que se presente durante la menopausia y pueda mejorar la calidad de vida.

