

# LA FITOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA

PHYTOTHERAPY IN THE TREATMENT OF THE SYMPTOMS OF MENOPAUSE

FITOTERAPIA MENOPAUSIAREN SINTOMEN TRATAMENDUAN

M<sup>a</sup> Carmen Gallego, Amaia González, Susana Méndez, Isabel Mosquera, Jaione Uriarte

Miembros del grupo de trabajo de fitoterapia del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia

## Introducción

El término menopausia se refiere específicamente al cese de la menstruación, ya sea fisiológico o quirúrgico, dando lugar a una disminución progresiva de estrógenos y progestágenos. Debido a ello acontecen una serie de cambios en el organismo femenino:

- hemorragias uterinas.
- crisis vasomotoras: sofocos y sudoración nocturna.
- osteoporosis.
- trastornos cardiovasculares: aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria y se modifica el perfil lipídico con elevación del colesterol total, triglicéridos y colesterol-LDL y reducción de colesterol-HDL.
- cambios psicológicos y emocionales: marcada tendencia a la depresión, acompañada de un sentimiento de incapacidad e incompetencia.
- alteraciones del aparato genitourinario: atrofia del epitelio, disminución de la producción de moco, sequedad vaginal, disuria, incontinencia de esfuerzo y aumento de la predisposición a infecciones locales (cistitis, ureitis...).
- modificaciones de la sexualidad: tendencia a la disminución de la libido y molestias dolorosas en las relaciones sexuales.(1)

Los síntomas vasomotores constituyen la manifestación clínica más característica de la menopausia y pueden afectar en gran medida a la calidad de vida, por lo que representan el principal motivo de consulta de la mujer climatérica. Para paliar todos estos síntomas se ha venido utilizando la terapia hormonal sustitutiva (THS) pero se ha puesto de manifiesto que la administración a largo plazo de THS puede incrementar el riesgo relativo de sufrir enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama y endometrio.(2,3)

Por ello se han desarrollado productos fitoterápicos que se están promocionando como alternativas eficaces y más seguras. La evaluación de la eficacia de los productos destinados al alivio de los síntomas vasomotores es difícil de establecer ya que es frecuente su resolución natural y hay una alta respuesta a placebo, de hasta un 50%.(3)

Las plantas que se tratan en este artículo son: cimicifuga, soja y trébol rojo.

La cimicifuga (*Cimicifuga racemosa*) ha mostrado efectos antiestrogénicos en varios ensayos clínicos. Puede que actúe como modulador selectivo del receptor estrogénico.(4,5)

Los extractos empleados son alcohólicos (isopropanólicos al 40% y etanólicos al 60%) equivalentes a 40 mg de droga y con un contenido de 2 mg de 27-deoxiacteina,(4) actualmente llamado 23-epi-26-deoxiacteina.(6)

El extracto isopropanólico-acuoso no contiene isoflavonas.(7)

La soja (*Glycine max*) contiene fitoestrógenos, entre ellos isoflavonas, con estructura muy similar al estradiol, de manera que se unen a receptores estrogénicos.

Se considera que para el tratamiento de los síntomas menopáusicos serían necesarios de 40 a 80 mg de isoflavonas diarios,(8) aunque se ha visto que la actividad de los productos de soja no se debe sólo a éstas.

La Sociedad Española de Ginecología Fitoterapéutica (SEGF), en su libro "Consenso en fitoterapia ginecológica", concluye que se ha demostrado la eficacia de las isoflavonas para tratar los sofocos, hecho ratificado en la II Reunión del Consenso Multidisciplinar en Fitoterapia Ginecológica (octubre 2006). Aún no se ha evidenciado su eficacia en otros síntomas del climaterio.(9)

El trébol rojo (*Trifolium pratense*) contiene, al igual que la soja, fitoestrógenos, entre ellos, las isoflavonas. Éstas son

---

Correspondencia:  
M<sup>a</sup> Carmen Gallego  
Colegio oficial de farmacéuticos de Bizkaia.  
Sabino Arana, 20 - 7<sup>o</sup>  
48013 Bilbao, Bizkaia, España UE.  
Correo electrónico: colegio@cofbizkaia.net

las responsables del uso de esta planta para paliar los síntomas menopáusicos.

Las dosis de extractos utilizadas en los estudios van desde 40 a 160 mg/día, siendo 80 mg/día la más habitual.(10, 11)

Otras plantas como lúpulo (*Humulus lupulus*), salvia (*Salvia officinalis*), ginseng (*Panax ginseng*), dong quai (*Angelica sinensis*) y onagra (*Oenothera biennis*), no han mostrado beneficio superior a placebo para el alivio de los síntomas vasomotores de la menopausia.(3)

El objetivo de este artículo es conocer la verdadera utilidad de estas plantas en el climaterio. Los criterios empleados para seleccionar la información son:

- Ensayos clínicos controlados, randomizados, doble ciego y frente a placebo. Si en algún caso se ha considerado destacado el resultado de otro estudio, se menciona especificando cuál de estas condiciones no cumple. La FDA recomienda que además de ser frente a placebo, los estudios de los tratamientos de los sofocos tengan una duración mínima de 3 meses

y que las participantes en el ensayo presenten semanalmente más de 60 episodios de sofocos.(11) Se ha tenido esto en cuenta para hacer una criba entre los numerosos estudios de la soja.

- Para considerar que los resultados son estadísticamente significativos se han elegido aquellos estudios en los que, disponiendo del valor p, su valor fuera inferior a 0,05.(12)
- Se han descartado los ensayos clínicos no desarrollados exclusivamente con mujeres, ya que es en ellas en quienes se quiere valorar el uso de estas plantas frente a los síntomas menopáusicos.

Debido a que se ha propuesto la utilización de estas plantas como alternativa más segura a la THS, se ha recogido en una tabla anexa los datos que las relacionan con la aparición de cánceres ginecológicos, siendo los de endometrio y mama los más frecuentes. Por otro lado, se ha observado que la incidencia de éstos es mucho menor en países asiáticos donde el consumo de soja y sus derivados es más elevado que en occidente.(9)

| Planta  | Síntoma menopáusicos                               | Posible acción   | Estudios e interpretación  |
|---|--|--|--|
| <b>Cimicifuga</b><br><i>Cimicifuga racemosa</i> | Crisis vasomotoras (sofocos y sudoración nocturna) | - Suprime la secreción de LH y su afinidad por R en el hipotálamo. <sup>13</sup><br><br>- ↓ intensidad <sup>16</sup> y nº de sofocos <sup>16,17</sup> y síntomas vasomotores. <sup>17</sup>  | - E 110 mujeres, 2 meses, 80 mg/día Ext I → ↓ LH, pero no FSH. <sup>5,14,15</sup><br><br>- EC 64 mujeres, 3 meses, 40 mg/día Ext I frente a 25 µg/semana estradiol transdermal:<br>* LH, FSH y cortisol no afectados significativamente.<br>* ↓ sofocos y síntomas vasomotores desde primer mes de tratamiento. <sup>17</sup><br>- E 400 mujeres, 12 meses, 40 mg/día Ext A. <sup>16</sup><br><br>- Los resultados observados en pacientes con historial de cáncer de mama son contradictorios:<br>* E randomizado 136 mujeres en tratamiento con 40 mg/día tamoxifeno, 12 meses, 40 mg/día Ext A: ↓ nº de sofocos y su intensidad. <sup>5</sup><br>* EC 85 mujeres con historial de cáncer de mama, 59 en tratamiento con tamoxifeno, 2 meses, 2 comprimidos/día de extracto especificado: sin diferencias significativas. <sup>5,14,18</sup> |
|   | Osteoporosis                                       | - EXT I:<br>* estimula la osteoprotegerina, que neutraliza la formación y activación de osteoclastos.<br>* ↑ actividad de fosfatasa alcalina específica de hueso.<br>* ↑ expresión de osteocalcina. <sup>19</sup><br><br>◇ ↑ formación de hueso → podría ser agonista de R estrogénico en osteoblastos. <sup>5</sup> | - EC 62 mujeres, 3 meses, 40 mg/día Ext A frente a 0,6 mg/día estrógenos conjugados: ↑ niveles de fosfatasa alcalina específica de hueso → ↑ actividad de osteoblastos. <sup>5,20</sup>  |

| Planta  | Síntoma menopáusico   | Posible acción  | Estudios e interpretación  |
|---|---|---|--|
| <b>Cimicifuga</b><br><i>Cimicifuga racemosa</i> | Cambios en el perfil lipídico                               | - Ext A ↑ triglicéridos séricos. <sup>5</sup><br><br>- Ext I ↑ HDL y ↓ LDL sin modificación de colesterol total ni triglicéridos. <sup>17</sup>   | - EC 62 mujeres, 3 meses, 40 mg/día Ext A frente a 0,6 mg/día estrógenos conjugados. <sup>5,20,21</sup><br><br>- EC 64 mujeres, 3 meses, 40 mg/día Ext I frente a 25 µg/semana estradiol transdermal. <sup>17</sup>  |
|   | Trastornos cardiovasculares                                 | - Produce vasodilatación periférica y ↑ flujo sanguíneo periférico sin afectación de presión arterial. <sup>14</sup>  | - E 500 µg acteina/kg peso en pacientes con enfermedad periférica arterial: la presión arterial no se vio afectada en pacientes conscientes normotensos e hipertensos. Puede que actúe a nivel de los centros vasomotores. <sup>14</sup>   |
|   | Alteraciones del estado de ánimo, sueño y función cognitiva | - Ext I ↓ ansiedad y depresión. <sup>17</sup><br><br>- Ext I ↓ significativamente síntomas neurovegetativos y psicológicos. <sup>22,23</sup>  | - EC 64 mujeres, 3 meses, 40 mg/día Ext I frente a 25 µg/semana estradiol transdermal. <sup>17</sup><br><br>- EC 301 mujeres, 4 meses, con combinación fija de Ext I con extracto etanólico de hipérico. <sup>23</sup>   |
|   | Modificaciones en piel y mucosas                            | - Sin efecto sobre el grosor del endometrio. <sup>5,16,17,20,21</sup>   | - EC 149 mujeres, 3 meses, 39 mg/día ó 127,3 mg/día Ext I, sin placebo: sin diferencias significativas ni a D alta. <sup>5</sup><br>- EC 64 mujeres, 3 meses, 40 mg/día Ext I frente a 25 µg/semana estradiol transdermal. <sup>17</sup><br>- E 400 mujeres, 12 meses, 40 mg/día Ext A. <sup>16</sup><br>- EC 62 mujeres, 3 meses, 40 mg/día Ext A frente a 0,6 mg/día estrógenos conjugados. <sup>5,20,21</sup>   |
| <b>Soja</b><br><i>Glycine max</i>               | Crisis vasomotoras (sofocos y sudoración nocturna)          | - Ligera ↓ en el n <sup>o</sup> de sofocos. <sup>11</sup>   | - EC con 177 mujeres durante 3 meses, D 50 mg diarios → ↓ sofocos 30% frente al 10% con placebo. <sup>11</sup><br><br>-EC con 80 mujeres durante 4 meses, 100mg/día IF → 27% ↓ de sofocos frente al 1% del grupo placebo. <sup>11,24</sup><br><br>- EC 23 mujeres, durante 7 ciclos menstruales, 68 mg/día IF → ↓ no significativa del n <sup>o</sup> de sofocos. <sup>25</sup>  |
|   | Osteoporosis  | - Acción preventiva → efecto favorable de IF sobre la reabsorción y la densidad ósea en la espina lumbar en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. <sup>8</sup><br><br>- Las IF (genisteína) estimulan la actividad de la osteoprotegerina, la cual neutraliza la diferenciación de osteoclastos → estimula la formación continua de huesos. <sup>8,9,28</sup><br><br>- Proteínas de soja tienen ↓ contenido en aa sulfurosos → ↓ eliminación de Ca por orina. <sup>8</sup> | - 2 EC, 66 y 69 mujeres respectivamente, durante 6 meses, 80-90 mg FI/día → < ↓ DMO en torno al 1%. <sup>11</sup><br>- EC 65 mujeres, durante 15 meses, 96 mg FI/día ó 52 mg/día → sin efecto significativo. <sup>11,26</sup><br>-EC 175 mujeres, durante 12 meses, 99 mg IF/día → sin resultados significativos. <sup>27</sup><br><br>- EC 90 mujeres, 12 meses, 54 mg/día genisteína y 1 mg/día 17 β-estradiol y norethisterona acetato → efecto beneficioso, sobre todo a nivel de la espina lumbar y cuello del fémur. <sup>28</sup><br>- EC 203 mujeres, 12 meses, 40 mg/día y 80 mg/día IF → ↑ significativo de CMO en el cuello del fémur en mujeres con CMO inicial bajo en el grupo de 80 mg/día. <sup>29</sup> |
| <b>Soja</b><br><i>Glycine max</i>               | Cambios en el perfil lipídico y trastornos cardiovasculares | ♣ <u>Acción antiaterogénica</u><br>Posible efecto protector cardiovascular → ↓ riesgo de arterioesclerosis.   | - EC 117 mujeres, 2 meses, 50 mg/día IF enriquecida (genisteína:daidzeína 2:1): posible ↑ HDLc según genotipo de R estrogénico. <sup>3,34</sup>  |

| Planta  | Síntoma menopáusico   | Posible acción  | Estudios e interpretación  |
|---|---|---|--|
|   |   | <p>Posibles mecanismos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hipolipemiante: mejoran el perfil lipídico y el balance de ácidos biliares.</li> <li>↑ R LDL → ↓ colesterol → ↓ riesgo de infartos.<sup>30-32</sup></li> <li>- antioxidante: genisteína, daidzeína y equol → ↓ peroxidación lipídica.<sup>9,11,31,32</sup></li> <li>Equol ↓ expresión de una NADH oxidasa → ↓ producción de radical peroxinitrilo → ↓ oxidación LDL → ↓ formación de ateromas.<sup>32,33</sup></li> </ul> <p>♣ <u>Acción vasodilatadora</u><br/>IF:<br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Ca<sup>2+</sup> libre en el interior de la fibra de músculo liso.</li> <li>- estimulan la oxido nítrico sintasa → ↑ niveles óxido nítrico.</li> </ul>           Estos efectos se sinergizan para lograr efecto vasodilatador.<sup>32</sup></p> <p>♣ <u>Acción antiagregante plaquetaria</u><br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibición competitiva de la unión de tromboxano A2 a su R plaquetario.<sup>8,32,33</sup></li> <li>- Inhibición de la tirosina cinasa<sup>9</sup> → protector cardiovascular.<sup>8,32</sup></li> </ul> </p> | <p>- EC 22 mujeres de 60-75 años, 12 meses, 99 mg/día IF: en mujeres de 60 años ó más sin efecto significativo sobre lípidos de plasma.<sup>27</sup></p> <p>- EC 30 mujeres, 2 meses, 50 mg IF/día: ↑ concentración nitrato y nítrito. Mejora la vasodilatación.<sup>35</sup></p> <p>- E 29 mujeres, 3 meses, 100 mg IF/día: ↓ densidad del R de plaquetas tromboxano A2.<sup>36</sup></p>   |
| <b>Soja</b><br><i>Glycine max</i>               | Alteraciones del estado de ánimo, sueño y función cognitiva | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débil acción estrogénica.</li> <li>- No efecto sobre depresión, ansiedad e insomnio asociado a la menopausia.<sup>37</sup></li> </ul>  | - EC 78 mujeres, 6 meses, 60 mg/día IF: posible efecto positivo en las funciones cognitivas y el humor. <sup>38</sup>  |
|   | Modificaciones en piel y mucosas                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Débil acción estrogénica.</li> <li>- No afecta atrofia uterina (asociada a R <math>\alpha</math>).<sup>2</sup></li> </ul>  | - EC 36 mujeres, 3 meses, 50 mg/día IF: no altera los síntomas urogenitales ni restaura el epitelio vaginal ó mejora la salud vaginal. <sup>39</sup>   |
| <b>Trébol rojo</b><br><i>Trifolium pratense</i> | Crisis vasomotoras (sofocos y sudoración nocturna)          | - Posible ↓ de la frecuencia y severidad de los sofocos. <sup>40,41</sup>   | <p>- EC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* con 252 mujeres, 3 meses con Promensil<sup>®</sup> (82mg IF totales)/día o Rimostil<sup>®</sup> (57 mg IF totales)/día.<sup>10,11,47</sup></li> <li>* 2 EC, de 51 y 37 mujeres respectivamente, en 3 meses, con 40 mg/día<sup>11</sup> ◇ no diferencias significativas.<sup>10,11,47</sup></li> </ul> <p>- EC 30 mujeres, 3 meses, con 80 mg/día sin placebo ◇ diferencias significativas.<sup>11,42</sup></p> |
| <b>Trébol rojo</b><br><i>Trifolium pratense</i> | Osteoporosis  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Posible inhibición de la reabsorción ósea.<sup>4,43</sup></li> <li>- Posible ↓ de la pérdida del contenido mineral del hueso de la espina lumbar.<sup>43</sup></li> <li>-Remineralizante, por su ↑ contenido en calcio, magnesio, fósforo y silicio.<sup>44</sup></li> </ul>   | <p>- Existen variaciones significativas en DMO.<sup>4,5,46</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*EC con 46 mujeres, 6 meses y D entre 57-85,5 mg/día → inducían ↑ de la DMO.<sup>11</sup></li> <li>*EC con 205 mujeres, 12 meses, administrándoles una mezcla de 26 mg biochanina A, 16 mg de formononetina, 1 mg de genisteína y 0,5 mg daidzeína, → los marcadores de la formación de hueso ↑ significativamente.<sup>43</sup></li> </ul>              |
|   | Cambios en el perfil lipídico                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Posible efecto hipolipemiante:</li> <li>* ↓ LDL<sup>4,40,45</sup> y triglicéridos.<sup>45-47</sup></li> <li>* ↑ HDL.<sup>4,46,48</sup></li> </ul>  | -EC con 252 mujeres, 1 mes, con Rimostil <sup>®</sup> (57,2 mg IF totales) o Promensil <sup>®</sup> (82 mg IF totales) → ↓ significativa en los niveles de triglicéridos. <sup>47</sup>  |



| Planta  | Síntoma menopáusico   | Posible acción  | Estudios e interpretación  |
|---|---|---|--|
|   |   |   | - EC con 23 mujeres (16 premenopáusicas y 7 postmenopáusicas), 1 mes, con 86 mg/día → ↑ significativo de HDL en las postmenopáusicas. <sup>48</sup>  |
|   | Trastornos cardiovasculares                                 | -↓ presión sistólica y diastólica y ↑ resistencia vascular. <sup>49</sup>   | -EC con 16 mujeres postmenopáusicas con diabetes tipo 2, administrándoles durante 1 mes 50 mg/día. El ↑ de la resistencia vascular sugiere una mejora en la función endotelial basal. <sup>49</sup>  |
|   | Alteraciones del estado de ánimo, sueño y función cognitiva | -Posibles alteraciones de la función cognitiva. <sup>50</sup>   | - EC, 30 mujeres, 6 meses con 2 comprimidos/día (conteniendo cada uno, 25 mg formononetina, 2,5 mg biochanina y menos de 1 mg de daidzeína y genisteína) → no datos significativos de efectos a corto plazo sobre la función cognitiva, aunque sí mejora significativa en los test de inteligencia espacio-visuales. <sup>50</sup>   |
| <b>Trébol rojo</b><br><i>Trifolium pratense</i> | Modificaciones en piel y mucosas                            | -↓ adelgazamiento endometrial y ↑ los niveles de testosterona. <sup>51</sup><br><br>-Estimula la proliferación del epitelio uterino <sup>52</sup> y endometrio. <sup>53</sup> | -EC con 109 mujeres durante 3 meses con 80 mg/día → datos favorables para IF contra hiperplasia endometrial: ↓ adelgazamiento del endometrio. No se observaron variaciones en los niveles de estradiol. <sup>51</sup><br><br>- EC con 60 mujeres durante 3 meses tomando 80 mg/día → efecto positivo en la citología vaginal, expresado como una mejora en los índices de maduración de células basales y cronificación. <sup>45</sup><br><br>- E no controlado, 32 mujeres postmenopáusicas, 6 meses con 80 mg/día → se observaron cambios en la actividad endometrial. <sup>53</sup><br><br>- EC con 30 mujeres, 3 meses, administrándoles 50 mg/día → no evidencia efecto antiproliferativo. <sup>54,55</sup> |

| Planta                                   | Posible acción  | Estudios e interpretación   |
|--|---|---|
| Cimicifuga<br><i>Cimicifuga racemosa</i> | - La actividad estrogénica de la planta podría estimular directamente el crecimiento de cáncer de mama y oponerse a las acciones competitivas de antagonistas de R estrogénicos como tamoxifeno. <sup>14,56</sup><br><br>- Remifemin <sup>®</sup> (Ext I) potencia los efectos de tamoxifeno en la prevención de recurrencia de cáncer de mama. <sup>13</sup> | - Ext A contiene IF y podría antagonizar los efectos del tamoxifeno. <sup>7</sup>   |
| Soja<br><i>Glycine max</i>               | - Dependiendo de la concentración de genisteína → se estimula o inhibe el crecimiento de células cancerosas. <sup>57</sup><br><br>- No estimula el endometrio. <sup>58</sup>  | - Genisteína a D < 10 microm estimula el crecimiento y ≥ 10 microm posible inhibición. <sup>57</sup><br><br>- La Sociedad Española de Ginecología y Fitoterapia (SEGIF) establece que no existen datos que sustenten el efecto protector de las IF, aunque sí consideran que no son un factor de riesgo y que no existen datos sobre la seguridad en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. <sup>9</sup><br><br>- Cáncer de endometrio: no se ha establecido asociación.<br>E multicéntrico, 395 mujeres postmenopáusicas, durante 12 meses, 70 mg IF/día → no estimula el endometrio. <sup>58</sup> |
| Trébol rojo<br><i>Trifolium pratense</i> | - No parece que las IF tengan efecto sobre la densidad del pecho en mamografías. <sup>59</sup>  | - EC con 205 mujeres, durante 12 meses, administrándoles una mezcla diaria de 26 mg biochanina A, 16 mg de formononetina, 1 mg de genisteína y 0,5 mg daidzeína → ↓ la densidad en ambos grupos, pero no fue estadísticamente significativo. <sup>59</sup>  |

## TRATAMIENTO FITOTERÁPICO Y SU RELACIÓN CON LOS CÁNCERES GINECOLÓGICOS

### Abreviaturas

- ↑: aumenta, aumento, alto  
 ↓: disminuye, disminución, bajo  
 aa: aminoácidos  
 CMO: contenido mineral óseo  
 D: dosis  
 DMO: densidad mineral ósea  
 E: estudio(s)  
 EC: ensayo(s) clínico(s)  
 Ext A: extracto alcohólico acuoso BNO 1055  
 Ext I: extracto isopropanólico  
 Fl: fitoestrógenos  
 IF: isoflavonas  
 R: receptor(es)

### Bibliografía

1. Uriza G, Alwers R, Guerra OE., Onatra W. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia: Menopausia. Proyecto ISS. Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME). [Fecha de acceso 4 de noviembre de 2007]. Disponible en la página web: [http://www.ascofame.org.co/inicio/index.php?option=com\\_remository&Itemid=36&func=select&id=1&orderby=2&page=5](http://www.ascofame.org.co/inicio/index.php?option=com_remository&Itemid=36&func=select&id=1&orderby=2&page=5).
2. Lopez MT. El papel de las plantas medicinales en el tratamiento de la menopausia. *Offarm* 2003 Nov; 22(10): 112-6.
3. Síntomas vasomotores de la menopausia. *INFAC* 2005; 13(8): 29-32.
4. Vanaclocha B, Cañigual S, editores. *Fitoterapia. Vademécum de prescripción*. 4<sup>ª</sup> ed. Barcelona: Masson; 2003.
5. Klasco RK (Ed): *AltMedDex(R) System*. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Vol 134 expires [12/2007]).
6. Chen SN, Li W, Fabricant DS, Santarsiero BD, Mesecar A, Fitzloff JF, et al. Isolation, structure elucidation, and absolute configuration of 26-deoxyactein from *Cimicifuga racemosa* and clarification of nomenclature associated with 27-deoxyactein. *J Nat Prod* 2002 Apr; 65(4): 601-5.
7. Del Río P, Lucena F, Alonso MJ, Casamitjana N, Granda E. *Fitoguía. Terapia con Plantas Medicinales*. España: Eviscience Publicaciones; 2006.
8. Rosas MR. Soja. Nueva Terapéutica de tradición asiática. *Offarm* 2006; 25(2): 80-6.
9. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con las consecuencias asociadas al consumo de isoflavonas. AESAN 2007-002. Ministerio de Sanidad y Consumo.
10. Medline Plus. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/natural/patient-redclover.html> [Fecha de acceso 23/03/2007].
11. Utilización de fitoestrógenos en el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2004; 20(3): 9-12.
12. Interpretando la literatura médica: ¿Qué necesito saber? Parte II. *INFAC* 2006; 14(8): 33-6.
13. Forget L, Goldrosen J, Hart JA, Hyun T, Meacham D, Tyler T et al, editores. *Herbal Companion to AHFS DI* 2001. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists.
14. Barnes J, Anderson LA, Phillipson D. *Herbal medicines*. 2<sup>a</sup> ed. Grayslake: Pharmaceutical Press; 2002.
15. Duker EM, Kopanski L, Jarry H, Wuttke W. Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. *Planta Med*. 1991 Oct; 57(5): 420-4.
16. Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause* 2006 Jul-Aug; 13(4): 678-91.
17. Nappi RE, Malvasi B, Brundu B, Facchinetti F. Efficacy of *Cimicifuga racemosa* on climacteric complaints: a randomized study versus low-dose transdermal estradiol. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Jan; 20(1): 30-5.
18. Barnes, J. Women's health. *Pharmaceutical journal* 2003 Jan; 270: 16-8.
19. Viereck V, Grundker C, Friess SC, Frosch KH, Raddatz D, Schoppet M, et al. Isopropanolic extract of black cohosh stimulates osteoprotegerin production by human osteoblasts. *J Bone Miner Res*. 2005 Nov; 20(11): 2036-43. Epub 2005 Jul 18.
20. Barnes, J. Herbal medicinal products for treating gynaecological complaints in women. *Pharmaceutical journal* 2005 Oct; 275(7372): 515-6.
21. Wuttke W, Seldiova-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas* 2003 Mar 14; 44 Suppl 1: S67-77.
22. Paulus, L. Probiotics, saw palmetto, kampo and cannabis discussed in latest FACT: Herbal extracts and the menopause. *Pharmaceutical journal* 2006; 277(7418): 347.
23. 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 Feb; 107(2 Pt 1): 247-55.
24. Han KK, Soares JM, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology* 2002; 99: 389-394.
25. Bryant M, Cassidy A, Hill C, Powell J, Talbot D, Dye L. Effect of consumption of isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *British Journal of Nutrition* 2005; 93(5): 731-9.
26. Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause* 2004; 11: 290-8.
27. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, De Haan EHF, Aleman A, Lampe JW, Van der Schouw YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density and plasma lipids in postmenopausal women. *JAMA* 2004; 292: 65-74.
28. Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, et al. Effects of phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor KB ligand-osteoprotegerin system in early postmenopausal women. *J. Clin Endocrinol Metab* 2004; 98(1): 188-192.
29. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SSS, Woo JLF. Soy isoflavones have a favourable effect on bone loss in Chinese post-menopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomised, controlled trial. *J. clin. Endocrinol. Metab* 2003; 88: 4740-7.
30. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Plantas medicinales y fitoterapia III*. 2003.
31. Villar AM. Soja. Aplicaciones múltiples. *Farmacia Profesional* 2002; 16(2): 78-82.
32. Beltrán E. Isoflavonas y riesgo cardiovascular en la menopausia. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2005; 6(4): 221-9.
33. Navarro MC. Mecanismo de acción de las isoflavonas. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2005; 6(3): 159-65.
34. Hall WL, Vafeiadon K, Hallund J, Bugel S, Reimann M, Koebnick C, et al. Soy-isoflavone-enriched foods and markers of lipid and glucose metabolism in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production. *Am J Clin Nutr* 2006 Mar; 83(3): 592-600.
35. Hallund J, Bugel S, Tholstrup T, Ferrari M, Talbot D, Hall WL, et al. Soya isoflavone-enriched cereal bars affect markers of endothelial function in postmenopausal women. *N Br J Nutr* 2006 Jun; 95(6): 1120-6.
36. Garrido A, De la Maza MP, Hirsch S, Valladares L. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal woman. *Maturitas* 2006 Jun 20; 54(3): 270-6.
37. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Catálogo de Parafarmacia*. Colección consejo plus. Madrid: Departamento Técnico, 2006.
38. Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2006 Apr; 85(4): 972-8.
39. Manonai J, Songchitsomboon S, Chanda K, Hong JH, Komindr S. The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: a randomized, cross-over trial. *Maturitas* 2006 May 20; 54(2): 135-40.

40. Booth NI, Piersen CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Franswoth Nr. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause* 2006.Mar-apr; 13(2): 251-61.
41. McKee J, Warber SL. Integrative therapies for menopause. *South Med J*. 2005 Mar; 98(3):319-26.
42. Van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil®) significantly reduced menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas*.2002 Jul; 42(3):187-93.
43. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, controlled trial. *The American Journal of clinical nutrition*. 2004 Feb; 79(2): 326-33.
44. Sala A, Vallés J. Plantas medicinales con actividad contra la osteoporosis. *El farmacéutico* 2000; 242:63-68.
45. Hidalgo LA, Chedrauni PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2005 Nov; 21(5): 257-64.
46. Geller SE, Studee L. Soy and red clover for mid-life and aging. *Climacteric* 2006 August; 9(4): 4.
47. Schult TM, Ensrud KE, Blackwell T, Ettinger B, Wallace R, Tice JA. Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. *Maturitas* 2004 Jul 15; 48(3): 209-18.
48. Campbell MJ, Woodside JV, Honour JW, Morton MS, Leathem AJ. Effect of red clover-derived isoflavone supplementation on insulin-like growth factor, lipid and antioxidant status in healthy female volunteers: a pilot study. *European Journal of Clinical nutrition* 2004 Jan; 58(1): 173-9.
49. Howes JB, Tran D, Brillante D, Howes LG. Effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on ambulatory blood pressure and endothelial function in postmenopausal type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2003 Sep; 5(5): 325-32.
50. Howes JB, Bray K, Lorenz L, Smederly P, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on cognitive function in postmenopausal women. *Climacteric: the journal of the international Menopause society* 2004 Mar; 7(1): 70-7.
51. Imhof M, Gocan A, Reithmaryr F, Lipovac M, Schimitzek C, Chedraui P, Huber J. Effects of a red clover extract (MF11RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women. *Maturitas* 2006 Aug; 55(81): 76-81.
52. Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, Seidlova-Wuttke D. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003 Mar 143; 44 Suppl 1: S9-20.
53. Wolff LP, Martins MR, Bedone AJ, Monteiro IM. Endometrial evaluation in menopausal women after six months of isoflavones. *Rev Assoc Med Bras* 2006 Nov-Dec; 52(6): 419-23.
54. Klasco RK (Ed): *Reprotox*. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Vol 134 [expires 12/2007])
55. Hale GE, Hughes CL, Robboy SJ, Agarwal Sk, Bievre M. A double-blind randomized study on the effects of red clover isoflavone on the endometrium. *Menopause* 2001 Sep-Oct; 8(5): 338-46.
56. Stockley I. *Stockley's drug interactions*. 6th ed. Nottingham, UK: Pharmaceutical Press; 2002.
57. Magee PJ, Rowland IR. Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr*. 2004Apr; 91(4): 513-31.
58. Palacios S, Pornel B, Bergeron C, Chantre P, Nogalkes F, Aubert L, et al. Endometrial safety assessment of a specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause* 2007; 14(6): 1-6.
59. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red clover derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Breast cancer research: BCR* 2004; 6(3): R170-9.