

Productos naturales en la menopausia

M^a C Navarro Moll



La **fitoterapia** es la obtención de la salud mediante las plantas, con actuación validada científicamente.

Presenta una **relación beneficio-riesgo** atractiva y muy aceptada por las mujeres



Fitoterapia en la menopausia



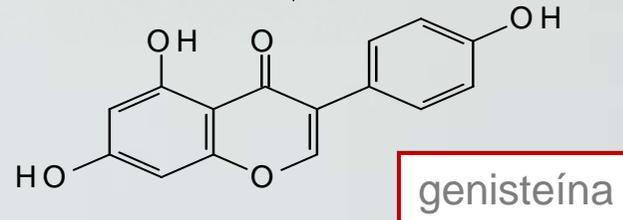
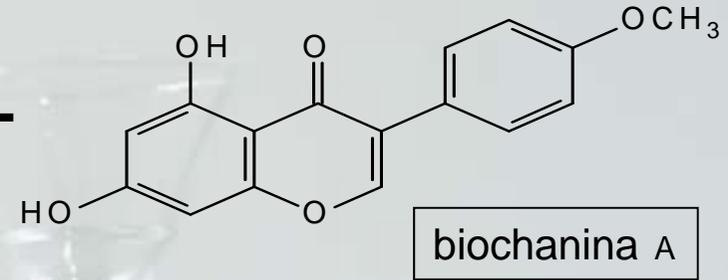
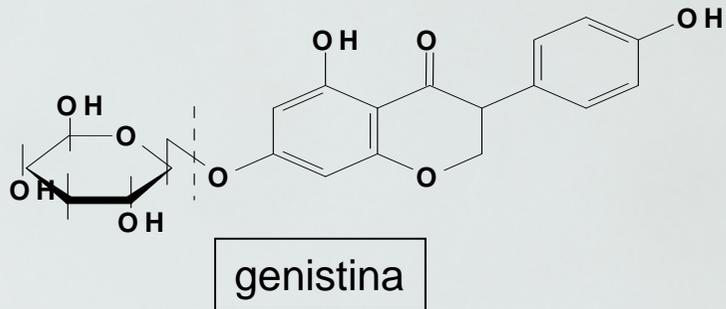
- Soja
- Trébol rojo
- Cimicífuga
- Polen
- Salvia
- Lúpulo
- Hipérico

Isoflavonas

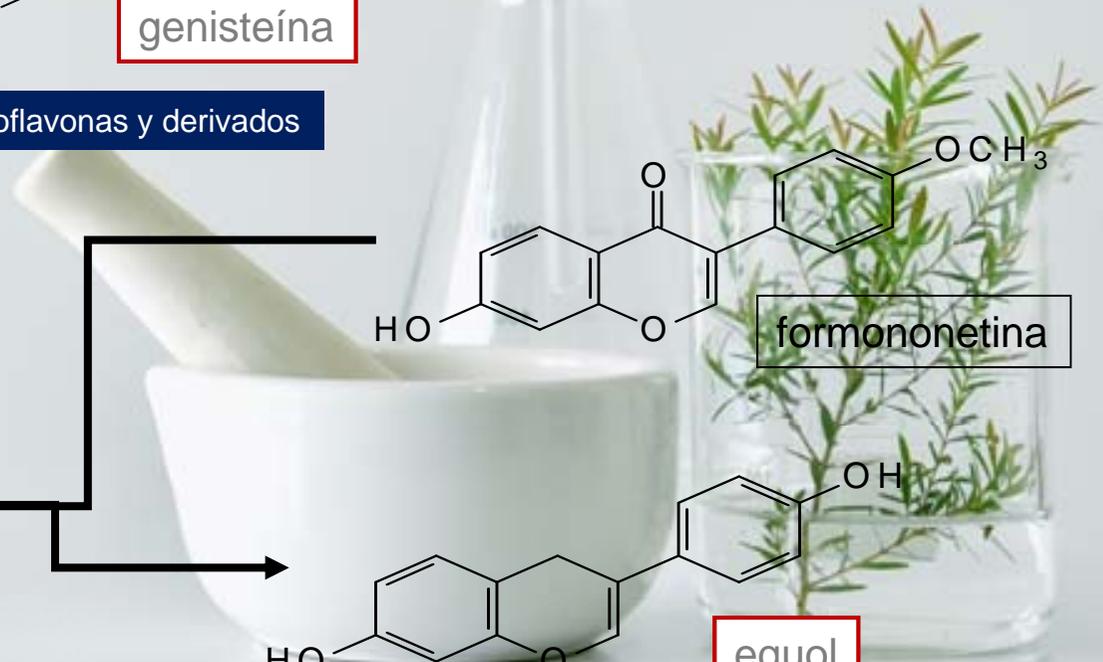
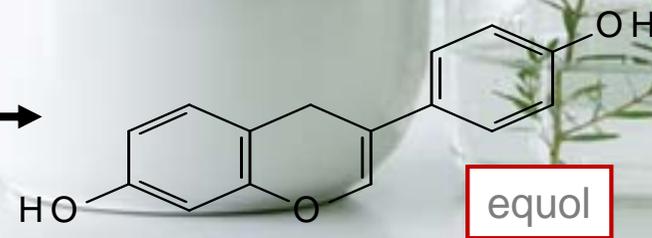
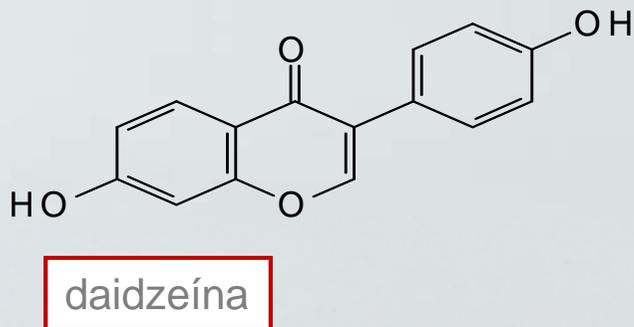
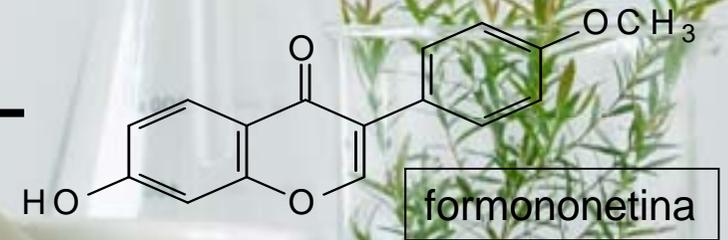
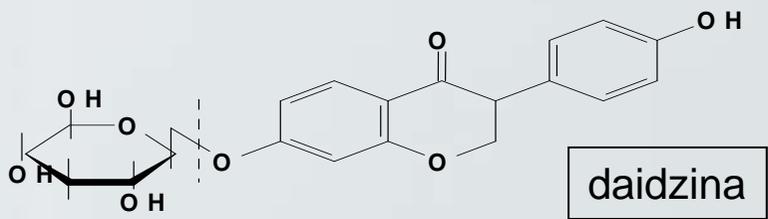
Glucósidos triterpénicos

• Péptidos, triptófano, 5HT

Fitoterapia en la menopausia



Principales isoflavonas y derivados



Isoflavonas. Mecanismos de Acción

Genómicos

Receptores
estrogénicos

α y β

Otros receptores
nucleares

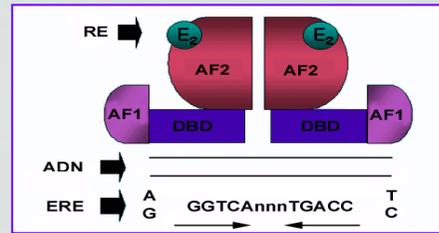
PPAR's
Farnesoide
Pregnano

No genómicos

Inhibición enzimática
Actividad antioxidante
Otros



Características de la interacción de las IF con los RE



↓ grado de afinidad que el 17β-estradiol

Genisteína y receptores estrogénicos

Unión preferente

Receptor β

30 veces ↑ que al receptor α

Receptor β *versus* Receptor α

↑ actividad

transcripcional ≥ 1000 veces

Diferencias actividad transcripcional con

17β-estradiol

Reclutamiento de coactivadores para REβ y no para REα

↑ proporción de unión

Receptor β

ERE

LOCALIZACIÓN PRIMORDIAL DE RECEPTORES α y β

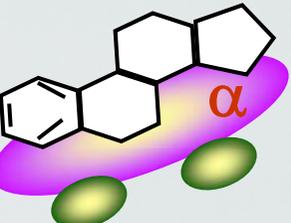


Diagram of an α receptor, showing a cluster of orange hexagons on a purple oval base with two green spheres.

NC
hígado
terero,
glándula mamaria,
placenta

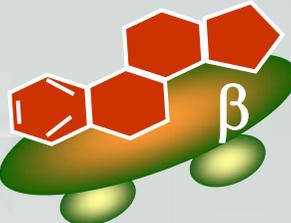
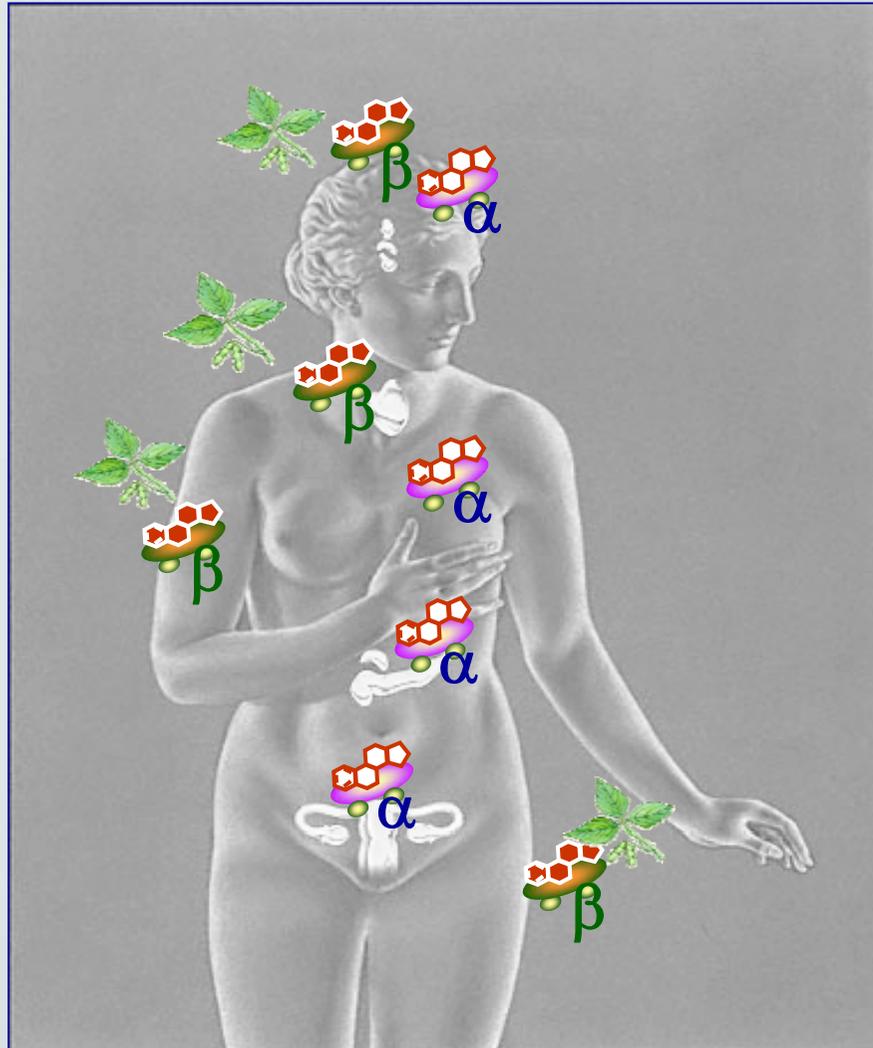


Diagram of a β receptor, showing a cluster of orange hexagons on a green oval base with two green spheres.

SNC
[lóbulo frontal
(aprendizaje, memoria)]
sistema cardiovascular,
hueso,
tracto urinario
vejiga urinaria
piel



Mecanismos de Acción

Inhibición enzimática

Aromatasa
5 α -reductasa
17 β -OHDH
Sulfatasas
Sulfotransferasas

Topoisomerasas
Cinasa
ribosómica S-6
Histidincinasa
Ornitindecarboxilasa

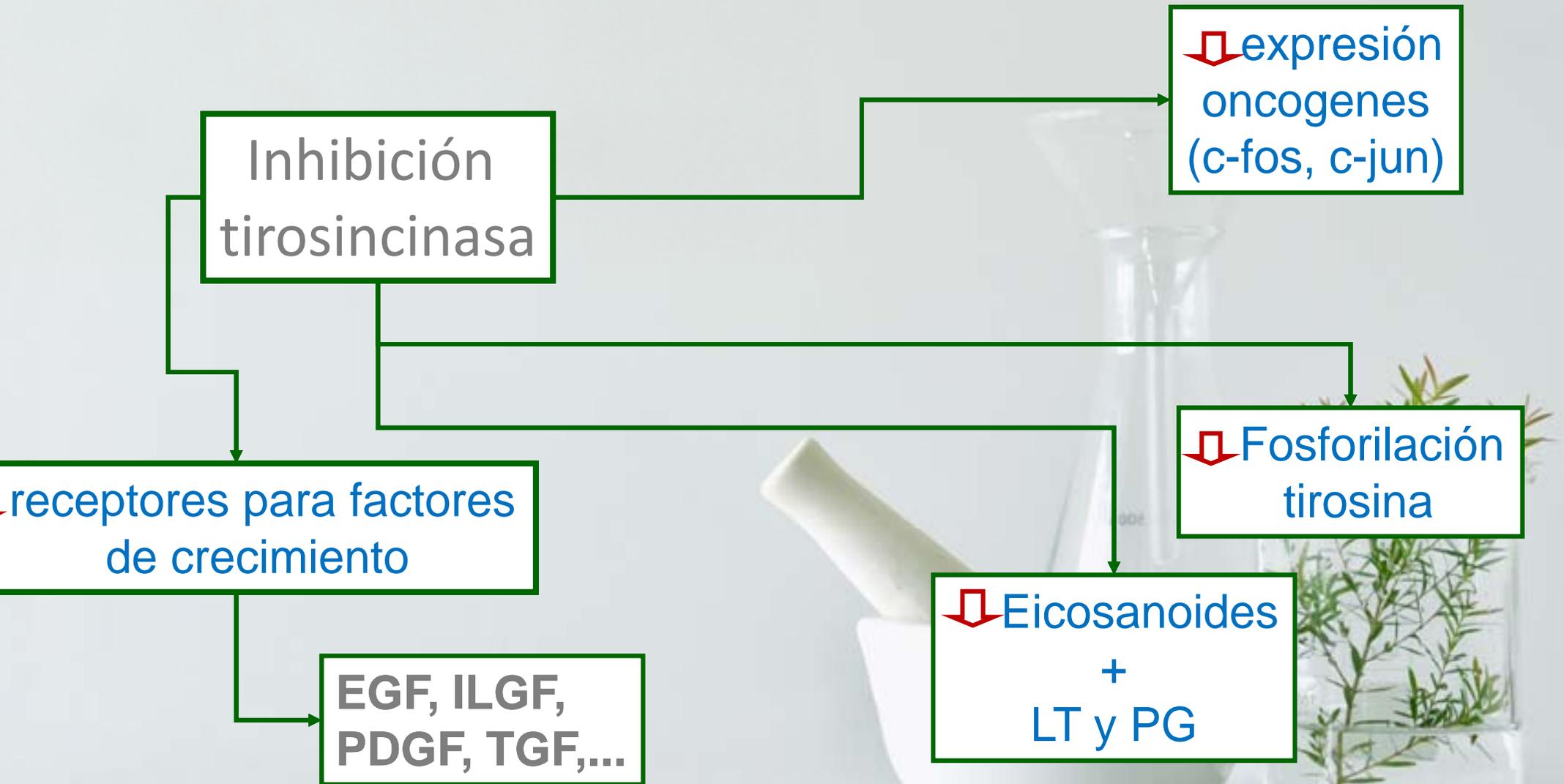
turnover
nitrogénico

Ciclooxigenasa
Lipooxigenasa
7 α - hidroxilasa

Tirosincinasa



Mecanismos de acción



Mecanismos de acción

Actividad antioxidante

Isoflavonas



Potencia antioxidante

Genisteína
Equol
Daidzeína

↑ actividad de enzimas
antioxidantes

superóxido dismutasa
glutathion peroxidasa
glutathion reductasa

↓ xantino oxidasa
aniones superóxidos
daño dérmico inducido por UV

ROS

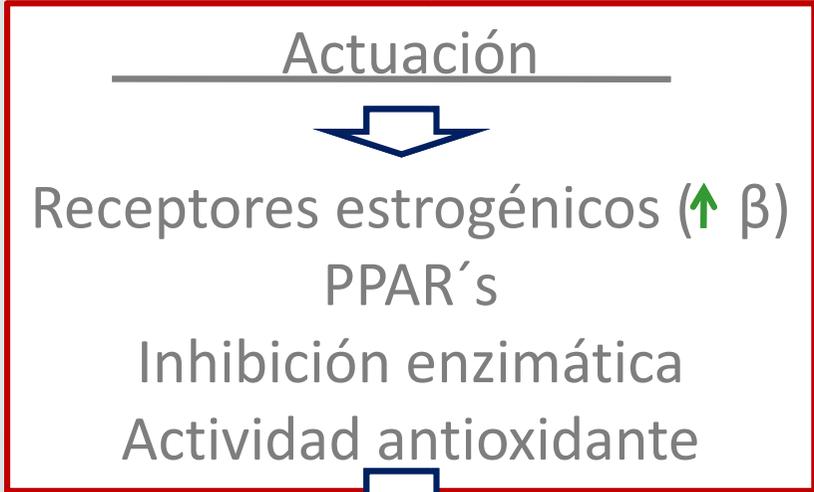
+

RNS

+

↑ defensas
antioxidantes

Isoflavonas y menopausia



Interés en clínica???

Factores
riesgo
cardiovascular

Reacción
vasomotora

Hueso



IF y reacción vasomotora



Red Clover

Author	n _A	n _C	Baseline flushes
Van de Weijer (6)	16	14	13.7
Knight (7)	12	12	8.6
Tice (8)	84	85	7.8
Jeri (9)	15	15	5.7
Atkinson (10)	102	103	2.5

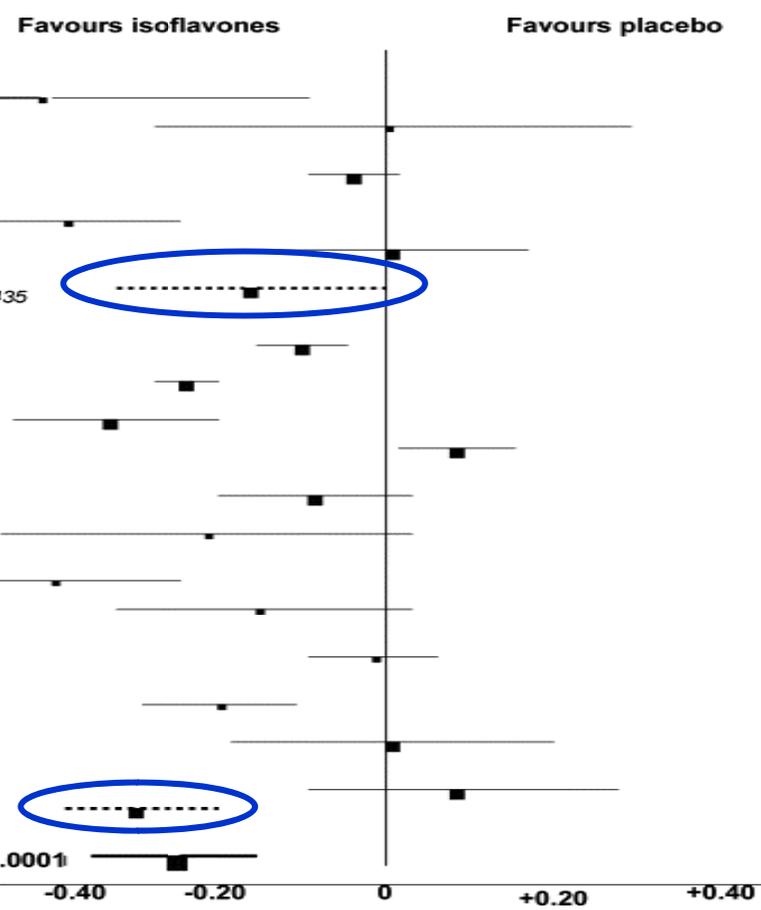
Total red clover effect size -0.16 (-0.34,+0.2) P=0.0435

Soy

Albertazzi (11)	51	53	11.4
Han (12)	40	40	10.7
Faure (13)	39	36	9.4
Penotti (14)	28	34	8.8
Upmalis (15)	89	86	8.6
Knight (16)	12	12	8.0
Collacurci (17)	13	13	5.7
Murkies (18)	28	30	5.3
St. Germain (19)	24	21	5.0
Scambia (20)	20	19	4.7
Burke (21)	65	70	3.5
Van Patten (22)	78	79	0.7

Total soy effect size -0.34(-0.47,-0.21) P < 0.0001

Total effect size -0.28 (-0.39, -0.18) P < 0.0001

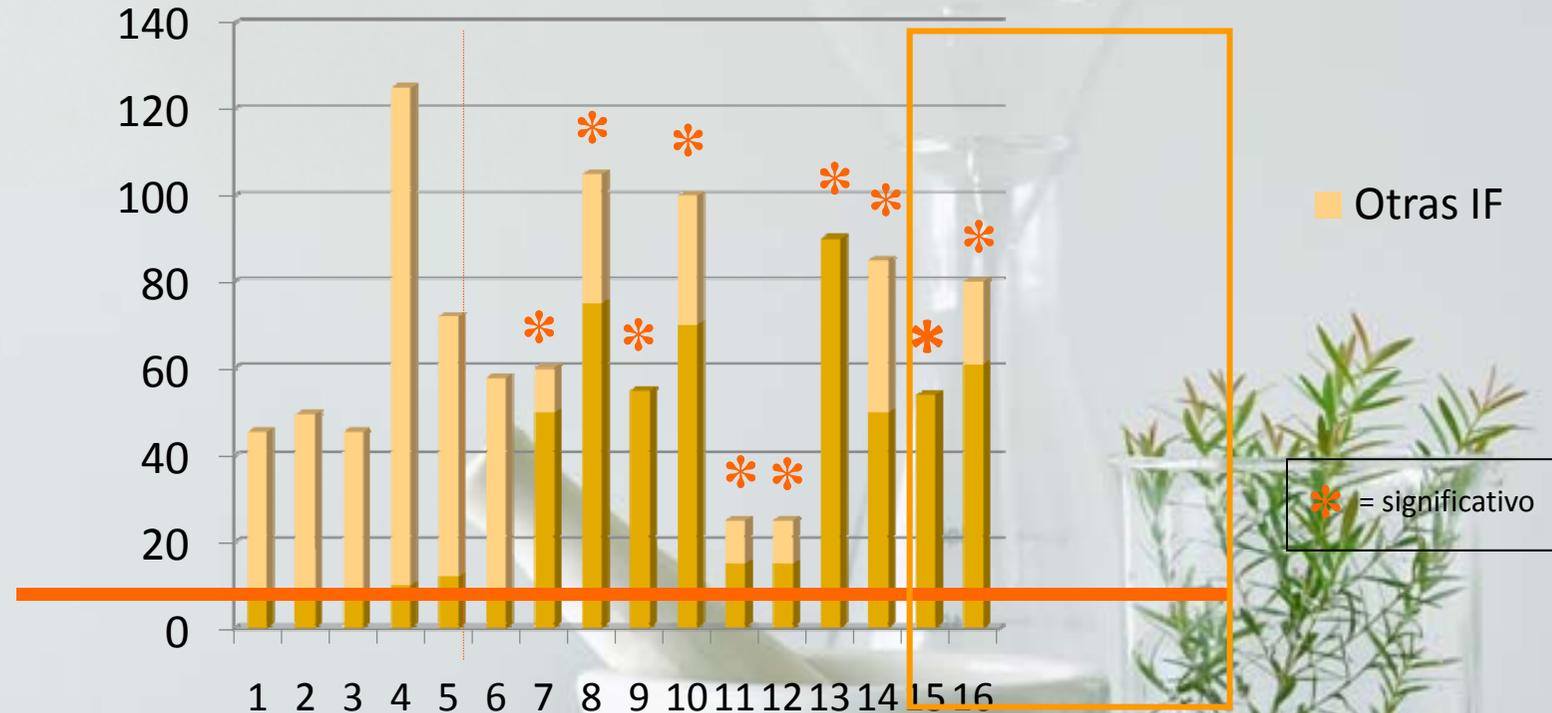


IF y reacción vasomotora

williamson- hughes ps, et al: *isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies*. menopause 2006; 13: 831-9

- Campagnoli (2004)
- Laure(2002)
- Nahas(2004)
- Wikander(2003)
- Benotti(2003)
- Secreto(2004)
- Colacurci(2004)
- Colacurci(2004)
- Crisafulli(2004)
- Han(2002)
- Scambia(2000)
- Upmalis(2000)
- Albertazzi(2005)
- Nahas (2007)
- D'Anna (2007)
- Ferrari (2008)

Dosis total mg agliconas de IF/día



modificado de williamson-hughes et al, menopause 2006; 13: 831-9

es necesaria una cantidad de genistéina de 15 mg/ día como mínimo para obtener resultados efectivos

IF y reacción vasomotora

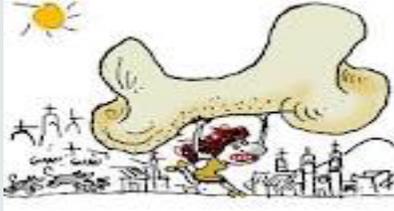


afinidad relativa de las principales isoflavonas

	afinidad			unión al ERE-ADN
	RE α	RE β	RE α	RE β
17- β E ₂	100	100	100	100
GEN	0,9	37,8	0,2	25
DAID	0,1	0,5	0,01	3,3
EQUOL	0,3	3,6	-	-

Mueller et al. Toxicol Sci 2004; 80: 14-25
Kuiper et al. Endocrinology 1998; 139: 4252-63

Isoflavonas y hueso

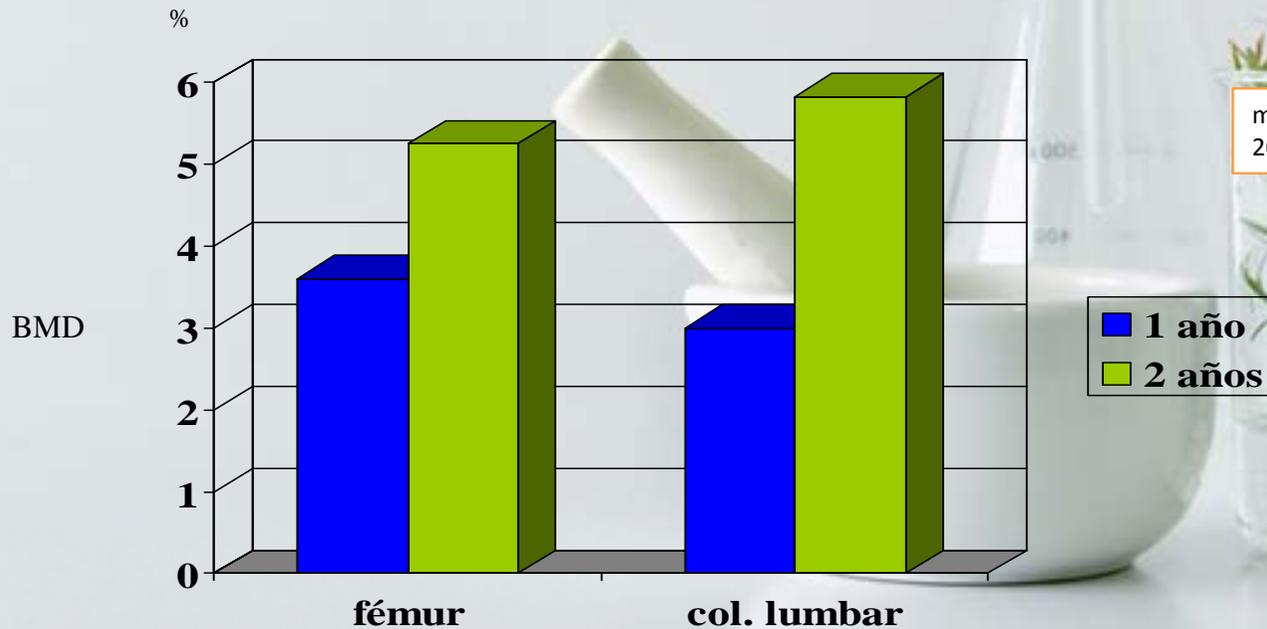


90 mujeres menopáusicas sanas de entre 47 y 57 años de edad aleatorizadas a genisteína pura (54 mg/día), THS oral (Activelle®) o placebo durante un año

389 mujeres menopáusicas sanas de entre 49 y 67 años de edad aleatorizadas a genisteína pura (54 mg/día) o placebo durante dos años

marini h et al. ann int med 2007; 146: 839-47

genisteína



morabito n et al. j bone miner res 2002; 17: 1904-12

Isoflavonas y hueso

isoflavonas y densidad mineral ósea

DMO cadera

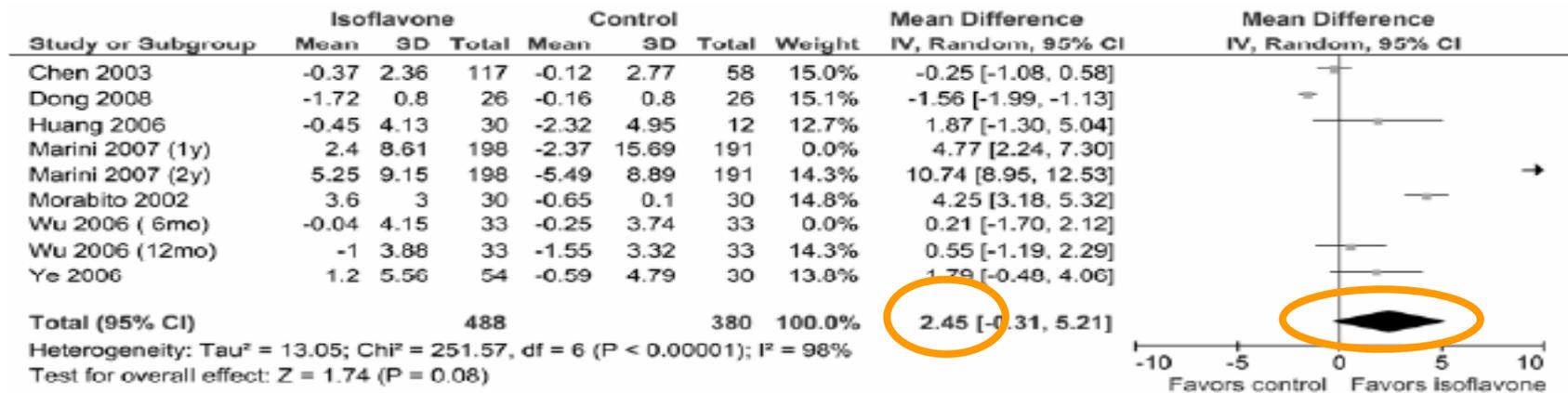


Figure 4. Effects of soy isoflavones on femoral neck BMD (%). Mean Difference, weighted mean difference between percentage change (%) of femoral neck bone mineral density (BMD) from baseline for isoflavone and control groups; random, random effects model. Horizontal lines denote the 95% CI. Data sets for long duration not included in the meta-analysis were signed 0.0% weight. ■ Point estimate (size of the square corresponds to its weight); ♦ Combined overall effect.

taku k et al. asia pac j clin nutr 2010; 19: 33-42



Isoflavonas y hueso

ARCHIVES OF
INTERNAL MEDICINE

ORIGINAL INVESTIGATION

Prospective Cohort Study of Soy Food Consumption and Risk of Bone Fracture Among Postmenopausal Women

Xianglan Zhang, MD, MPH; Xiao-Ou Shu, MD, PhD; Honglan Li, MD; Gong Yang, MD, MPH; Qi Li, MS, MD; Yu-Tang Gao, MD; Wei Zheng, MD, PhD

estudio de cohortes: 75.000 mujeres entre 40-70 años.
edad media 60 años, tiempo medio de menopausia 11 años.
seguimiento 4 ½ años

cuestionario validado de consumo de alimentos

tras ajustar por edad, ingesta de calorías, factores de riesgo de fracturas,
status socioeconómico y otros factores:

correlación negativa entre consumo de soja/isoflavonas y riesgo
relativo de fracturas ($p < 0.01$), sobre todo en mujeres con menos de
10 años de menopausia

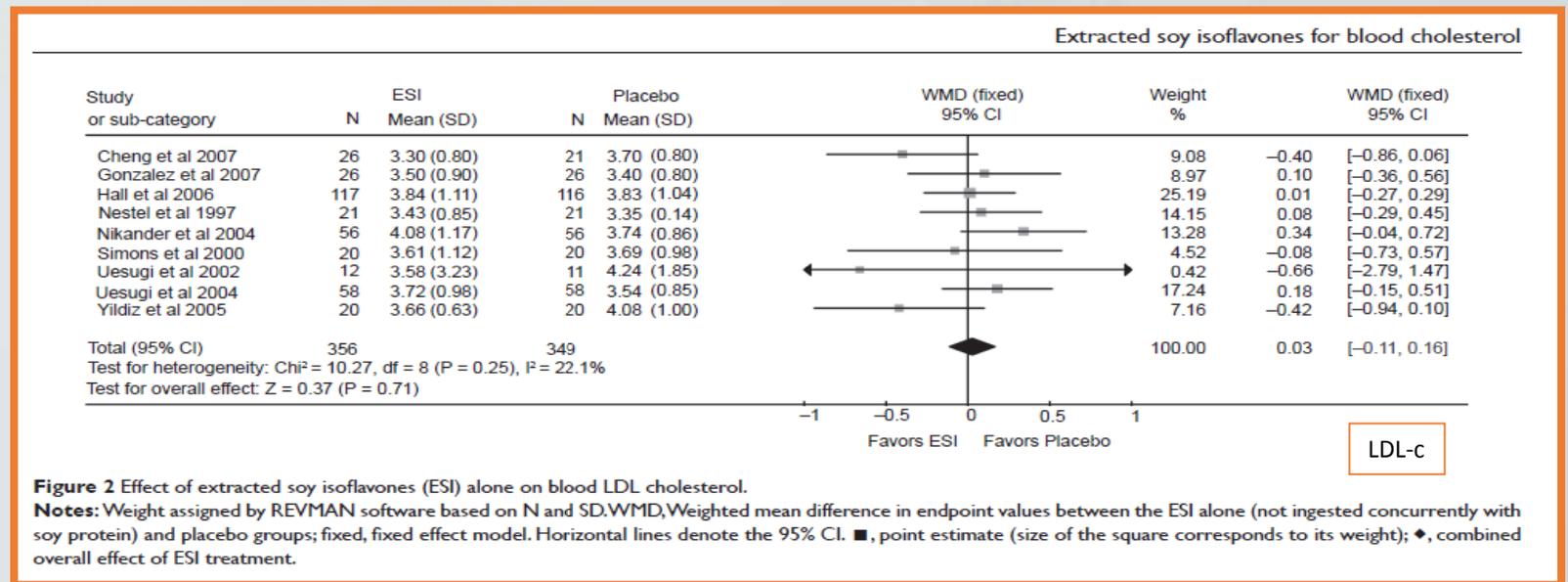
Isoflavonas y perfil lipídico



Meta-análisis sobre 9 ensayos clínicos

Isoflavonas aisladas

70 mg/día/ 1-3 meses



taku et al, ther clin risk manag 2008; 4: 1097-103

IF y función endotelial

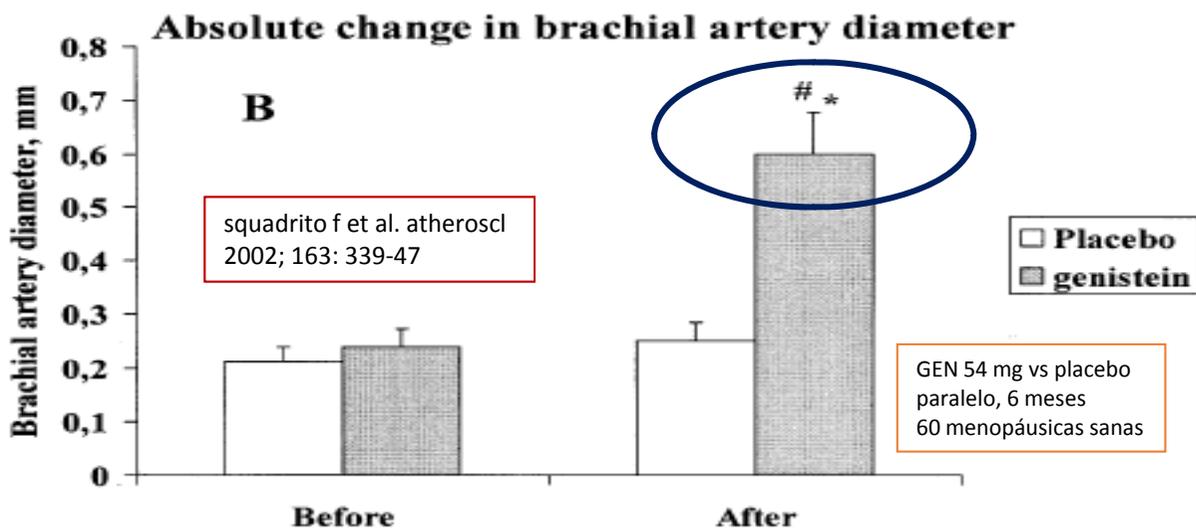
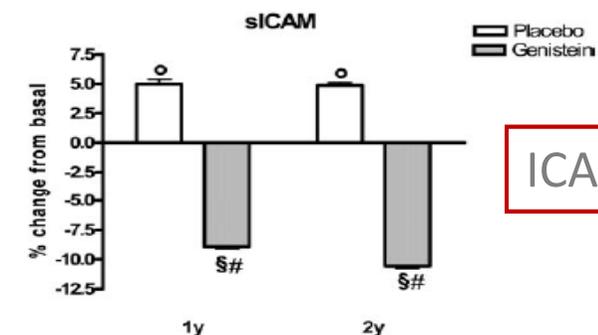
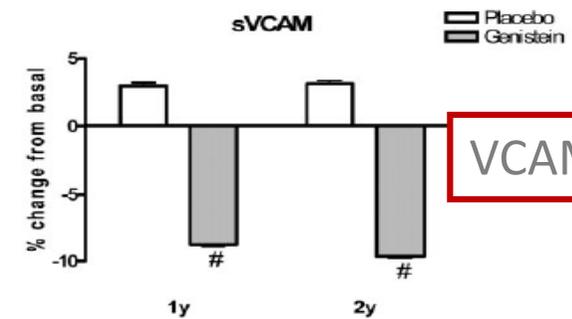


Fig. 1. (A) Ratio of NO to ET-1 in postmenopausal women treated for 6 months with placebo or genistein. # $P < 0.01$ vs. placebo. * $P < 0.01$ vs. before. (B) Absolute change in brachial artery diameter in postmenopausal women treated for 6 months with placebo or genistein. # $P < 0.01$ vs. placebo. * $P < 0.001$ vs. before.

IF y moléculas de adhesión

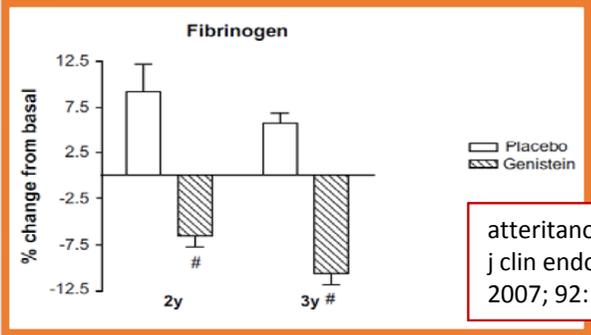
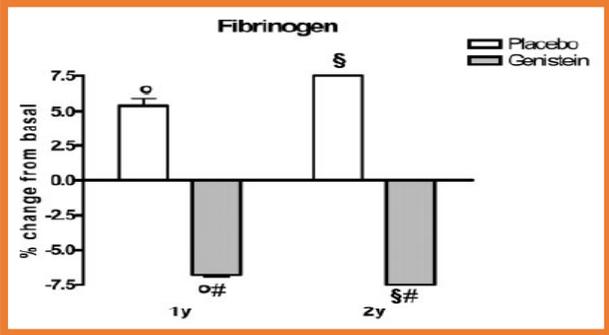


GEN 54 mg/día vs placebo paralelo, 2 años
389 menopáusicas



IF y fibrinógeno

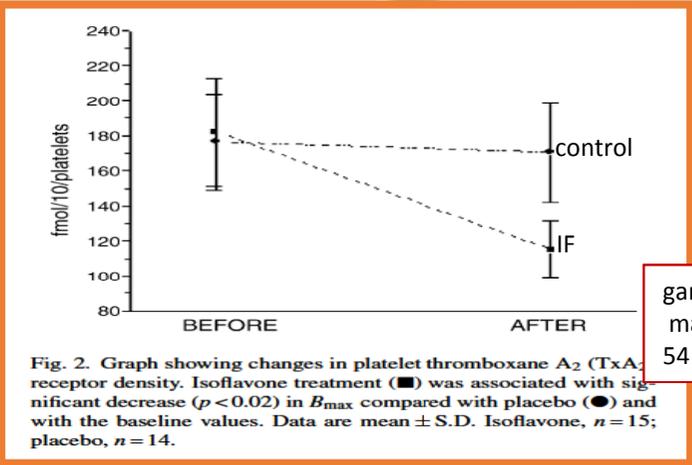
marini h et al. nutr met& cardiovasc dis 2009;doi:10-1016/ j.numecd.2009.04-012



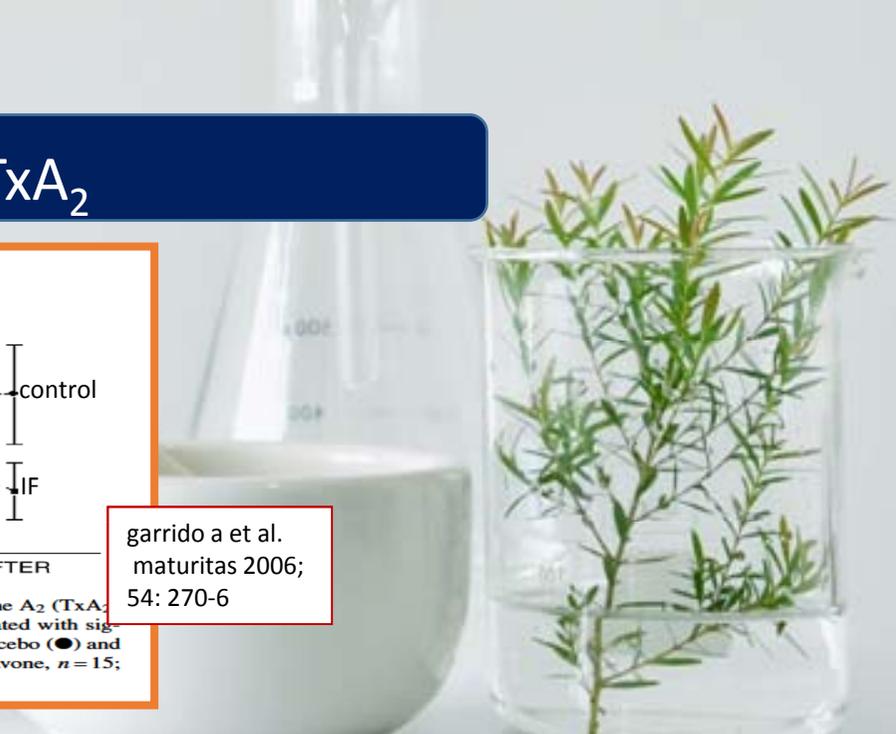
atteritano m et al. j clin endocrinol metab 2007; 92: 3068-75

GEN pura 54 mg/día

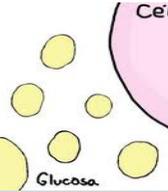
IF y receptor plaquetario del TxA₂



garrido a et al. maturitas 2006; 54: 270-6



isoflavonas y homeostasis de la glucosa



HOMA-IR

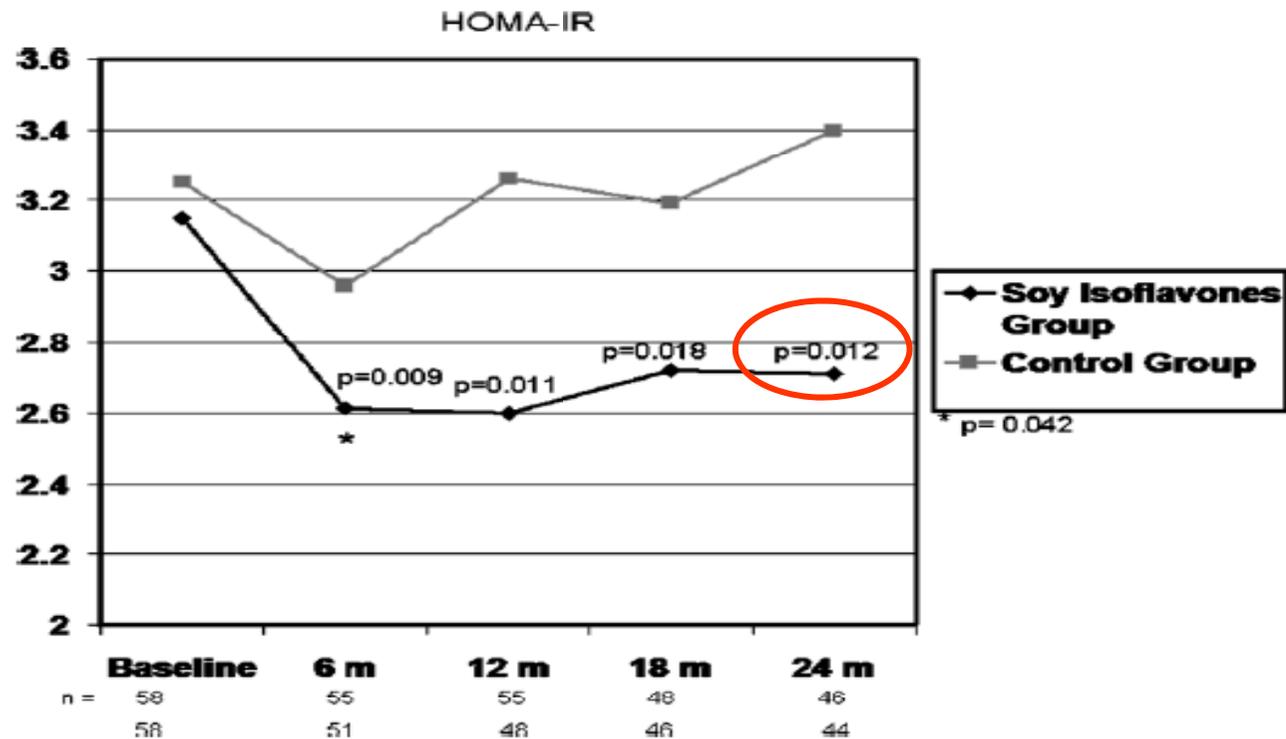


FIG. 1. Mean HOMA-IR score changes during the study in both groups of women. HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance. * Changes from the baseline.

llaneza p et al. menopause 2010; 17: 372-8

Isoflavonas y menopausia

Conclusiones

Eficacia moderada frente a sofocos

Algunos efectos positivos sobre riesgo cardiovascular

vasodilatación
moléculas de adhesión/ fibrinógeno
perfil metabólico HC
sin acción procoagulante

Algunos efectos positivos sobre hueso

reabsorción/ formación
DMO columna lumbar

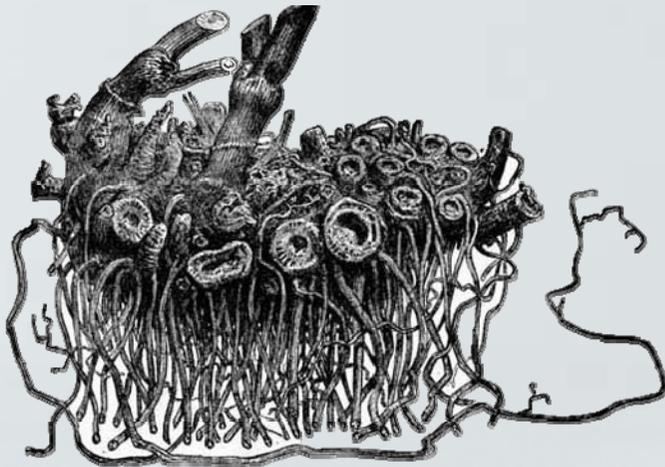
hasta el momento la genisteína se esta revelando como la isoflavona con mayores posibilidades terapéuticas



Cimicífuga “black cohosh”

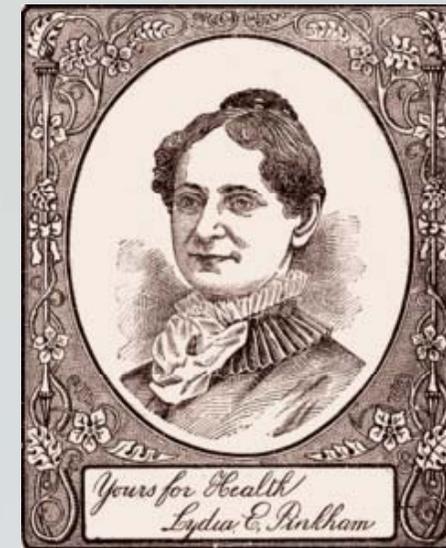
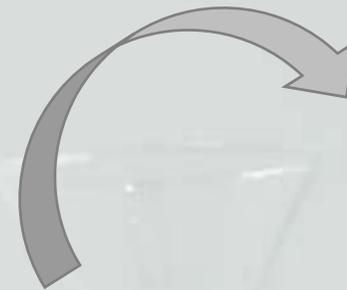
Cimicifuga racemosa (L.) Nutt. (= *Actaea racemosa* L.)
(Ranunculaceae)

Parte utilizada: rizomas y raíces en forma de extractos





Uso tradicional: Procesos inflamatorios (reumatismo, mordeduras de serpientes), dolor de garganta, **trastornos de la mujer** (irregularidades menstruales), problemas renales, malaria.



1819 – May 17, 1883

EXTRACTOS ESTANDARIZADOS (1956)



Extracto isopropanólico (40%)

cima 2021
BINORICA SE
SCHAPER AND BRÜMMER GMBH AND CO. KG



60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products

60 research milestones, current study findings and current development

Ulrich Henneicke-von Zepelin

60 años de historia

Henneicke-von Zepelin HH. 60 years of *Cimicifuga racemosa* medicinal products : Clinical research milestones, current study findings and current development. Wien Med Wochenschr. 2017;167(7-8):147-159.

Table 1 Curriculum vitae. Milestones of clinical research in the career of the first industrial herbal medicinal product containing an extract of *Cimicifuga racemosa* (CR)

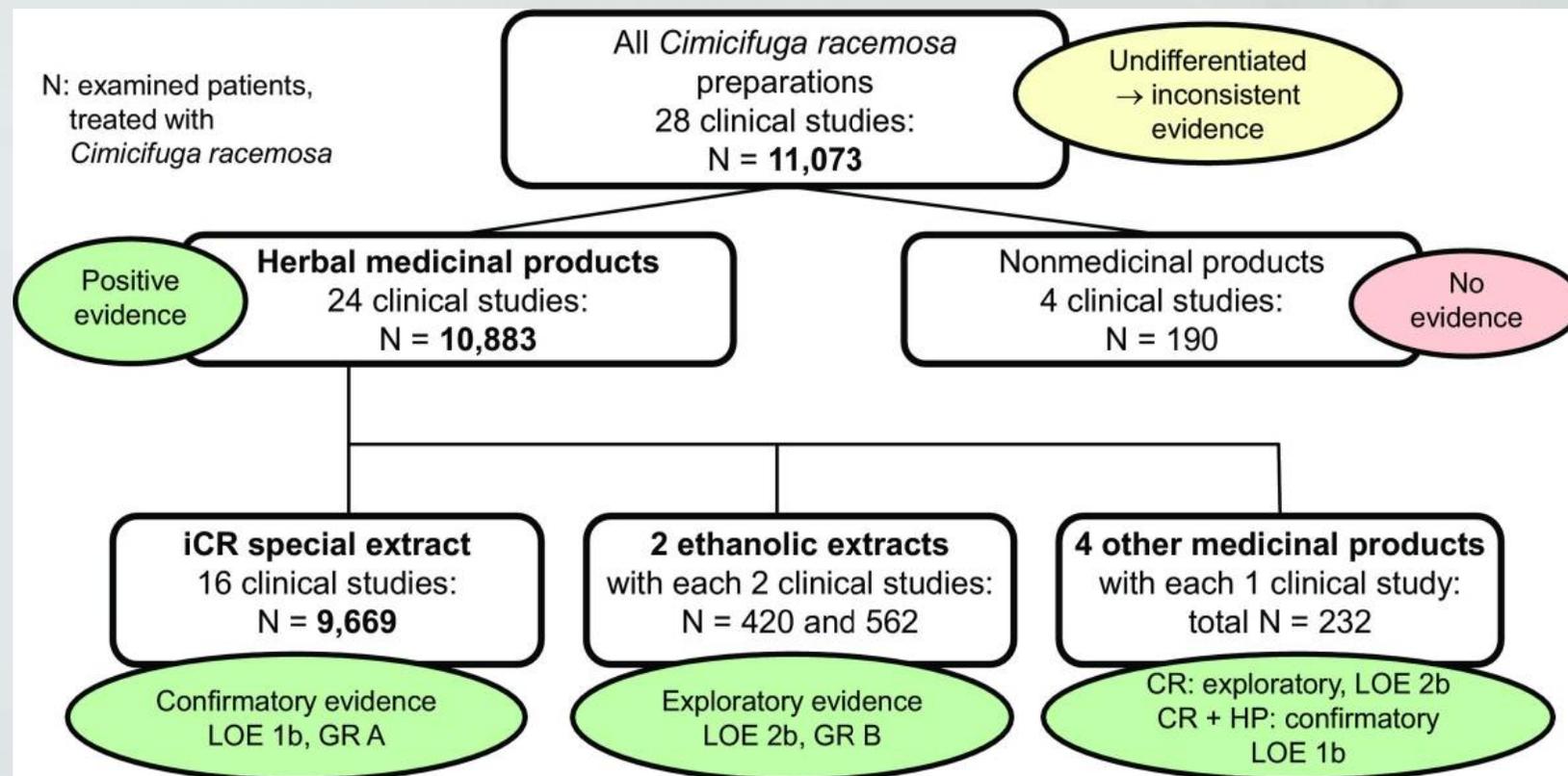
Year	Milestone	Country/region
1956	Year of birth of Remifemin®	Germany
1956 to 1970s	Documentation of clinical experiences	Germany
1980s	First randomized controlled clinical trials according to 1976 Medicines Act	Germany
1986	First placebo-controlled clinical trial on iCR	Germany
1989	German Commission E monograph on CR	Germany
1991	Good Clinical Practice	Europe
1995	First clinical dose–efficacy study	Poland
2003	First placebo-controlled study on another CR extract; MRS-based effect size of hormone therapy (HT)	Czech Republic
2002 to 2005	Second placebo-controlled study on iCR confirms efficacy, identifies confounders influencing the effect size, first subtle hints of supra-hypothalamic CNS influence	Germany
2005	Controlled study in comparison to hormone patches	Italy
2005/2008	Clinical evidence on CNS influence of iCR by PET	USA
2007	Controlled study in comparison to tibolone, first study in China	China
2007	Clinical study on iCR safety in breast tissue	Sweden
2007	Pharmacoepidemiological cohort study on recurrence-free survival after breast cancer	Germany
2010	Monograph of the Herbal Medicinal Product Committee at the European Medicines Agency concludes well-established use of CR-based medicines for alleviating menopausal symptoms, does not limit the duration of use, allows the use in breast cancer survivors if medically advised	Europe
2011	Meta-/reanalytic safety comparison of iCR with placebo, tibolone and HT regarding breast density	Sweden
2011	Meta-analysis on liver safety	Europe, China
2005 to 2015	More clinical studies on iCR in Europe, America, Asia	International
2012	Cochrane Report on black cohosh (<i>Cimicifuga ssp.</i>) for menopausal symptoms	Australia
2013	Corrective reply to Cochrane Report, complete meta-analysis of all nine placebo-controlled studies on efficacy	International
2013	Systematic review on efficacy (18 studies) and safety (35 studies); conclusive evidence on efficacy if of licensed product quality	Germany
2014	Supplementary benefit in myoma patients	China
2015	Most recent placebo-controlled study; improvement of sleep quality	China
2016	Anniversary. 11,073 patients in 28 clinical studies on efficacy since 2000 (10,883 investigated with a medicinal product of licensed quality, 89% thereof iCR)	Total

iCR isopropanolic CR extract, *MRS* Menopause Rating Scale, *CNS* Central nervous system, *PET* Positron emission tomography, *HT* Hormone therapy

Uses of *Cimicifuga racemosa* medicinal products

Research milestones, current study findings and current development

Ulrich Henneicke-von Zepelin



Indicaciones Clínicas

• Análisis de revisión
 • Ensayos = 1112 peri-
 • t- menopausia)

Reference	JS	Design	Sample size	Experimental treatment	Control treatments (dosage)	LT	Main clinical outcome measures	Main results	Comments
Stoll [33]	3	Randomised, double-blind trial (three groups)	75 German women (BC = 26, CE = 29 and P = 20)	Two tablets twice daily (8 mg extract/day)	Placebo	3 months	Kupperman menopausal index, Hamilton anxiety scale, proliferation status of vaginal epithelium	<i>C. racemosa</i> improved all parameters compared with placebo.	Lack of oestrogen effects (dropout 6.2%)
Wuttke [48,73]	5	Randomised, double-blind, multicentre trial (three groups)	62 Czech women (BC = 20, CE = 22 and P = 20)	40 mg/day (CR BNO 1055) ^a	CE (0.625 mg/day) CE (0.6 mg/day)	3 months	Menopause rating scale, bone density, endometrial thickness, vaginal cytology	Both active treatments were better than placebo. However, some outcomes, in comparison to placebo, did not reach the level of significance	2-week run-in period. Small sample size because of participants dropped out. Use of intention-to-treat population
Osmers [53]	5	Randomised, double-blind, multicentre trial (two groups)	286 German women (BC = 45 and P = 141)	40 mg/day	Placebo	3 months	Menopause rating scale, adverse events	Improvement was significantly greater in <i>verum</i> compared to placebo group. Women in early menopause had most benefit.	1-4 weeks wash-out phase before study entry. Use of intention-to-treat population.
Frei-Kleiner [54]	4	Randomised, double-blind, multicentre trial (two groups)	122 Swiss women (BC = 70 and P = 35)	6.5 mg dried extract (corresponding to 42 mg crude drug) ^a	Placebo	3 months	Score for hot flashes, Kupperman menopausal index, menopause rating scale, adverse events	No inter-group differences. Subgroup analyses of severely affected or peri-menopausal patients showed significant positive effects	2-week run-in period. Use of intention-to-treat population (dropout 9%)
Newton [56,77]	5	Randomized double-blind trial (five groups)	323 American women (BC = 73, MP = 73, MPS = 74, CE + MPA = 28 and P = 75)	160 mg/day ^a (corresponding to 5 mg of triterpene glycosides)	Multibotanical preparation Multibotanical preparation + soy CE + MPA (0.625 mg + 2.5 mg daily) or CE alone Placebo	12 months	Frequency and intensity of vasomotor symptoms (using a self-report Vasomotor Symptom Diary), Vasomotor Scale of the Wiklund menopause symptom index and laboratory parameters	Only a significant difference in night sweat per day at 3 months between placebo and <i>C. racemosa</i> was found. CE significantly reduced all menopause symptoms	2-week run-in period. Use of intention-to-treat population. 16 participants were unblinded
Bai [70,89]	4	Randomised, double-blind, multicentre trial (two groups)	238 Chinese women (BC = 118 and T = 120)	40 mg/day	Tibolone (T, 2.5 mg/day)	3 months	Benefit-risk balance, Kupperman menopausal index, laboratory parameters and adverse events	Significant non-inferiority of black cohosh	Potentially valuable equivalence trial

BC, black cohosh extract; CE, conjugated estrogens; JS, Jadad score; LT, length of treatment (months); MP, multibotanical preparation; MPA, medroxyprogesterone acetate; MPS, multibotanical preparation + soy; P, placebo; T, tibolone.

^a Trials not using Remifemin® as study medication.

- Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res.* 2008, ;58

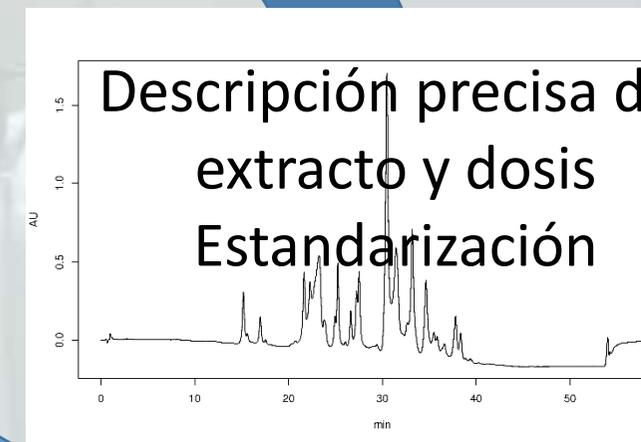
encias Clínicas

ns T et al. Efficacy of black cohosh-containing preparations on menopausal symptoms: a meta-analysis. *Altern Ther Health Med*. 2010 Jan-Feb;16(1):36-44.

h MJ, Moore V. Black cohosh (*Cimicifuga* spp.) for menopausal symptoms. *Cochrane Database Rev*. 2012, 2012(9): CD007244.

Calidad

Climacteric
Taylor & Francis
2021, VOL. 24, NO. 2, 109-119
<https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1820477>
ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/icmt20>

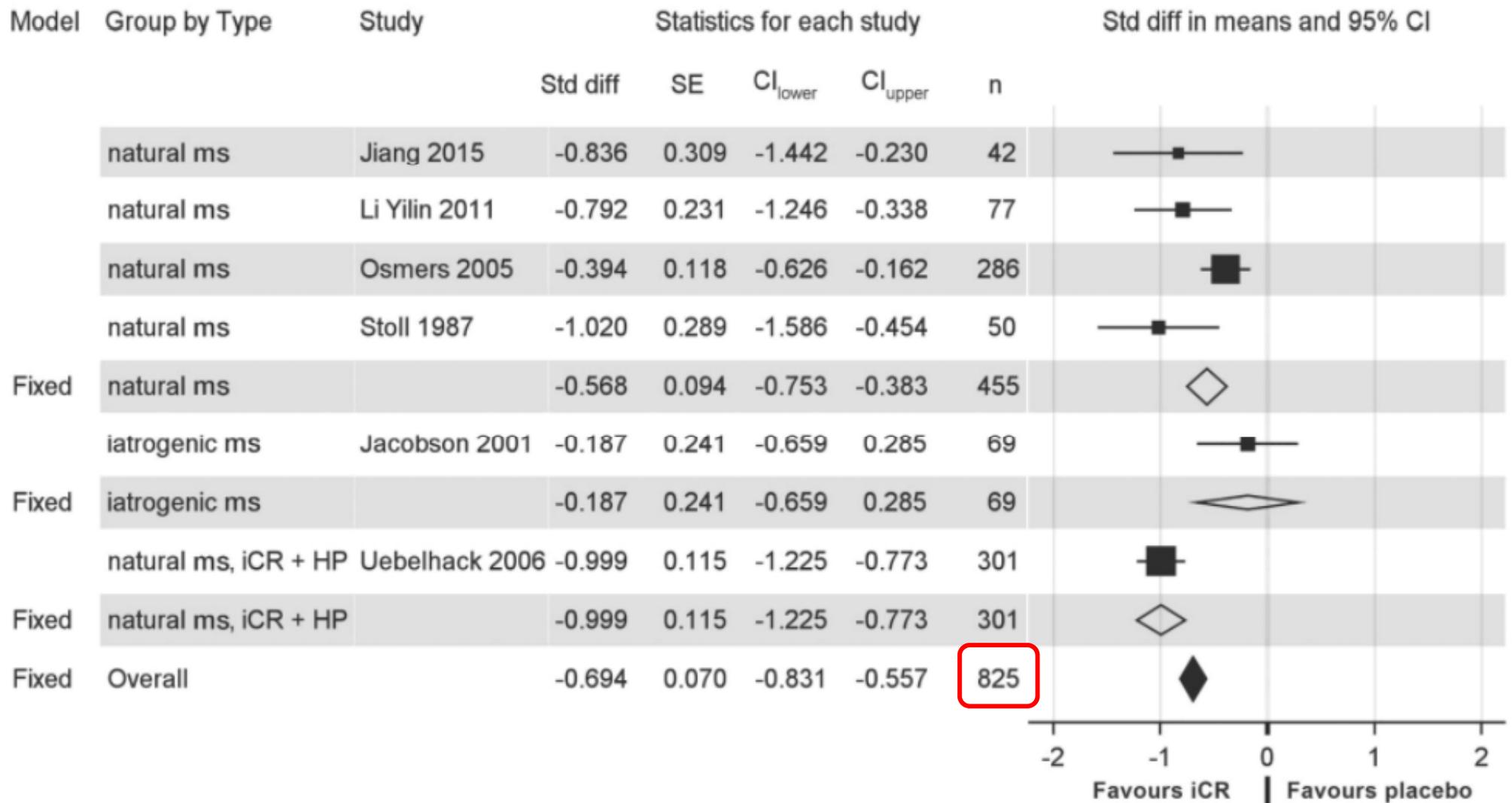


Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence

C. Castelo-Branco, M. Gambacciani, A. Cano, M. J. Minkin, D. Rachoń, X. Ruan, A.-M. Beer, J. Schnitker, H.-H. Henneicke-von Zepelin & S. Pickartz

35 Ensayos Clínicos (N: 43.759)
Extracto isopropanólico (N: 13.09)

6 Ensayos Clínicos (N: 825)

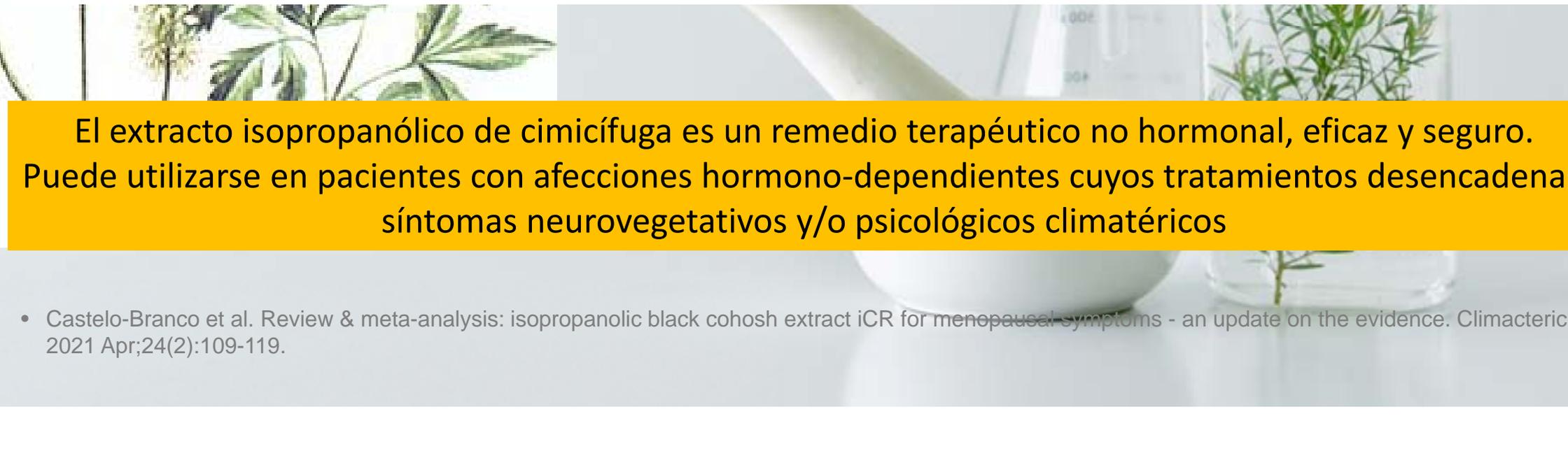


- Castelo-Branco et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. Climacteric 2021 Apr;24(2):109-119.



Conclusiones del estudio

- El extracto isopropanólico presenta una eficacia clínica superior al placebo para el tratamiento de trastornos neurovegetativos y psicológicos en la menopausia.
- El efecto es dosis dependiente.
- Sobre los síntomas psicológicos, la asociación a *Hypericum perforatum*, incrementa la eficacia.
- La eficacia clínica es comparable a la administración de estradiol (transdérmico) o tibolona.
- Muy buen perfil de seguridad, similar al grupo placebo y superior a tibolona.
- No se observa toxicidad hepática.
- No se alteran los niveles hormonales ni se observa afectación de tejidos u órganos sensibles a estrógenos (endometrio, mama).



El extracto isopropanólico de cimicífuga es un remedio terapéutico no hormonal, eficaz y seguro. Puede utilizarse en pacientes con afecciones hormono-dependientes cuyos tratamientos desencadena síntomas neurovegetativos y/o psicológicos climatéricos

- Castelo-Branco et al. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric* 2021 Apr;24(2):109-119.

Tratamiento concomitante del extracto isopropanólico con análogos de LHRH

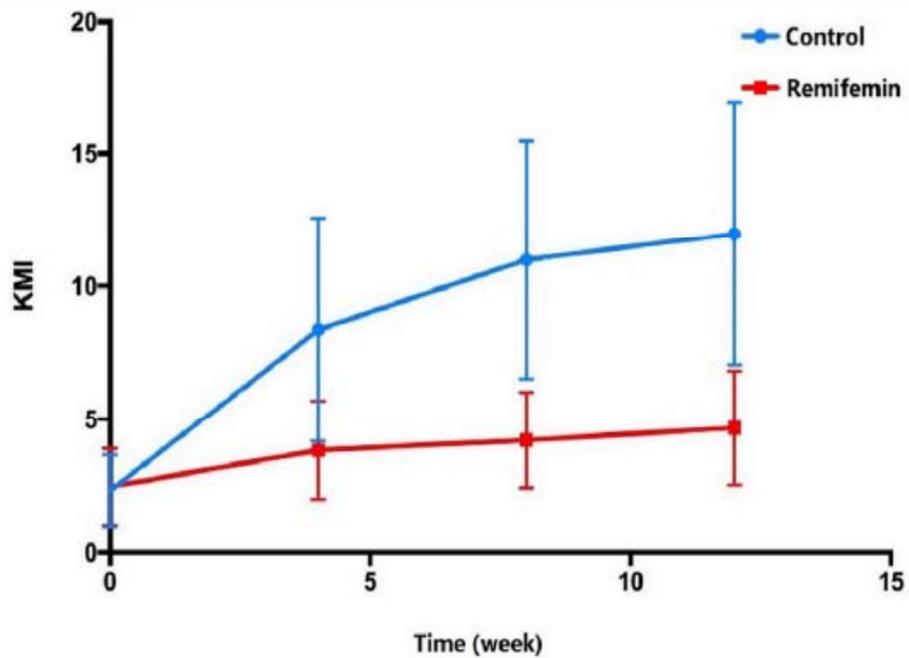


Fig. 1. KMI in two groups.

Reducción de síntomas (Indice de Kuperman)

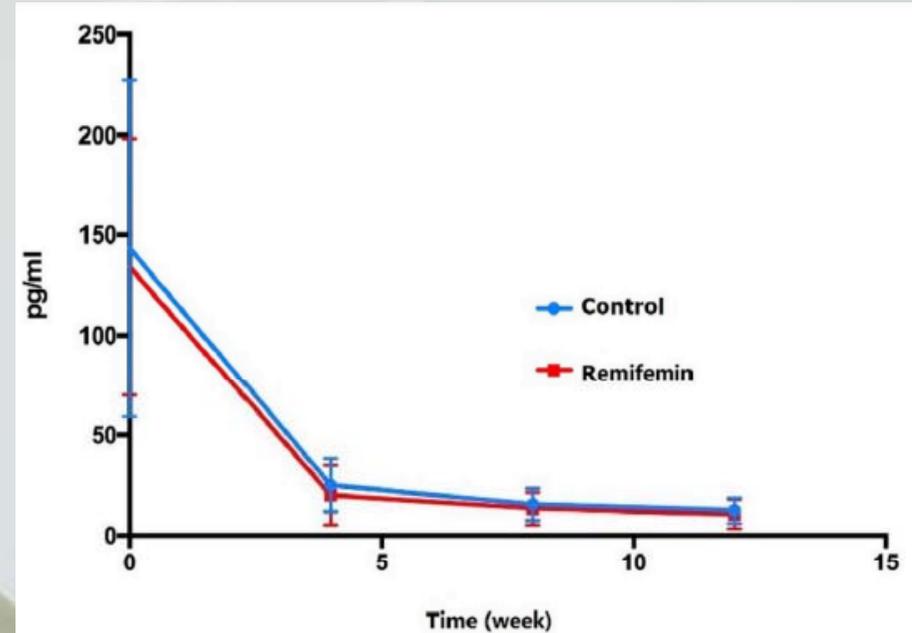
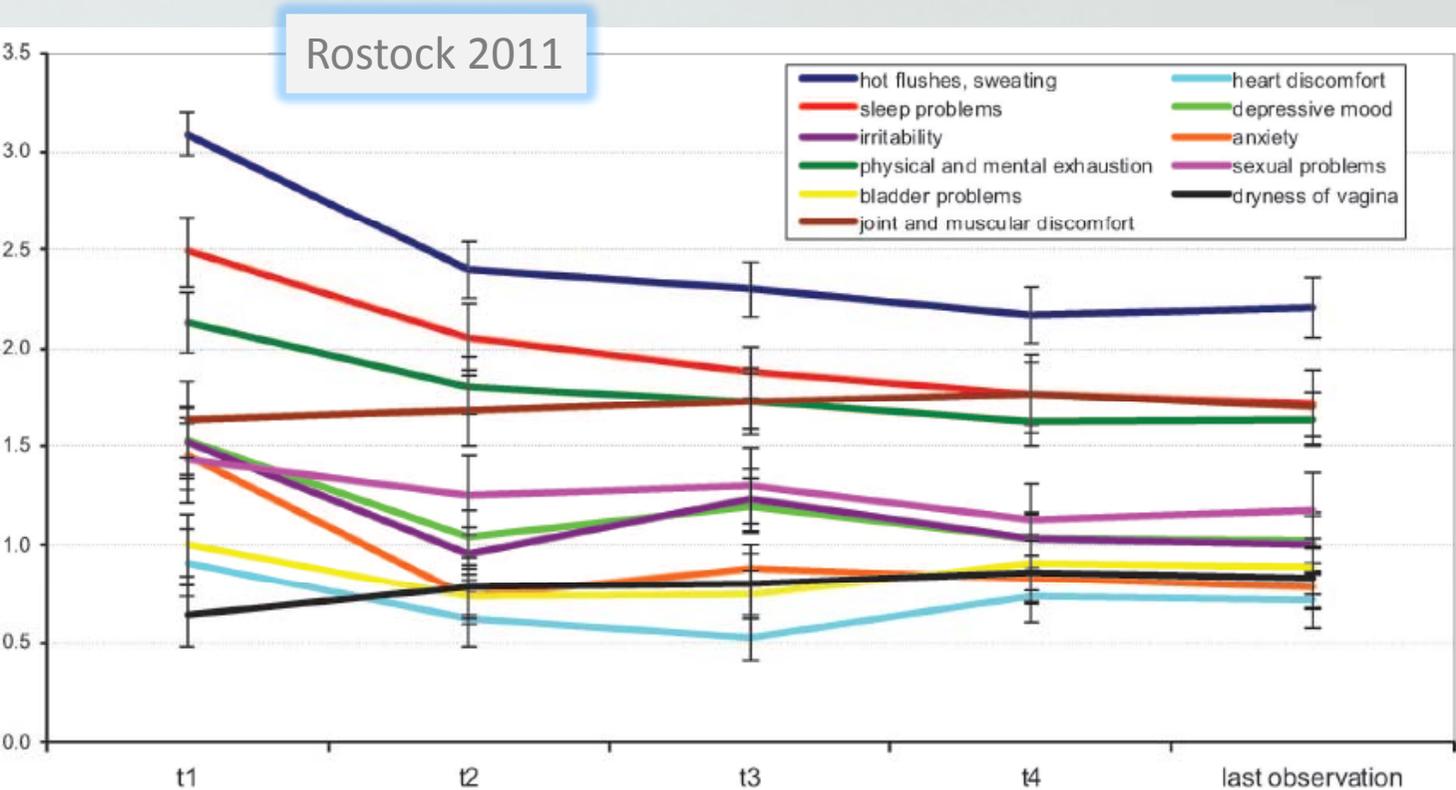


Fig. 2a. The E₂ level in peripheral blood.

No modifica concentraciones de estradiol, LH,

Extracto de *Cimicifuga racemosa* (Estudios con 40mg)

Estudio prospectivo observacional en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno (N=50)



Symptom scores under treatment with black cohosh extract
t1 = day 1; t2 = day 28 ±7; t3 = day 90 ±14; t4 = day 180 ±28

Mejora de los síntomas de la menopausia (escala MRS-II) como sofocos, sudoraciones, trastornos del sueño y ansiedad

No se observan efectos adversos asociados al tratamiento

Opción segura para este perfil de paciente



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

011



2018
C/48745/2017
e on Herbal Medicinal Products (HMPC)

European Union herbal monograph on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma

ii) Herbal preparations

- a) Dry extract (DER 5-10:1), extraction solvent ethanol 58% (V/V)
- b) Dry extract (DER 4.5-8.5:1), extraction solvent ethanol 60% (V/V)
- c) Dry extract (DER 6-11:1), extraction solvent propan-2-ol 40% (V/V)

Single dose: 2.5 mg or 5.0 mg

Dosage frequency: 1-2 times daily

Daily dose: 5.0 mg

Equivalente 40-80 mg/rizoma día

4.1. Therapeutic indications

Well-established use	Traditional use
Herbal medicinal product for the relief of menopausal complaints such as hot flushes and profuse sweating.	

Duración del tratamiento: 3 – 12 meses





¿Cómo?



✓ **Saponinas cicloartánicas oxidadas**

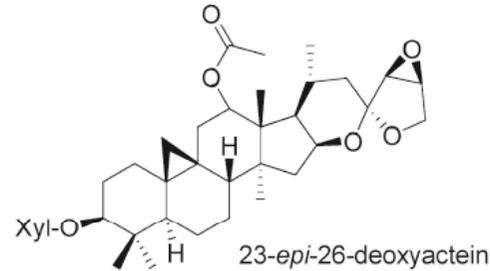
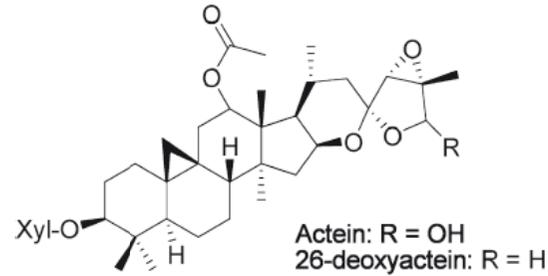
Acteína

Cimicifugósido

Cimiracemósido A

23-*epi*-26-deoxiacteína

(27-deoxiacteína)



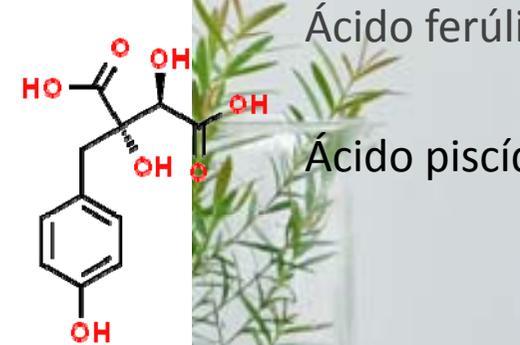
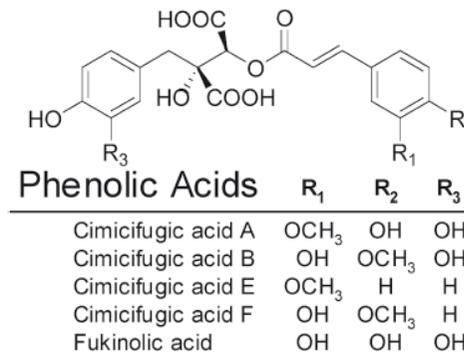
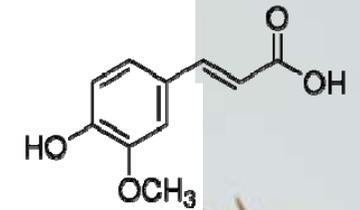
✓ **Ácidos hidroxicinámicos**

Caféico, ferúlico, isoferúlico

Ésteres:

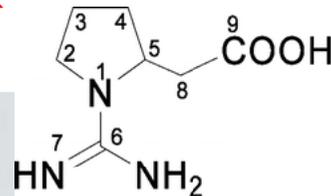
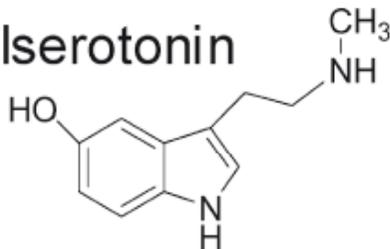
Ac. fukíico (fukinólico, cimicifúgicos A, B y C)

Ac. piscídico (cimicifúgicos D, E y F)

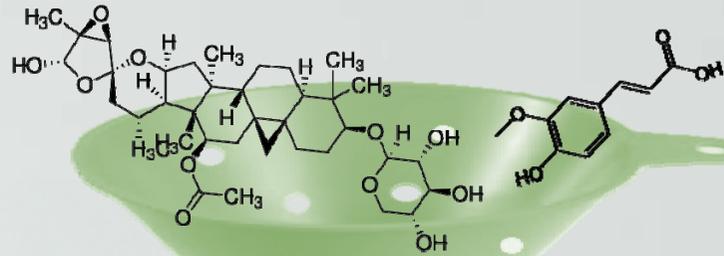


✓ **Alcaloide** (cimipronidina)

✓ **N_ω-methylserotonin**



Mejora el estado de ánimo
Disminuye la ansiedad



Extracto isopropanólico

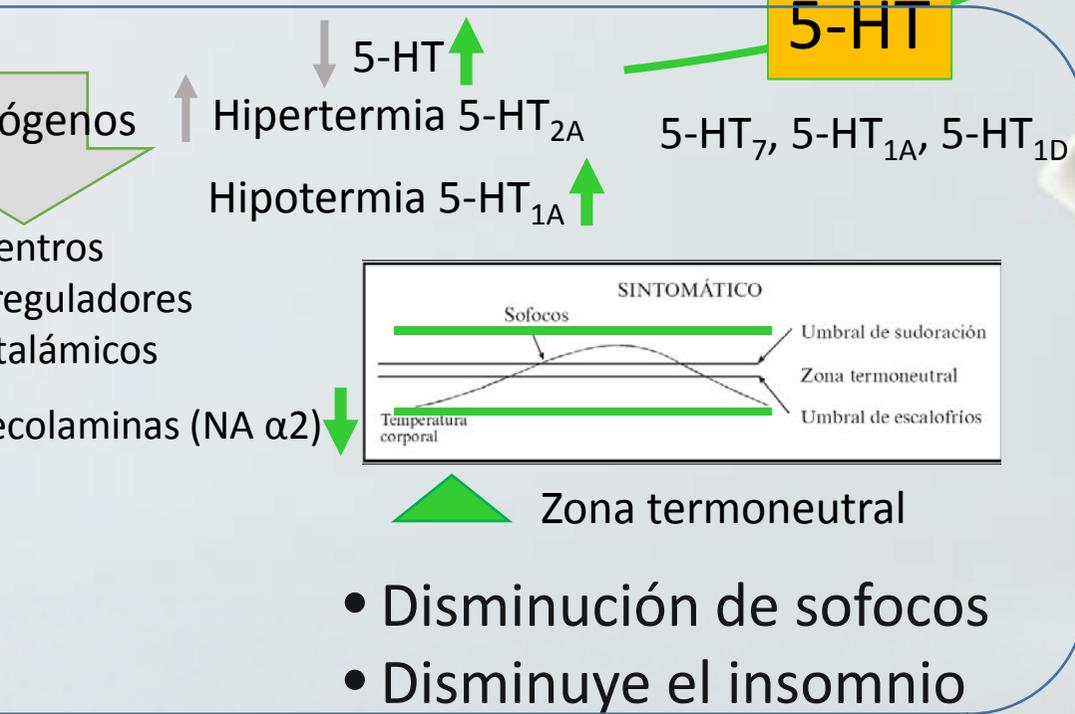
D_1, D_2
 $R \mu$

Antioxidante

Antiinflamatorio

Anticanceroso (man)
• Angionénesis
• Apoptosis (Caspas)

5-HT

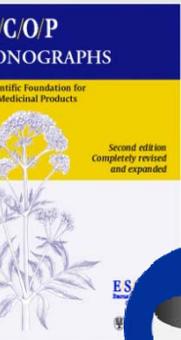


\uparrow Densidad ósea

Vasodilatación

Obesidad

Disminuye niveles séricos de leptina y depósitos grasos



Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la especie vegetal

Precauciones:

Alteraciones hepáticas

Controlar la presión arterial

Interacciones:

No conocidas con otros medicamentos

A elevadas dosis los extractos inhiben la actividad de CYP450

Efectos adversos:

Poco frecuentes: alteraciones gastrointestinales, reacciones alérgicas, incremento en enzimas hepáticas (transaminasas)



SEGURO

Revisiones

Borrelli, 2008

Lwo Dog, 2003 (postcomercialización) (2800 pacientes)

Huntley, 2003

Foster, 1999

Walji, 2007 (Cáncer de mama)



Documento de Consenso: Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de la Cimicífuga racemosa en el climaterio

Pro Obstet Ginecol 2009, 52(12):712-20

El empleo de extractos de CR para el alivio de la sintomatología climatérica, usados a las dosis recomendadas, es seguro desde el punto de vista hepático. Sin embargo parece prudente evitarlo en pacientes con alteraciones de la función hepática y suspenderlo en aquellos en los que aparezcan signos o síntomas relacionados



Seguridad

use: *The Journal of The North American Menopause Society*
No. 4, pp. 000-000
.1097/gme.0b013e3181fcb2a6
by The North American Menopause Society

spected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by
ta-analysis of randomized controlled clinical trials for
propanolic black cohosh extract

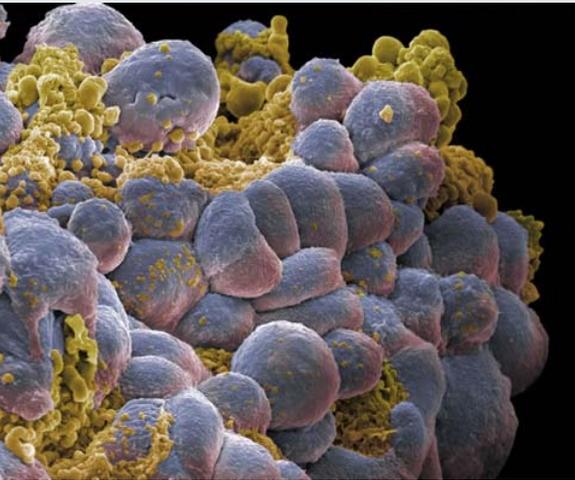
l Naser, MD,¹ Jörg Schnitker, PhD,² Mary Jane Minkin, MD,³ Susana
s-Ulrich Nolte, PhD,¹ and Rüdiger Osmers, MD⁴

CONCLUSIONS

In conclusion, the meta-analysis of five RCTs did not detect any significant difference between iCR and control groups regarding abnormality of liver function. No difference was seen in comparison with placebo. Thus, data from clinical trials do not provide any scientific evidence of black cohosh-induced liver toxicity. An effect on liver function was seen neither with a high dose nor with a long treatment duration in the isopropanolic black cohosh preparations Remifemin and Remifemin plus.

HEPATOTOXICIDAD: NO CONFIRMADA

Safety (iCR fulfils the regulatory requirements on long-term treatment, is safe at oestrogen-sensitive tissues such as breast, uterus or tumours, did not impair tamoxifen or aromatase inhibitors, did not show hepatotoxicity in clinical studies).



Cimicífuga y cáncer

Extractos, fracciones y compuestos
NO PROMUEVEN LA PROLIFERACIÓN

Cultivos celulares: (ER+) (ER-)

Líneas de cáncer de mama humano (MCF-7; T-47D; HCC-1937 ; MDA-MB 453; MDA-MB 231)

Líneas de cáncer mamario en ratón (EMT6)

Extos isopropanólicos y etanólicos:

- Inhiben proliferación en ausencia de estrógenos
- Inhiben proliferación inducida por estrógenos
- Potencian la acción inhibitoria de Tamoxifeno ($10^{-6}M$)
- Reduce la conversión de estrona en estradiol

Acteína inhibe proliferación (MDA-MB 453/ER-) (MCF-7/ER+)

Sinergismo con paclitaxel, docetaxel, doxorubicina, 5-fluorouracilo.

Altera la distribución de filamentos de actina y promueve apoptosis



Indicaciones (EMA y ESCOP)

Sintomatología climatérica

(Bochornos, sudoración profusa,
irritabilidad, desórdenes del sueño)



Dosificación

40 – 80 mg/día
extº normalizado en GTT

Contraindicaciones e interacciones

Posible potenciación
antihipertensivos

Efectos secundarios

Ocasionales trastornos
gastrointestinales
Gastralgia, gastritis



¿De qué hablamos cuando hablamos de polen para la menopausia?

¿De lo que conocemos popularmente como polen?



La respuesta es NO



Entonces....?



Nos referimos a pólenes de determinadas especies

- ✓ *Secale cereale*
- ✓ *Pinus silvestris*
- ✓ *Dactylis glomerata*
- ✓ *Zea mays*

Pero...



Su eficacia depende del empleo
del extr^o adecuado

¿Y cual es?



Un poco de historia...

Usos tradicionales

Vigorizante
Antioxidante
Estimulante sistema inmune
SPM
Sofocos!!



En los años 80 el Dr. Gösta Carlsson (Suecia)
pone a punto la tecnología para obtener los
extractos citoplasmáticos de polen PI82 y GCFem



Introducción en terapéutica

El sumatorio (PEP®) de...

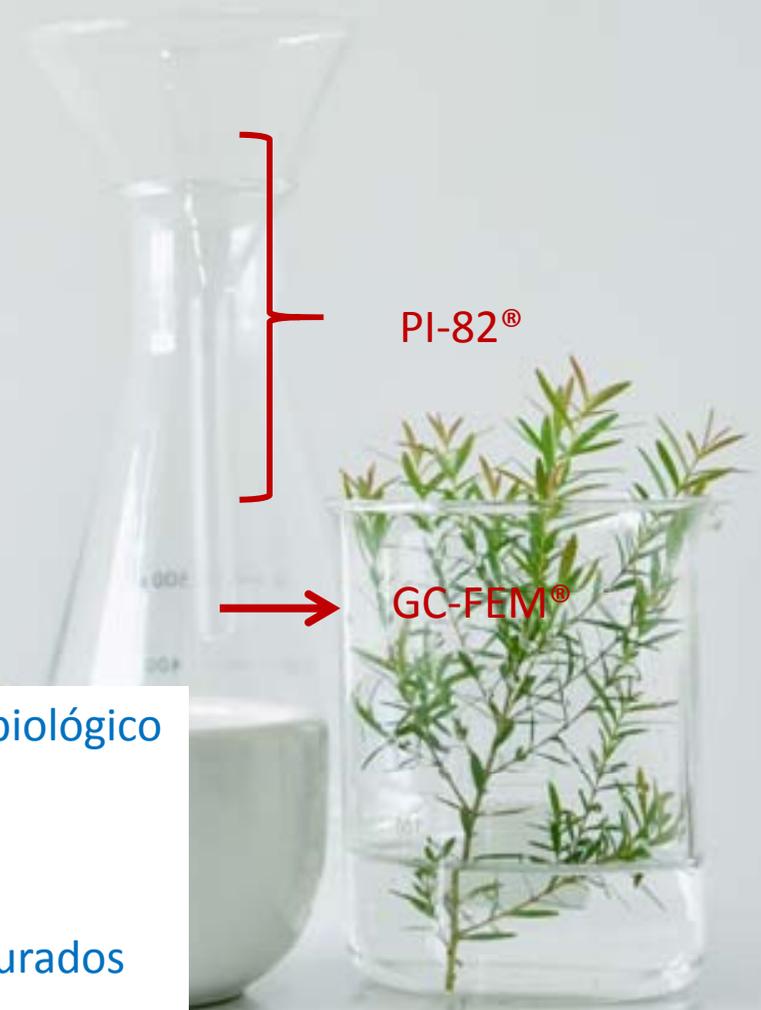
Extractos citoplasmáticos de *Secale cereale*
Dactylis glomerata
Pinus silvestris
Zea mays
+
Extº pistilos *Z. mays*

Extractos citoplasmáticos de *S. cereale*, *Z. mays* y *P. silvestris*

¿Qué contienen?



Péptidos de alto valor biológico
Cofactores enzimáticos
Vitaminas del grupo B
Antioxidantes (Se, SOD)
Ácidos grasos poliinsaturados
Metilserotonina
Triptófano



Cómo se obtiene?

Granos de polen

Abertura germinal

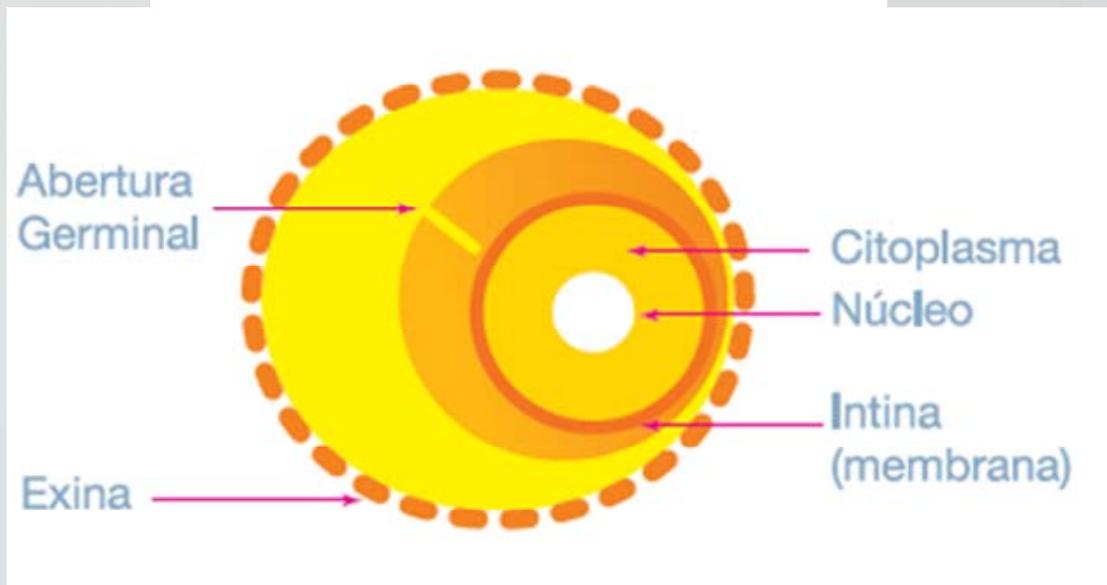
Poro por el que se expulsa el contenido del polen en el ovario durante la fecundación



Exina

- Cubierta más externa que protege el contenido del grano de polen
- Muy resistente debido a la elevada exposición al medio
- Contiene los alérgenos responsables de las alergias al polen

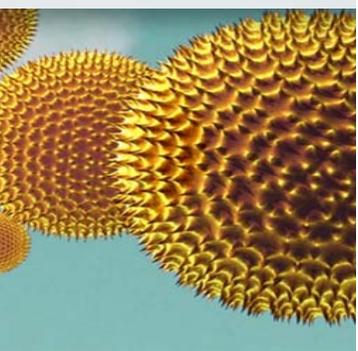
Estructura anatómica de los granos de polen



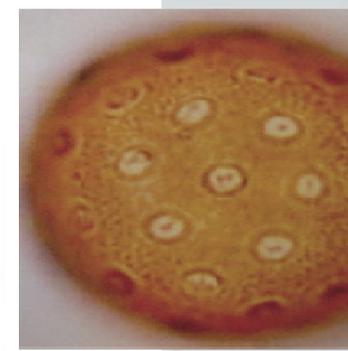
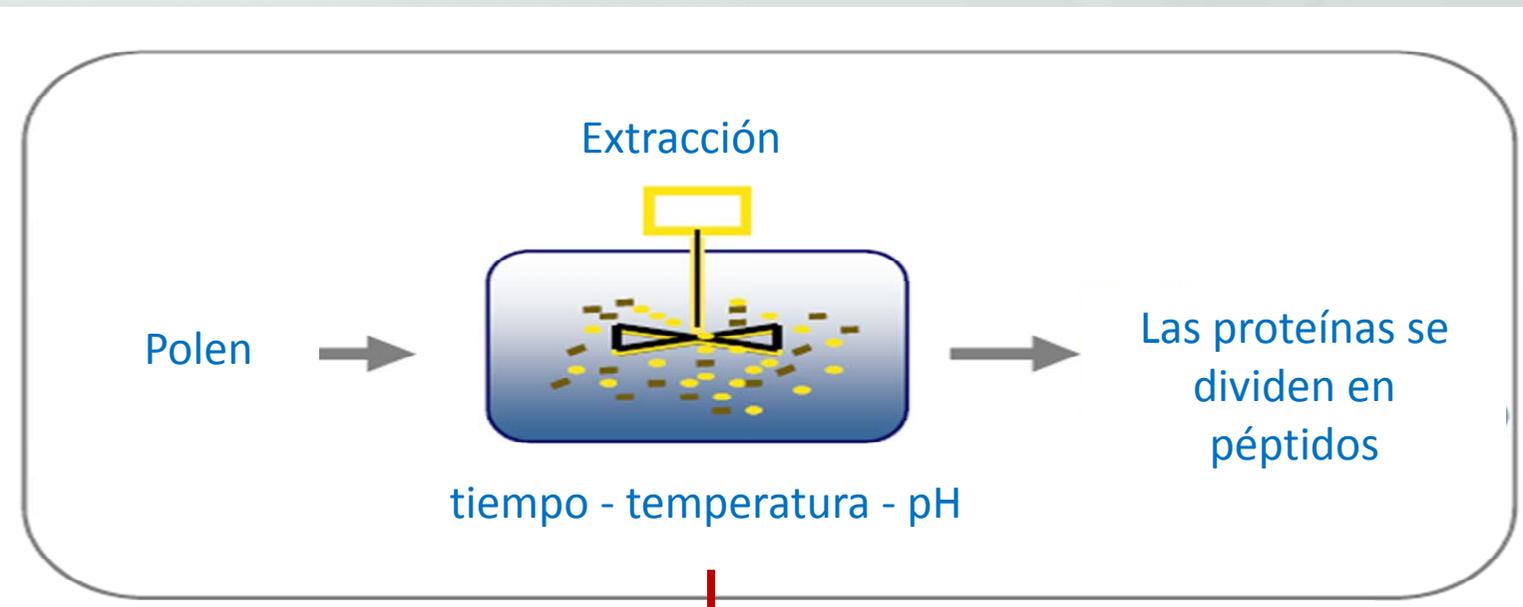
1

Recolección manual o automática en el momento adecuado

Secado, tamización y eliminación de exina



Con exina

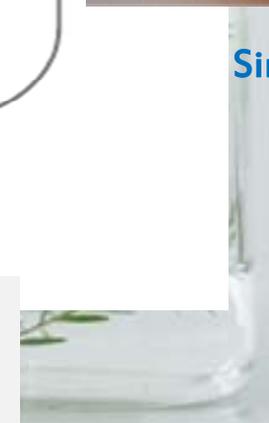


Sin exina

1 kg de flores



5 g de extracto



Control exhaustivo del producto final

Garantía del mismo contenido en componentes activos en todos los lotes

- 1 Identificación macro y microscópica
- 2 Test de pureza: microbiológica, pesticidas, metales pesados, etc.
- 3 Test físico: peso y volumen
- 4 Test químico: humedad y cenizas
- 5 Potencial alergénico
- 6 Estandarización en aminoácidos presentes en cada extracto (66g/kg en PI82 y 53 g/kg en GCFem)



¿Qué características tiene?



No contiene isoflavonas en cantidades clínicamente significativas

TABLE 1. Concentration of common isoflavonoid phytoestrogens in the pollen extracts PI 82 and GC FEM

Extract and batch	Isoflavonoid concentration in the extracts, ng/mg extract					
	Daidzin	Genistin	Daidzein	Genistein	Formononetin	Biochanin A
PI 82						
570005101	94	9	22	nd	nd	nd
570008101	79	15	nd	nd	nd	nd
570009101	48	9	nd	nd	nd	nd
GC FEM						
578907103	59	nd	14	nd	nd	nd
578908101	50	13	11	nd	nd	nd
578909101	28	nd	10	nd	nd	nd

nd, not detected.

Mediante HPLC no se detectan genisteína, formononetina ni biochanina A; sólo trazas de daidzeína, daidzina y genistina

1 tableta → 160 mg ext^o → 16µg IF

Dosis de tratamiento con IF → 40-110 mg/día

Hellström AC, Muntzing J. The pollen extract Femal-a nonestrogenic alternative to hormone therapy in women with menopausal symptoms. *Menopause*. 2012;19(7):825-829

Alternativa no estrogénica a la

No aumenta hormonas sexuales en sangre

54 Mujeres con síntomas menopáusicos (Escala Visual Análoga)

N=26: 2 Comprimidos ext^o polen/día

N=28: 2 Comprimidos Placebo/día

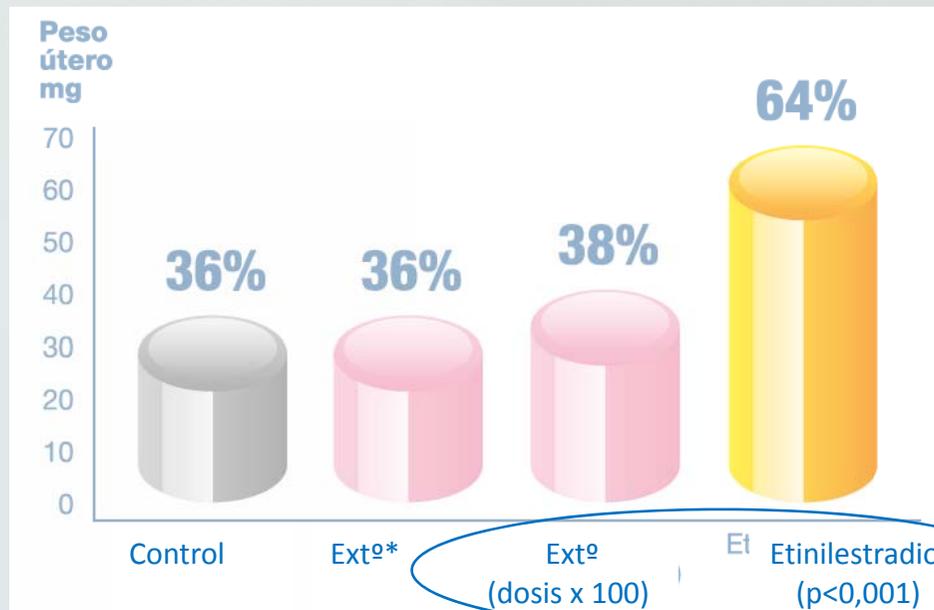
Aleatorizado – Doble ciego – Tratamiento de 3 meses

	Placebo (n = 32)	Active treatment (n = 32)	p Value (Mann-Whitney)
FSH (U/l)	74.8 ± 33.2	64.2 ± 46.5	0.286
SHBG (nmol/l)	53.7 ± 20.2	55.7 ± 15.0	0.518
Estradiol (nmol/l)	0.095 ± 0.13	0.155 ± 0.19	0.585
Total testosterone (nmol/l)	0.690 ± 0.34	0.710 ± 0.29	0.708

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



No tiene efecto uterotrónico

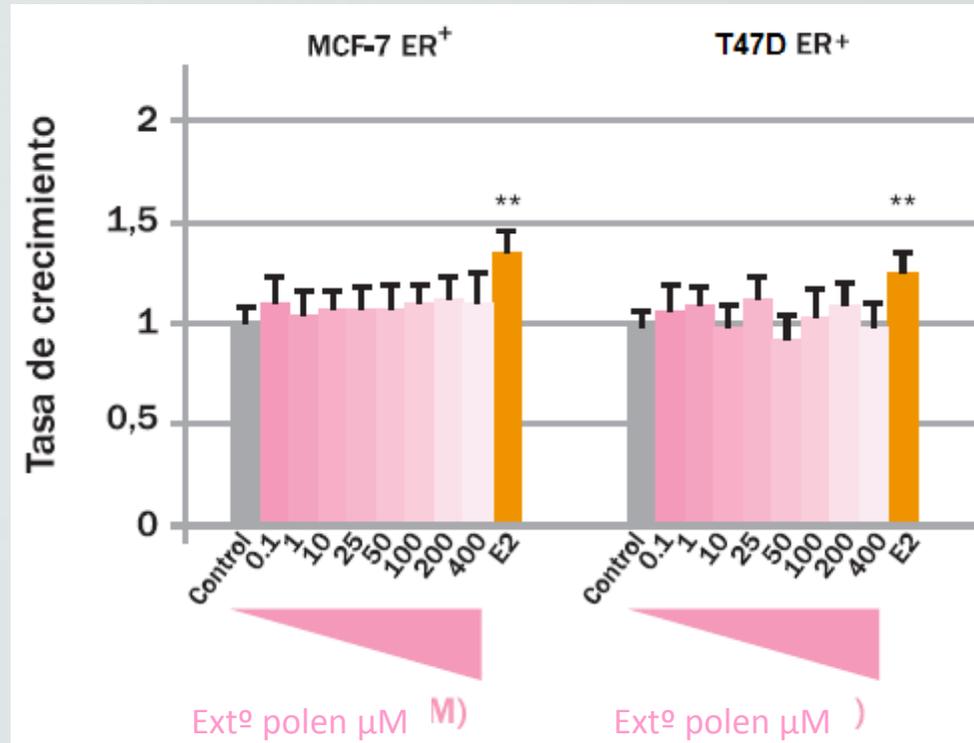


*Equivalente a la dosis diaria de Extº para una mujer de 60 kg de peso corporal

No aumenta el tamaño del útero, incluso a dosis 100 veces más elevadas que las terapéuticas

No estrogénico

Células ER+



$p < 0,001$

Extº pólenes
(Hasta 50 veces la
dosis diaria recomendada)

Adaptado de Seeger et al (2017)

Seeger H . Membrane-initiated effects of Serelys® on proliferation and apoptosis of human breast cancer cells” Gynecological Endocrinology 2017; 24:2499-2507.

Evidencia clínica

logía: 2 comp/día

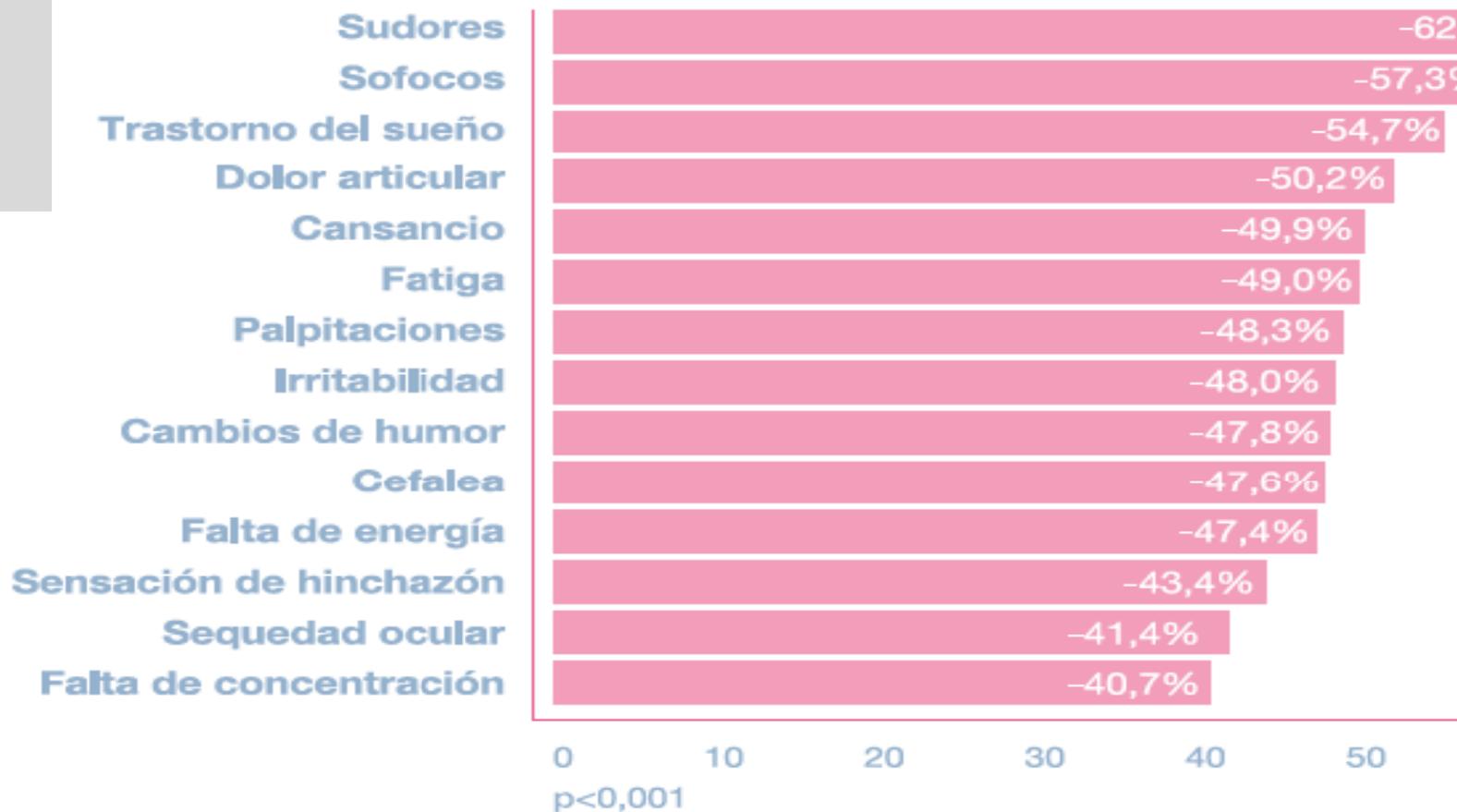
po: 3 meses

: 43-58 años

19 de los 24 síntomas

↓ > 40%

Disminución sintomatología



ura H., Gruber P. Perimenopausal symptoms such as hot flushes and mood swings
reduced by a standardised pollen and pistil extracts.
Phytotherapy Research 2002; 5 (Suppl 1): 85



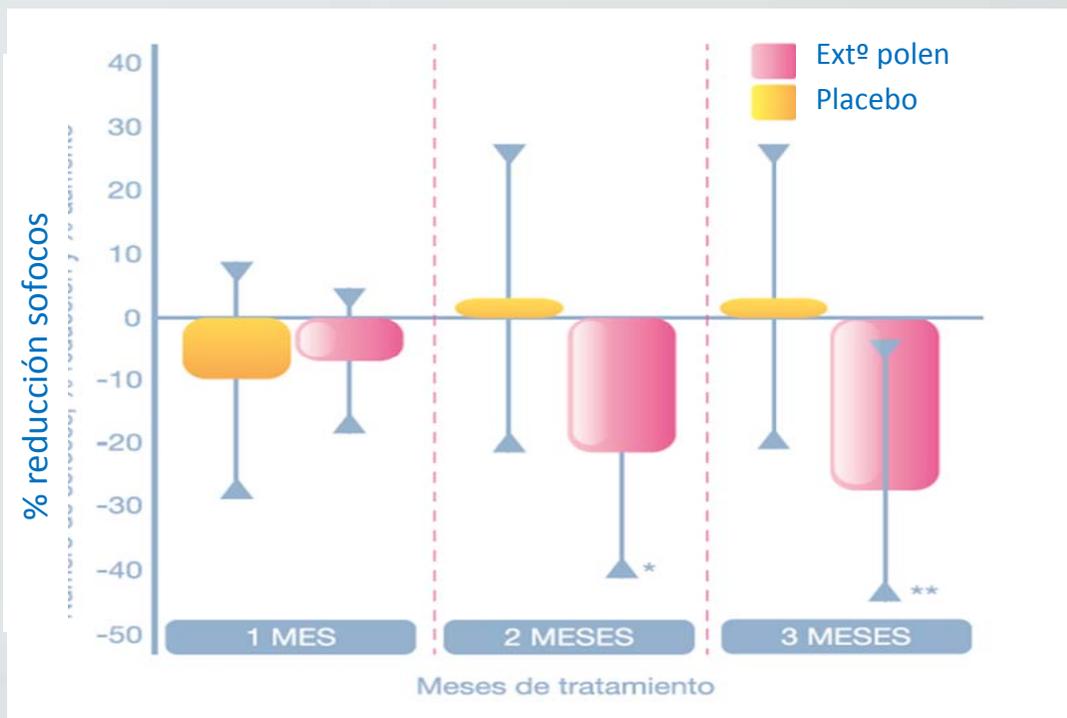
Evidencia clínica

54 Mujeres con síntomas menopáusicos (Escala Visual Análoga)

N=26: 2 Comprimidos ext^o/día

N=28: 2 Comprimidos Placebo/día

Aleatorizado – Doble ciego – Tratamiento de 3 meses



Reducción de sofocos y mejora la calidad de vida (Escala MRS)

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.

Evidencia clínica

374 Mujeres con síntomas menopáusicos (Escala Visual Análoga)

2 Comprimidos ext^o polen/día

Estudio Abierto – resultados a las 12 semanas

% cambio de intensidad de la sintomatología menopáusica

Intensidad de sofocos

-64%

p=0,0003

Frecuencia de sudoración nocturna

-66%

p<0,0001

p=0,0009

+48%

Calidad de vida

p<0,0001

+47%

Calidad de sueño

Fatiga

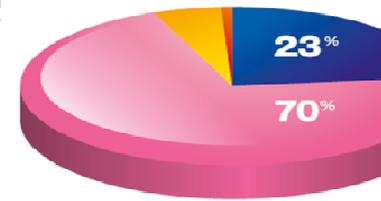
-51%

p<0,0001

Irritabilidad

-54%

p<0,0001



- Muy efectivo
- Bastante efectivo
- Poco efectivo
- Inefectivo

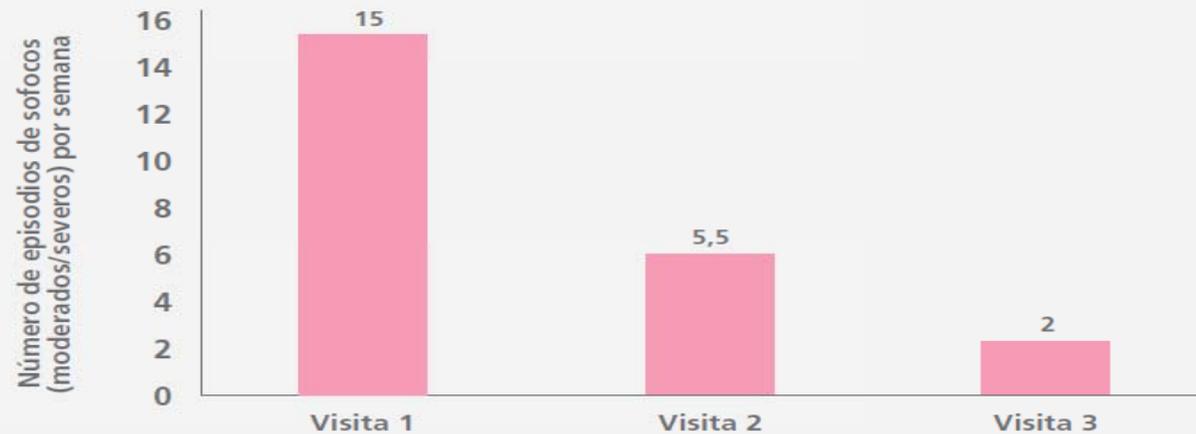
Significativa de la SVM
Aumento calidad de vida y sueño

Aceptabilidad itiva (93%)
Tolerancia excelente (98,3%)

Evidencia clínica

50 Mujeres con mas de 35 episodios de sofocos moderados/severos en 7 semanas

Estudio observacional – Resultados al 1r y 3r mes



p -valor = 0,002 entre 1ª y 2ª visita

p -valor = 0,001 entre 1ª y 3ª visita

Escala MRS :

✓ mejora significativa de todos los parámetros (molestias articulares y musculares)

Questionario FSFI:

✓ Se observa mejora de los síntomas a nivel global a los 3 meses de tratamiento.

✓ Destaca mejora en excitación y lubricación

Reducción significativa de los sofocos y mejora de calidad de vida/sexual

Evidencia clínica

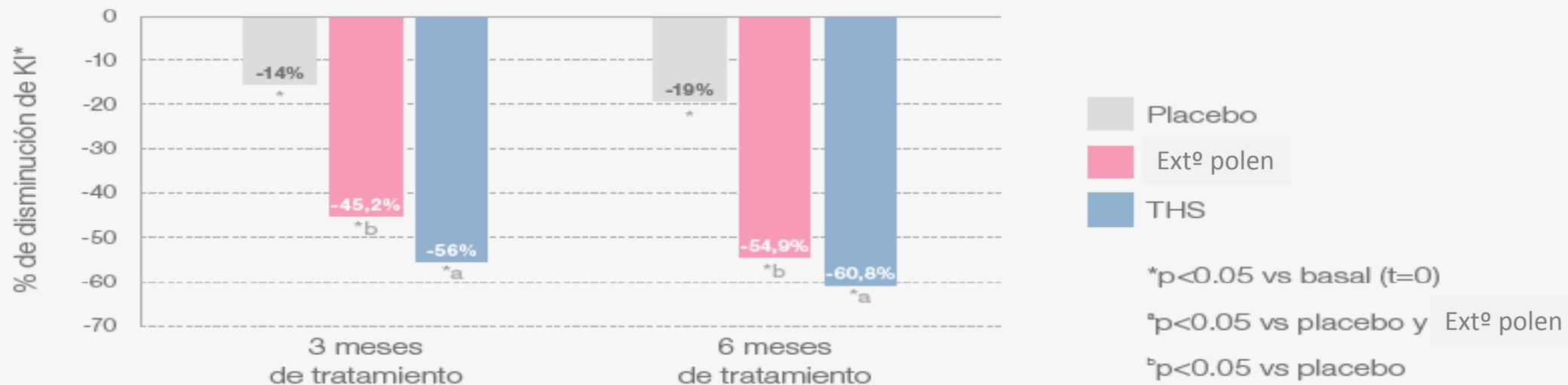
47 Mujeres con síntomas menopáusicos (Escala Visual Análoga)

N=16: Extº polen

N=16: 1mg Estradiol/2mg Drospirenona

N=15: Placebo

Aleatorizado – Controlado con placebo -- Tratamiento de 6 meses



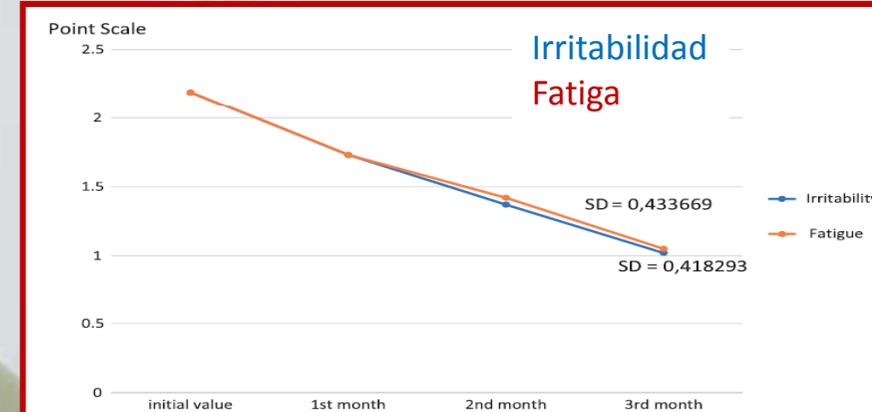
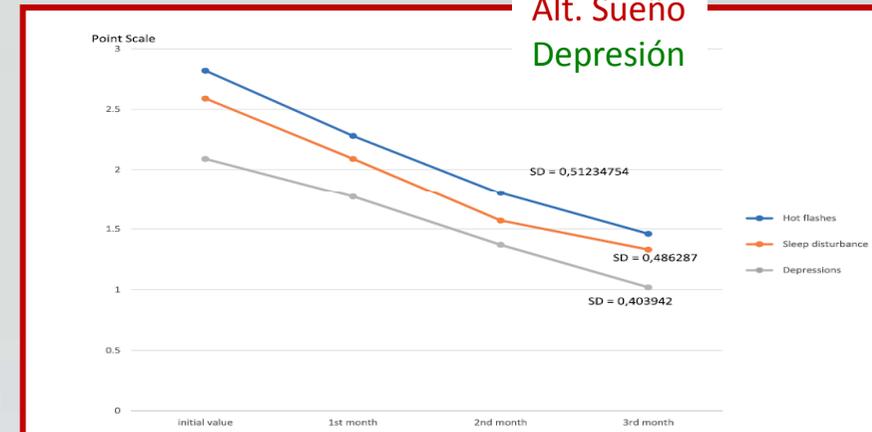
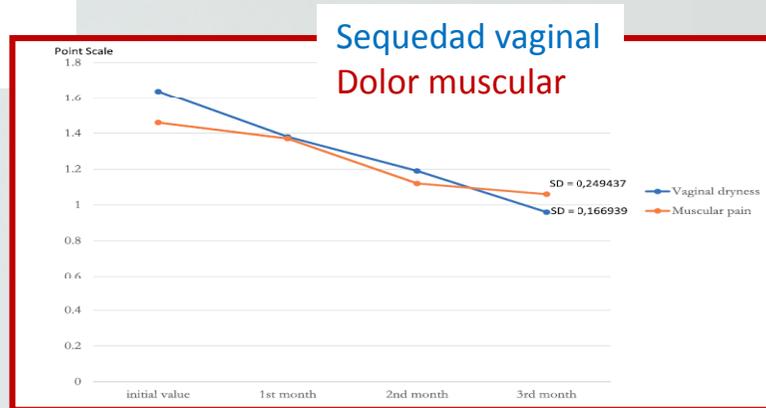
Alternativa de la THS oral para los síntomas vasomotores

Prospective observational study to evaluate the efficacy and safety of the pollen extract Séréllys® in the management of women with menopausal symptoms

Tomas Fait, Manuela Sailer & Pedro-Antonio Regidor

Evidencia clínica

Sofocos
Alt. Sueño
Depresión



104 Mujeres con síntomas menopáusicos
(Escala Visual Análoga)

Reducción significativa
de los sofocos y
de otra sintomatología asociada

Table 1. Development of the scores of all investigated symptoms.

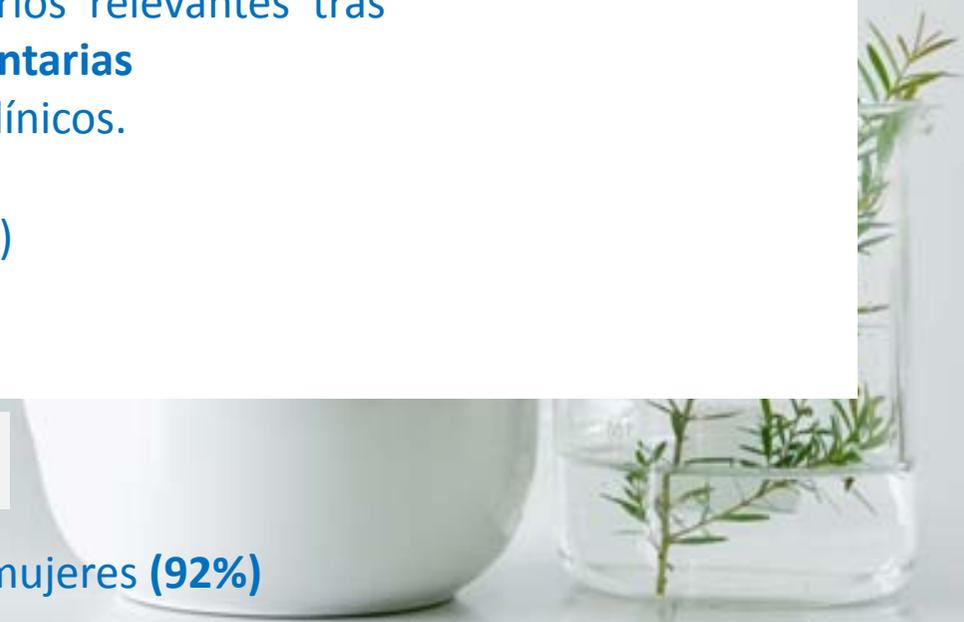
Observed symptom	Before therapy	1 st month	2 nd month	3 rd month	Overall improvement	Improvement in %	p value
Hot flashes	2.82	2.28	1.8	1.46	1.37	48.5	7.21E-11
Sleep disturbance	2.59	2.09	1.57	1.33	1.3	50.1	1.88E-07
Depression	2.09	1.77	1.37	1.02	1.07	51.2	3.55E-07
Irritability	2.19	1.73	1.42	1.05	1.14	47.9	7.46E-08
Fatigue	2.09	1.73	1.39	1.09	1.0	47.9	3.56E-07
Vaginal dryness	1.64	1.38	1.19	0.96	0.65	39.6	1.73E-20
Muscles and joint pain	1.46	1.37	1.12	1.06	0.4	27.4	1.76E-20

En cuanto a seguridad...

- 1** No se observan cambios en: retención de líquidos, peso, patrón de sangrado, palpitaciones.
- 2** No se observan cambios en hormonas sexuales en sangre (FSH, estrógenos, testosterona, SHBG), ni en parámetros hepáticos, hematológicos o renales
- 3** No se han registrado efectos secundarios relevantes tras **21 años en el mercado, ni en las voluntarias** que han participado en los estudios clínicos.
- 4** No efecto mutagénico (Test de Ames)

Adherencia al tratamiento

Buen cumplimiento por parte de las mujeres **(92%)**



España

Datos de seguridad del ext^o citoplasmático de polen

2018-2020

Ventas ~~415.000~~ 415.000 envases

Reacciones adversas comunicadas

✓	Hipersensibilidad	2
✓	Irritación garganta	2
✓	Fatiga	1
✓	Manchado vaginal	1
✓	Estreñimiento	1
✓	Nauseas/vómitos	1
✓	Diarrea	2



Otras características de interés...

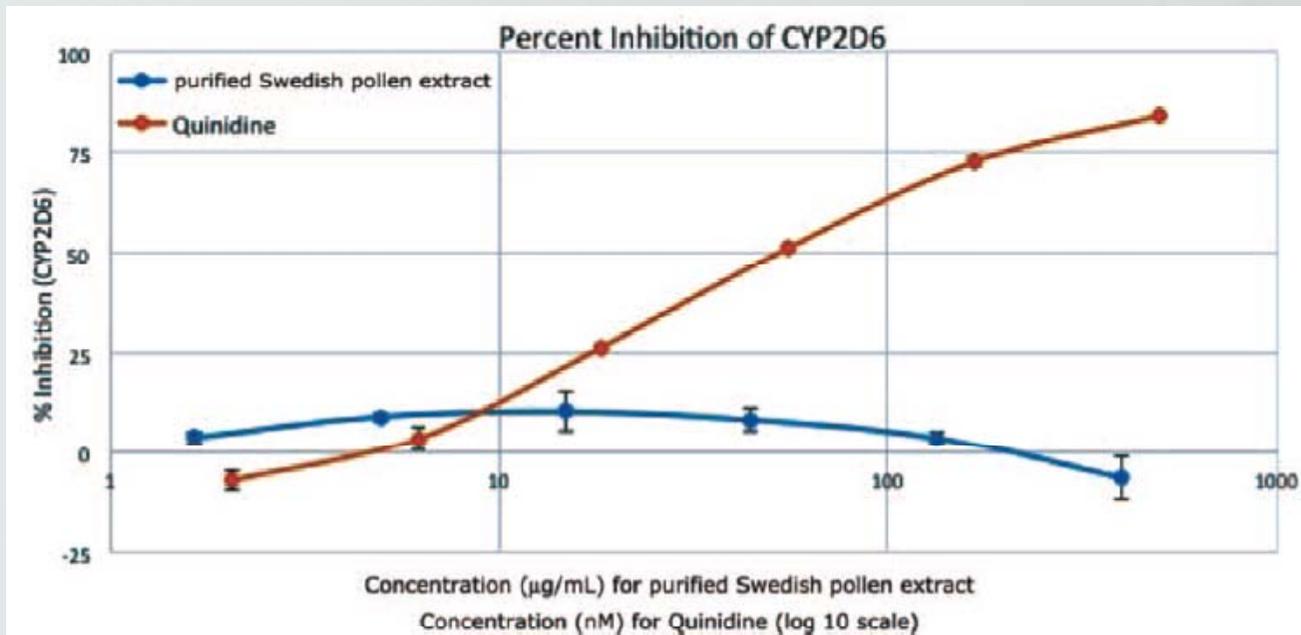
	PI-82+GC Fem	Polen de abejas
Absorción*	100%	3%
Alérgenos	no	sí
Estandarización	sí	no

Franchi GG, Franchi G, Corti P, Pompella A.
Microspectrophotometric evaluation of digestibility
of pollen grains. *Plant Foods Human Nutr*
1997 ;50: 115-126



Además...

No influye en el metabolismo del tamoxifeno



No interacción con el citocromo CYP2D6

Compatible en mujeres tratadas con Tamoxifeno con sintomatología vasomotora

Goldstein, SR., Espié, M., & Druckmann R. (2015). Does purified Swedish pollen extract, a nonhormonal treatment for vasomotor symptoms, inhibit the CYP2D6 enzyme system? *Menopause*, 22(11).



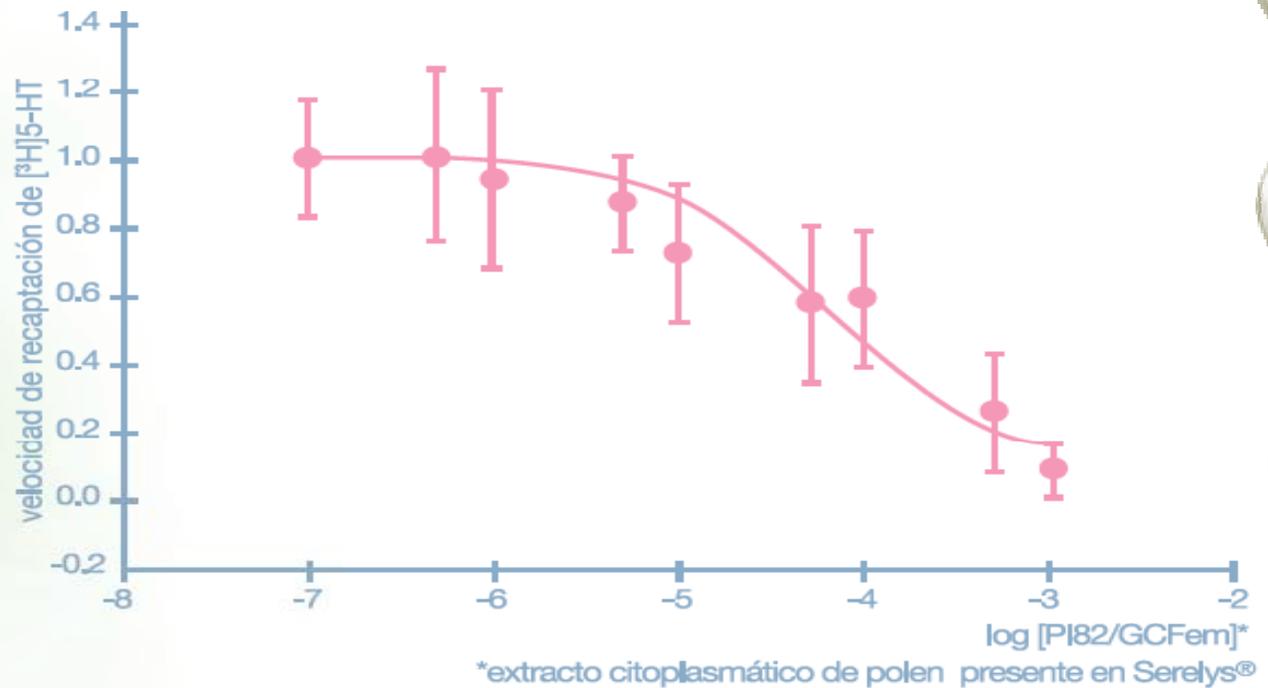
¿Cómo lo hace?



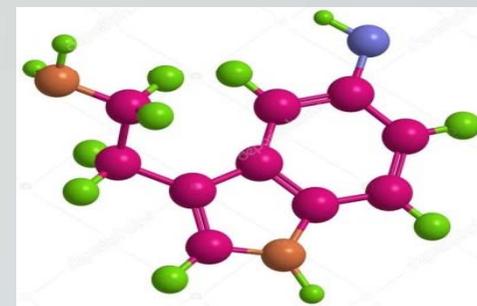
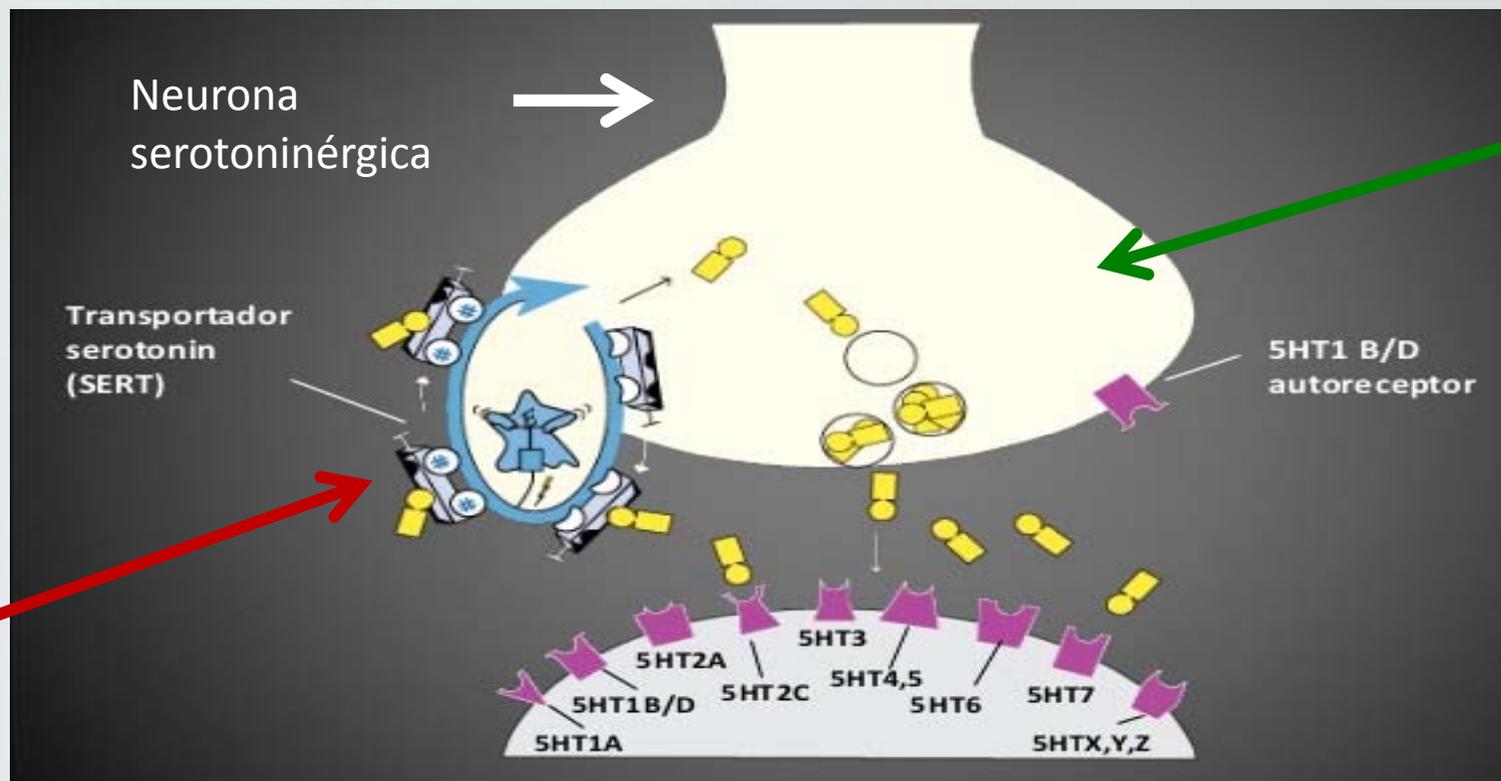
Pólenes y 5HT

La velocidad de recaptación de [³H]5-HT (serotonina tritiada) disminuye a medida que aumenta la concentración del extracto citoplasmático de polen

Inhibe la recaptación de [³H] 5-HT (serotonina tritiada) en sinaptosomas de rata



Pólenes y 5HT



Activación
Inhibición

Two green arrows point to the text 'Activación' and 'Inhibición', and a red arrow points to the text 'Inhibición'.

↑ de 5HT en el espacio sináptico

A red arrow points down from the diagram to this text box.

↑ actividad serotoninérgica

A red arrow points from the diagram to this text box.

¿Y algún otro mecanismo?

↓ niveles de estradiol
(menopausia)

↓ expresión de receptores
dopaminérgicos



Extractos citoplasmáticos de polen

↑ expresión receptores
dopaminérgicos



Beneficios esperados

IT, implicada
entre otras funciones en...

- 
- ✓ Depresión
 - ✓ Ansiedad
 - ✓ Termorregulación
 - ✓ Estado de ánimo
 - ✓ Sueño

Dopamina,
implicada entre otras
funciones en...

- 
- ✓ Motivación
 - ✓ Placer
 - ✓ Estado de ánimo
 - ✓ Cognición y memoria
 - ✓ Aprendizaje
 - ✓ Modulación endocrina
 - ✓ Control motricidad fina

**En consecuencia,
se puede concluir que...**



Ext^o citoplasmático de polen

PI82 120 mg
GCFem 40 mg



Componentes
activos

Alivio de los sofocos
y otros síntomas de la
menopausia



Indicación

Alternativa no estrogénica en mujeres con síntomas menopáusicos

Posología



2 comp/día/3 meses
Cont: 1-2/día

Mecanismo
de acción



Serotoninérgico
Dopaminérgico





- Lúpulo
- Salvia
- Hipérico

8PN

Interacción sobre receptores α y β estrogénicos
ECA positivos
Actuación sobre epitelio vaginal



Apigenina, naringenina
Interacción sobre receptores
 α y β estrogénicos
ECA positivos

Hipericina, hiperforina, amentoflavona
Actuación sobre neurotransmisores
 \uparrow 5HT
Interacción receptores dopaminérgicos
Interacción receptores μ
ECA positivos
Sintomatología menopausica disfórica





Muchas gracias por su atención

