



CIENCIA Y SALUD NATURAL

PARA LA MUJER

Revista científica especializada

VOLUMEN 1 - NÚMERO 1 - 2026

EDITORIAL

Presentación del Documento de Consenso AEEM: productos naturales en alteraciones de piel, mucosas y faneras en la mujer madura.

ARTICULOS

Vitamina D en Ginecología y Obstetricia. Documento de revisión

Sinergia de Cimicifuga racemosa y Lúpulo. Mecanismos de acción complementarios, evidencia clínica y aplicación en la menopausia

Abordaje no hormonal de los síntomas vasomotores, la ansiedad y las alteraciones del sueño durante la transición a la menopausia

Mindfulness y menopausia: ciencia, bienestar y transformación consciente

Dieta mediterránea en menopausia: una estrategia nutricional integral en salud femenina

Empleo de productos naturales para los trastornos del sueño durante la menopausia

Eje incretínico, menopausia y productos naturales

INDUSTRIA INFORMA

CASO CLINICO

Manejo integrativo no hormonal de la sintomatología menopáusica en una paciente tratada con tamoxifeno tras cáncer de mama hormonosensible

ENTREVISTA AL DR. CAMIL CASTELO-BRANCO

Los productos naturales en la menopausia han pasado de la medicina popular a la evidencia científica

ALIMENTO ANCESTRAL – LA GRANADA.



CIENCIA Y SALUD NATURAL

PARA LA MUJER

Revista científica especializada

DIRECTOR

Losa Domínguez J.F (Barcelona)

DIRECTOR CIENTÍFICO

Palacios Gil-Antuñano, S (Madrid)

EDITORES

Castelo-Branco C. Barcelona España
Navarro Moll C. Granada, España
Alonso J Buenos Aires, Argentina
Campos A (Puebla, Mexico. Presidente de Fitoterapia Mexico)
Tavares JC (Amapá, Brazil. Catedrático)

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Gonzalez, S. Madrid, España
Orozco, R. Málaga, España

COMITE CIENTÍFICO

Alonso MJ (farmaceutica) Barcelona, España
Crisol M (Farmacéutica) Almeria, España
Gonzalez L (Ginecóloga) Vigo, España
Cachaleiro MJ (Farmaceutica) La Coruña, España
Jurado AR (Medicina familia) Marbella, España
Bachiller I (Medicina de familia) Oviedo, España
Leinado F (Medico nutricionista) Buenos Aires , Argentina
Losa Puig H (Ginecóloga) Vigo, España
Peralta Rizo A (Farmacéutica) Sevilla) España
Herrera A (Ginecóloga) Almeria, España.
Sanchez Prieto M (Ginecólogo) Barcelona, España.
Mendoza Huertas L (Medicina familia) Granada, España
Rijo P (Universidad) Lusofona.
Barrera MC (Médico) Bogotá, Colombia.
Gonzalez Rodriguez L (Farmacéutica) Valencia, España.
Henriquez A (Ginecóloga) Madrid.



SUMARIO

VOLUMEN 1 - NÚMERO 1 - 2026

EDITORIAL	4
Presentación del Documento de Consenso AEEM: productos naturales en alteraciones de piel, mucosas y faneras en la mujer madura.....	6
ARTICULOS	
Vitamina D en Ginecología y Obstetricia. Documento de revisión	8
Sinergia de Cimicifuga racemosa y Lúpulo. Mecanismos de acción complementarios, evidencia clínica y aplicación en la menopausia	14
Abordaje no hormonal de los síntomas vasomotores, la ansiedad y las alteraciones del sueño durante la transición a la menopausia	21
Mindfulness y menopausia: ciencia, bienestar y transformación consciente	26
Dieta mediterránea en menopausia: una estrategia nutricional integral en salud femenina	28
Empleo de productos naturales para los trastornos del sueño durante la menopausia	33
Eje incretínico, menopausia y productos naturales	48
INDUSTRIA INFORMA	56
CASO CLINICO	
Manejo integrativo no hormonal de la sintomatología menopáusica en una paciente tratada con tamoxifeno tras cáncer de mama hormonosensible	64
ENTREVISTA AL DR. CAMIL CASTELO-BRANCO	
Los productos naturales en la menopausia han pasado de la medicina popular a la evidencia científica	71
ALIMENTO ANCESTRAL – LA GRANADA	73



EDITORIAL DE LOS EDITORES

Ciencia, evidencia y sentido crítico en la salud natural de la mujer

Como directores fundadores de esta revista científica, nace hoy una plataforma con una vocación clara: integrar el conocimiento biomédico riguroso con el uso racional, crítico y basado en evidencia de productos naturales en la salud de la mujer. Nuestro objetivo no es sustituir la medicina convencional ni idealizar lo “natural”, sino analizarlo con el mismo nivel de exigencia científica, metodológica y clínica que cualquier intervención terapéutica.

La mujer contemporánea y muy especialmente la mujer en transición menopáusica demanda respuestas eficaces, seguras y personalizadas. Frente a la sobreabundancia de información no contrastada, esta revista pretende ser un espacio editorial independiente, dirigido a ginecólogos, médicos de familia, farmacéuticos y profesionales sanitarios, donde se priorice la evidencia científica, la fisiopatología y la experiencia clínica bien documentada.

Ponemos el foco en fitoterapia estandarizada, nutracéuticos, dietética, microbiota, endocrinología femenina y medicina integrativa, siempre desde una medicina crítica, alejada tanto del dogmatismo farmacológico como del naturalismo acrítico.

Tratamientos naturales en la menopausia: qué sabemos y qué podemos recomendar

La menopausia no es una enfermedad, pero sí una etapa de reajuste neuroendocrino, metabólico y tisular, donde determinados abordajes naturales pueden aportar beneficio clínico, especialmente en mujeres que no desean o no pueden recibir terapia hormonal.

1. Trastornos vasomotores (sofocos y sudoración nocturna)

Los sofocos se originan en una disrupción del centro termorregulador hipotalámico mediada por el descenso estrogénico y la hiperactividad noradrenérgica.

Entre las opciones naturales con mayor respaldo destacan:

- Isoflavonas de soja (especialmente genisteína ≥ 15 mg/día), con efecto estrogénico débil y selectivo.
- Extractos de Cimicífuga racemosa estandarizados, con acción central no estrogénica, útiles en sofocos moderados.
- Lúpulo (8-pregnilnaringenina) con acción agonista parcial sobre receptores estrogénicos α y β , con evidencia además sobre trastornos del sueño.
- Extracto de polen citoplasmático, con acción central serotoninérgica sin efecto estrogénico.
- Omega-3 (DHA/EPA), que pueden modular la respuesta inflamatoria y mejorar la estabilidad neurovegetativa.

Lo más relevante está en la selección del extracto, la dosis y el perfil de la paciente, evitando generalizaciones.

2. Alteraciones del sueño y sintomatología neuropsicológica

El insomnio, la ansiedad y la labilidad emocional son frecuentes en esta etapa. Aquí, los abordajes naturales bien utilizados pueden ser especialmente útiles:

- Melatonina (0,5–2 mg), eficaz en conciliación y calidad del sueño.
- Lúpulo, Cimicífuga. Polen citoplasmático.
- Magnesio (bisglicinato o treonato), con efecto neuromodulador.
- Adaptógenos como Rhodiola rosea o Withania somnifera, con evidencia en estrés y fatiga.



- Probióticos específicos, dada la creciente evidencia del eje intestino–cerebro–estrógeno.
- Mindfulness/MBSR, como intervención no farmacológica de regulación emocional, con utilidad en estrés percibido, ansiedad, sueño y afrontamiento de los síntomas menopáusicos. No sustituye al tratamiento médico, pero puede mejorar la relación de la mujer con el síntoma y favorecer autocuidado consciente.

3. Salud genitourinaria e hidratación vaginal

La atrofia vulvovaginal y la sequedad vaginal se presentan por el déficit estrogénico local, con pérdida de colágeno, vascularización y microbiota protectora.

Opciones naturales con utilidad clínica:

- Ácido hialurónico vaginal (alto y bajo peso molecular), con eficacia demostrada en hidratación y elasticidad.
- Probióticos vaginales u orales con *Lactobacillus* específicos.
- Aceites ricos en omega-7 (palmitoleico) y vitamina E, por vía oral o tópica, vitamina D. Aceites ionizados.
- Fitocomplejos con isoflavonas aglicadas o extractos de granada, con acción antioxidante y trófica leve.

En la mayoría de casos, estos tratamientos permiten retrasar o complementar la terapia hormonal local.

4. Cuidado del cabello y la piel en la menopausia

El descenso estrogénico impacta directamente en el folículo piloso, el colágeno dérmico y la microcirculación:

- Biotina, zinc y silicio orgánico, con respaldo en salud capilar.
- Omega-3 y omega-6 equilibrados, fundamentales para la estructura del tallo piloso.
- Extractos antioxidantes (granada, té verde, hidroxitirosol) que combaten el estrés oxidativo cutáneo.
- Proteínas y aminoácidos azufrados, frecuentemente deficitarios en esta etapa.
- Inhibidores de la enzima 5 α -reductasa (*serenoa repens*, *pygeum africanum*)

El enfoque debe ser sistémico y sostenido, no cosmético aislado.

5. Metabolismo, microbiota y eje incretínico

El eje incretínico GLP-1 y GIP conecta intestino, microbiota, saciedad, metabolismo posprandial, sensibilidad a la insulina y adiposidad visceral, aspectos especialmente relevantes en la transición menopáusica. Su interés no debe reducirse al peso: forma parte de una lectura más amplia del riesgo cardiometabólico femenino.

Desde los productos naturales, la estrategia más razonable es modular fisiológicamente este ecosistema mediante patrón mediterráneo, fibra fermentable, prebióticos, polifenoles y probióticos cepa-específicos cuando exista indicación. Deben presentarse como coadyuvantes de dieta, ejercicio de fuerza, sueño y control metabólico, nunca como equivalentes naturales de los agonistas farmacológicos de GLP-1/GIP.

Conclusión

La menopausia a día de hoy exige conocimiento, criterio y personalización. Los tratamientos naturales pueden y deben formar parte del arsenal terapéutico del ginecólogo actual, siempre que se utilicen con evidencia, dosis adecuadas y objetivos clínicos claros, integrando también la dimensión emocional, el sueño, la microbiota y el riesgo cardiometabólico.

Esta revista nace para ordenar el conocimiento, separar la evidencia del marketing y reforzar el papel del profesional sanitario formado. Porque la medicina natural, para ser medicina, debe ser ciencia.



Presentación del Documento de Consenso AEEM: productos naturales en alteraciones de piel, mucosas y faneras en la mujer madura

Presentation of the AEEM Consensus Document: natural products for skin, mucous membrane and hair follicles disorders in mature women

Alonso MJ, Alue J, Bachiller I, Beltran E, Crisol M, Cornellana MJ, Gonzalez, L, Losa F, Mendoza L, Navarro C, Ortega T

Grupo de Interés en Productos Naturales AEEM.

La menopausia es una etapa biológica de transición donde la pérdida de la función ovárica se expresa de forma visible en tejidos altamente dependientes del entorno hormonal, como la piel, las mucosas y las faneras. El descenso sostenido de los estrógenos modifica la estructura, la función barrera, la vascularización, la microbiota y la capacidad reparadora de estos tejidos, generando síntomas que afectan de manera directa al bienestar físico, sexual, emocional y social de la mujer madura (1).

Se presentó el documento de consenso de la AEEM Productos naturales en alteraciones de piel, mucosa y faneras en la mujer madura, una obra concebida como herramienta de referencia para profesionales sanitarios y mujeres en etapa climatérica. Su objetivo principal es ofrecer información actualizada, práctica y basada en la evidencia sobre el papel de los productos naturales en la prevención y el tratamiento coadyuvante de las alteraciones dermatológicas, mucosas y de faneras propias de la menopausia (1).

La piel, como órgano endocrino, inmunológico y sensorial, sufre durante el climaterio una disminución progresiva de colágeno, elastina, glicosaminoglicanos y sebo. Estos cambios favorecen xerosis, prurito, pérdida de elasticidad, flacidez, hipersensibilidad, alteraciones pigmentarias y retraso de la cicatrización. A su vez, la reducción de la vascularización y el incremento del estrés oxidativo condicionan una menor capacidad reparadora, especialmente relevante en mujeres sometidas a tratamientos dermoestéticos o regenerativos (1).

Las mucosas también experimentan cambios relevantes. En la mucosa vulvovaginal, el hipoestrogenismo reduce el glucógeno epitelial, disminuye la presencia de lactobacilos, eleva el pH y favorece la disbiosis. El resultado clínico es

el síndrome genitourinario de la menopausia, caracterizado por sequedad, fragilidad, dispareunia, prurito, infecciones recurrentes y deterioro de la función sexual. En la mucosa oral pueden aparecer hiposalivación, disbiosis, candidiasis, caries, disgeusia, síndrome de boca ardiente y liquen plano oral, entidades que requieren un abordaje multidisciplinar (1).

Las faneras constituyen otro apartado importante del documento. El cabello y las uñas reflejan de forma muy sensible el estado hormonal, metabólico, inflamatorio y nutricional de la mujer. Durante el climaterio son frecuentes el acortamiento de la fase anágena, el efluvio telógeno, la alopecia de patrón femenino, el hirsutismo facial y la fragilidad ungueal. En las uñas se observan con frecuencia onicorrexis, onicosquicia, pérdida de brillo y menor velocidad de crecimiento, fenómenos vinculados a la disminución de lípidos, hidratación y soporte de la matriz ungueal (1).

Uno de los valores principales del consenso es que no plantea los productos naturales como alternativa excluyente a los tratamientos médicos convencionales, sino como herramientas complementarias dentro de una estrategia clínica integrativa. Esta distinción es esencial. Los productos naturales pueden mejorar el terreno biológico, reforzar la función barrera, modular el estrés oxidativo, favorecer la hidratación, reducir la inflamación y optimizar la respuesta regenerativa, pero no deben sustituir tratamientos necesarios en patologías inflamatorias, infecciosas, autoinmunes o neoplásicas (1).

En la piel madura, el documento revisa el papel de la nutricosmética y de los cosmeceúticos naturales. Entre los nutrientes esenciales se destacan vitaminas A, C, D, E y del grupo B, junto con zinc, selenio, cobre, silicio y magnesio. En el grupo de nutrientes estructurales adquieren especial



relevancia el colágeno hidrolizado, los péptidos de colágeno, el ácido hialurónico, la N-acetilglucosamina y los ácidos grasos omega-3, omega-6 y omega-7. Estos compuestos pueden contribuir a mejorar hidratación, elasticidad, función barrera y calidad dérmica, especialmente cuando se integran con fotoprotección, dieta adecuada y cuidado tópico personalizado (1).

Los antioxidantes ocupan un lugar destacado en la prevención del fotoenvejecimiento y del daño inducido por el exposoma. Carotenoides, licopeno, luteína, astaxantina, coenzima Q10, polifenoles de granada, té verde, uva, cacao y extractos como *Polypodium leucotomos* se consideran de interés por su capacidad para modular especies reactivas de oxígeno, vías inflamatorias y degradación de matriz extracelular. No obstante, el consenso insiste en la necesidad de seleccionar dosis seguras, evitar duplicidades y respetar los límites establecidos para complementos alimenticios (1).

En la sequedad y atrofia vulvovaginal, el ácido hialurónico aparece como uno de los productos naturales con mayor utilidad clínica. Su capacidad higroscópica y su papel en la matriz extracelular justifican su empleo como hidratante, reparador y coadyuvante en mujeres con síntomas de atrofia, especialmente en aquellas que no desean o no pueden utilizar estrógenos locales. También se revisan preparados con isoflavonas en forma de agliconas, *Pueraria mirifica*, regaliz, hinojo, fenogreco, ortiga y vitamina D, aunque con distintos niveles de evidencia y necesidad de mayor investigación clínica (1).

En vulvovaginitis infecciosas, el documento subraya el papel de la microbiota. Los probióticos, especialmente lactobacilos con capacidad de colonización, producción de ácido láctico y restauración del pH, siendo útiles como coadyuvantes del tratamiento antibiótico o antifúngico y en la prevención de recurrencias. Se revisa también el interés de postbióticos, ácido glicirricínico, sincatequinas del té verde y *Coriolus versicolor* en determinados escenarios, especialmente relacionados con infecciones virales y VPH, siempre desde una perspectiva prudente y basada en la evidencia disponible (1).

En patología vulvar no infecciosa, como liquen escleroso y liquen plano, el consenso recuerda que el diagnóstico precoz y el tratamiento médico adecuado son imprescindibles. En estas entidades los productos naturales pueden tener un papel coadyuvante en el alivio sintomático, la hidratación, la reparación de barrera y el control del prurito, pero no sustituyen los tratamientos de primera línea ni el seguimiento especializado, especialmente por el riesgo de cicatrización, estenosis o transformación maligna en determinadas dermatosis vulvares (1).

El documento dedica también un apartado a situaciones especiales, como acné, rosácea, cicatrices, tatuajes, tratamientos regenerativos y afectación de piel, mucosas y faneras en pacientes oncológicas. En medicina regenerativa, los productos naturales pueden incorporarse antes, durante y después de procedimientos como láser, radiofrecuencia, ultrasonidos focalizados, PRP o mesoterapia, con el objetivo de optimizar la cicatrización, reducir inflamación, mejorar hidratación y favorecer la neocolagénesis. Entre los activos destacados se incluyen aloe vera, ácido hialurónico, centella asiática, caléndula, aceites ozonizados, omega-3/7, colágeno hidrolizado y antioxidantes polifenólicos (1).

La presentación del consenso puso de manifiesto una idea central: la menopausia no debe abordarse únicamente desde los síntomas vasomotores, el hueso o el riesgo cardiovascular. La salud cutánea, mucosa y de faneras forma parte de la calidad de vida y debe incorporarse de manera sistemática a la consulta. Preguntar por sequedad cutánea, prurito, caída capilar, fragilidad ungueal, molestias vulvovaginales, boca seca o alteraciones de cicatrización permite detectar problemas frecuentes, corregir déficits, derivar cuando sea necesario y ofrecer intervenciones seguras y personalizadas (1).

El consenso concluye con recomendaciones generales que refuerzan el valor del estilo de vida. Dieta mediterránea, aporte proteico suficiente, hidratación adecuada, ejercicio físico regular, sueño reparador, reducción del estrés, abandono del tabaco, limitación del alcohol y fotoprotección constante son intervenciones básicas, con impacto transversal sobre piel, mucosas, cabello, uñas y bienestar general. Los productos naturales alcanzan su mayor valor cuando se integran en este marco preventivo y no como medidas aisladas (1).

En definitiva, el documento de consenso AEEM representa una aportación necesaria, práctica y clínicamente útil. Ordena la evidencia disponible, diferencia claramente entre indicaciones consolidadas y áreas emergentes, y ofrece al profesional sanitario una guía para utilizar productos naturales con criterio, seguridad y sentido clínico.

Su mensaje final es claro: cuidar la piel, las mucosas y las faneras en la mujer madura no es un acto cosmético menor, sino una parte esencial del abordaje integral de la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Losa F, Navarro C, Alonso MJ, Andrés JJ, Beltrán E, Crisol M, González L, Herrera A. Productos naturales en alteraciones de piel, mucosa y faneras en la mujer madura. Documento de consenso AEEM. Primera edición 2026.



ARTÍCULO

Vitamina D en Ginecología y Obstetricia. Documento de revisión

Vitamin D in Gynecology and Obstetrics. Review document

Palacios S (1), Losa H (1)

1 *Director Clínicas Palacios (Madrid, Málaga, Ibiza, Almería)*

2 *Hospital Alvaro Cunqueiro. Vigo*

RESUMEN

La vitamina D desempeña funciones biológicas que exceden ampliamente el metabolismo óseo y mineral. Actualmente se reconoce como una prohormona con actividad inmunomoduladora, metabólica y musculoesquelética, implicada en múltiples procesos relacionados con la salud femenina. La identificación de receptores de vitamina D (VDR) en ovario, endometrio, placenta, vagina, vejiga y musculatura del suelo pélvico ha impulsado el interés por su posible participación en fertilidad, embarazo, menopausia y envejecimiento saludable.

La hipovitaminosis D continúa siendo altamente prevalente incluso en regiones con elevada exposición solar. Factores como obesidad, sedentarismo, envejecimiento, fotoprotección y alteraciones metabólicas contribuyen a esta elevada frecuencia.

La evidencia científica disponible respalda especialmente el papel de la vitamina D en salud osteomuscular, aunque estudios recientes sugieren potencial relevancia en síndrome poliendocrino-metabólico ovárico, infertilidad, endometriosis, miomatosis uterina, síndrome genitourinario de la menopausia y disfunción del suelo pélvico.

El presente documento revisa la evidencia clínica actual y propone recomendaciones prácticas adaptadas al contexto latinoamericano sobre prevención, diagnóstico y suplementación con vitamina D en ginecología y obstetricia.

Palabras clave: vitamina D, colecalciferol, menopausia, osteoporosis, embarazo, suelo pélvico.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D constituye un sistema endocrino complejo con efectos pleiotrópicos sobre numerosos órganos y tejidos. Aunque históricamente su función se relacionó fundamentalmente con el metabolismo fosfocálcico, actualmente se reconoce su participación en mecanismos inflamatorios, inmunológicos, musculares y endocrinos (1,2).

El colecalciferol (vitamina D3), sintetizado principalmente a nivel cutáneo tras exposición solar o aportado mediante la dieta, es posteriormente convertido en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], considerada el principal marcador sérico del estado vitamínico. Posteriormente, mediante hidroxilación renal y extrarrenal, se genera la forma activa calcitriol, responsable de la activación del receptor de vitamina D (VDR) (3).

La amplia distribución tisular del VDR en órganos relacionados con la salud femenina, incluyendo ovario, endometrio, placenta, vagina, vejiga y musculatura del suelo pélvico, ha estimulado el interés por el posible papel de la vitamina D en distintas patologías ginecológicas y obstétricas (4,5).

La deficiencia de vitamina D representa actualmente un problema frecuente en mujeres en el mundo. Su elevada prevalencia incluso en países con importante exposición solar se ha relacionado con obesidad, envejecimiento, sedentarismo, disminución de actividad al aire libre y cambios hormonales asociados al climaterio (6,7).

Ante el creciente interés clínico y científico en este campo, consideramos relevante establecer las recomendaciones y situación actual sobre el papel de la vitamina D en diferentes situaciones en ginecología y obstetricia

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios
Clínicas Palacios



METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de literatura científica publicada de los últimos 10 años en PubMed, Scopus y Cochrane Library. Se priorizaron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y documentos de consenso relacionados con vitamina D y salud femenina.

Hipovitaminosis D en salud femenina

La insuficiencia de vitamina D constituye una condición altamente prevalente en mujeres de todas las edades. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado concentraciones reducidas de 25(OH)D tanto en adolescentes como en mujeres adultas y posmenopáusicas (6-8).

La obesidad desempeña un papel particularmente relevante debido al secuestro adiposo de vitamina D y a la reducción de su biodisponibilidad sistémica (9). Asimismo, la disminución progresiva de síntesis cutánea asociada al envejecimiento contribuye significativamente al déficit en mujeres mayores.

La vitamina D podría influir en múltiples procesos fisiológicos relacionados con:

- función muscular
- inflamación crónica de bajo grado
- inmunidad mucosa
- metabolismo energético
- homeostasis endocrina y envejecimiento saludable.

VITAMINA D Y REPRODUCCIÓN

La presencia de VDR en ovario y endometrio ha generado creciente interés sobre el posible papel de la vitamina D en fertilidad y función reproductiva.

Algunos estudios sugieren asociación entre niveles adecuados de 25(OH)D y mejores resultados reproductivos, especialmente en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (10,11). Se han propuesto posibles efectos sobre receptividad endometrial, implantación embrionaria y esteroidogénesis ovárica.

Sin embargo, los resultados continúan siendo heterogéneos y actualmente no existe evidencia suficiente para establecer una relación causal definitiva entre suplementación y mejoría de fertilidad.

Síndrome poliendocrino-metabólico ovárico

El tradicional síndrome de ovario poliquístico ha evolucionado conceptualmente hacia una entidad endocrino-metabólica compleja caracterizada por insulinoresistencia, obesidad visceral, inflamación crónica y alteraciones reproductivas (12).

Las mujeres con este síndrome presentan frecuentemente concentraciones inferiores de vitamina D, especialmente cuando coexisten obesidad y alteraciones metabólicas (13,14).

Diversos estudios han sugerido que la suplementación podría producir mejorías modestas sobre:

- insulinoresistencia
- marcadores inflamatorios
- perfil metabólico
- y regularidad menstrual (15,16).

No obstante, la vitamina D no debe considerarse tratamiento específico del síndrome, sino parte de una estrategia integral orientada a optimizar salud endocrino-metabólica.

Endometriosis

La vitamina D posee propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias potencialmente relevantes en la fisiopatología de la endometriosis.

Diversos trabajos observacionales han descrito niveles séricos inferiores de vitamina D en mujeres afectadas (17,18). Asimismo, algunos ensayos pequeños han mostrado posible mejoría parcial del dolor pélvico tras suplementación.

Sin embargo, la evidencia clínica continúa siendo insuficiente para recomendar vitamina D como tratamiento específico de la enfermedad más allá de la corrección del déficit documentado.

Embarazo y lactancia

Durante el embarazo, la vitamina D participa en procesos relacionados con implantación, angiogénesis placentaria e inmunotolerancia materno-fetal (19).

La deficiencia de vitamina D se ha asociado observacionalmente con:

- preeclampsia
- diabetes gestacional
- parto pretérmino
- y restricción del crecimiento fetal (20,21).

Diversos metaanálisis sugieren beneficios potenciales de suplementar entre 1.000 y 2.000 UI/día durante la gestación, especialmente en mujeres con déficit previo (22).

En situaciones seleccionadas puede considerarse una corrección más intensiva bajo supervisión médica y monitorización bioquímica.

Menopausia y salud urogenital

Uno de los campos emergentes más relevantes en salud femenina es el posible papel de la vitamina D sobre el síndrome genitourinario de la menopausia y la función del suelo pélvico.

La expresión de VDR en vagina, vejiga, uretra y musculatura pélvica sugiere participación fisiológica en:

- mantenimiento epitelial
- síntesis de colágeno
- función muscular
- inmunidad mucosa
- y regulación de microbiota vaginal (23,24).



Algunos estudios clínicos han descrito potenciales beneficios sobre:

- sequedad vaginal
- dispareunia
- síntomas urinarios
- maduración epitelial
- y calidad de vida sexual (24,25).

Asimismo, niveles adecuados de vitamina D podrían asociarse con mejor función muscular pélvica y menor prevalencia de incontinencia urinaria (26).

Aunque la manifestación biológica es sólida, la evidencia clínica todavía resulta insuficiente para recomendar vitamina D como tratamiento específico de primera línea del síndrome genitourinario o de la disfunción del suelo pélvico.

Miomatosis uterina

La miomatosis uterina se ha asociado con concentraciones séricas inferiores de vitamina D y con mayor volumen tumoral en distintos estudios observacionales (27).

Experimentalmente, la vitamina D podría modular proliferación celular y fibrosis mediante vías relacionadas con TGF- β y otros mediadores inflamatorios (28).

Aunque algunos trabajos sugieren posible impacto sobre crecimiento tumoral, la evidencia continúa siendo limitada y heterogénea.

Osteoporosis, sarcopenia y envejecimiento

La evidencia más robusta sobre vitamina D continúa correspondiendo al ámbito osteomuscular.

La deficiencia de vitamina D es extremadamente frecuente en mujeres posmenopáusicas y se asocia con:

- menor densidad mineral ósea
- sarcopenia
- fragilidad
- riesgo de caídas, y fracturas (29-31).

La suplementación con vitamina D y calcio constituye una recomendación consolidada en prevención y tratamiento de osteoporosis, particularmente en mujeres de edad avanzada o institucionalizadas (32).

En mujeres con obesidad pueden requerirse dosis superiores debido a disminución de biodisponibilidad sistémica (9).

En los últimos años también ha aumentado el interés por la asociación entre vitamina D y vitamina K2, particularmente menaquinona-7, debido a posibles efectos complementarios sobre metabolismo óseo y salud vascular. Sin embargo, todavía se requieren más estudios para establecer recomendaciones universales.

Estrategias terapéuticas

El colecalciferol continúa siendo la forma de suplementación

más utilizada y recomendada internacionalmente (33).

Las dosis deben individualizarse según:

- niveles séricos basales
- edad
- IMC
- exposición solar
- menopausia
- riesgo osteoporótico
- y comorbilidades.

Debe evitarse el empleo de dosis masivas anuales debido al posible incremento de riesgo de caídas y fracturas descrito en algunos estudios.

El calcifediol puede resultar útil en determinadas situaciones clínicas como:

- obesidad
- malabsorción
- cirugía bariátrica
- hepatopatías
- necesidad de corrección rápida del déficit (34).

Debido a su mayor potencia y rapidez de acción, se recomienda monitorización periódica durante tratamientos prolongados.

CONCLUSIONES

La vitamina D desempeña un papel relevante en múltiples áreas de la salud femenina, particularmente en metabolismo óseo, función muscular y envejecimiento saludable.

En los últimos años han surgido datos prometedores sobre su posible participación en fertilidad, embarazo, menopausia, inmunidad mucosa y salud urogenital. No obstante, la evidencia clínica continúa siendo más sólida en el ámbito osteomuscular.

El colecalciferol sigue constituyendo la estrategia terapéutica de referencia para prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D, mientras que el calcifediol puede aportar ventajas específicas en determinados perfiles clínicos.

Consideramos prioritario promover estrategias racionales de diagnóstico y suplementación adaptadas al contexto latinoamericano e impulsar nuevas investigaciones sobre el impacto clínico de la vitamina D en la salud integral de la mujer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun;18(2):153-165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1. PMID: 28516265.
2. Giustina A, di Filippo L, Aleksova A, Bollerslev J, Colao AM, Dawson-Hughes B, Donini LM, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, Lorusso R, Luzi L, Marcocci



- C, Minisola S, Napoli N, Pittas AG, Rizzoli R, Rovere Querini P, Santini F, Schafer AL, Virtanen JK, Bilezikian JP. Consensus statement on vitamin D role in metabolic health. *Metabolism*. 2026 Mar;176:156484. doi: 10.1016/j.metabol.2025.156484. Epub 2025 Dec 21. PMID: 41435994.
3. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493.
 4. Franasiak JM, Lara EE, Pellicer A. Vitamin D in human reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2017 Aug;29(4):189-194. doi: 10.1097/GCO.0000000000000375. PMID: 28562440.
 5. Alsuwaidi A, AlAnouti F, Papandreou D. Endocrine roles of vitamin D in female reproduction: Mechanisms and clinical implications. *Womens Health (Lond)*. 2026 Jan-Dec;22:17455057261446942. doi: 10.1177/17455057261446942. Epub 2026 Apr 27. PMID: 42037530; PMCID: PMC13133454
 6. Mendez I, Farmer N, Pujol JJ, Camargo JT, Hinerman AS, Rodriguez EJ, Nápoles AM, Daviglius ML, Pirezada A, Cordero C, Sotres-Alvarez D, Pérez-Stable EJ. Vitamin D Intake from Foods, Supplements, and Food Sources: Findings from the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *J Nutr*. 2025 Nov;155(11):3737-3746. doi: 10.1016/j.tjnut.2025.09.002. Epub 2025 Sep 10. PMID: 40939880; PMCID: PMC12680955.
 7. Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, Marqués Baldero C, Mateos Gil C, Arija Val V. Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain. *Nutr Hosp*. 2021 Oct 13;38(5):1058-1067. English. doi: 10.20960/nh.03565. PMID: 33866793.
 8. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26864360; PMCID: PMC5527850.
 9. Wortsman J et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000.
 10. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2018 Jan 1;33(1):65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326. PMID: 29149263.
 11. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014 Jun;26(3):145-50. doi: 10.1097/GCO.0000000000000065. PMID: 24717915.
 12. Teede HJ, Khomami MB, Morman R, Laven JSE, Joham AE, Costello MF, Patil M, Rees DA, Berry L, Cree MG, Zhao H, Norman RJ, Dokras A, Piltonen T; Global Name Change Consortium. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *Lancet*. 2026 May 12:S0140-6736(26)00717-8. doi: 10.1016/S0140-6736(26)00717-8. Epub ahead of print. PMID: 42119588.
 13. Bacopoulou F, Koliaas E, Efthymiou V, Antonopoulos CN, Charmandari E. Vitamin D predictors in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2017 Oct;47(10):746-755. doi: 10.1111/eci.12800. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28795765.
 14. Joham AE, Teede HJ, Cassar S, Stepto NK, Strauss BJ, Harrison CL, Boyle J, de Courten B. Vitamin D in polycystic ovary syndrome: Relationship to obesity and insulin resistance. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Jan;60(1):110-8. doi: 10.1002/mnfr.201500259. Epub 2015 Sep 7. PMID: 26255991.
 15. Yang M, Shen X, Lu D, Peng J, Zhou S, Xu L, Zhang J. Effects of vitamin D supplementation on ovulation and pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Aug 1;14:1148556. doi: 10.3389/fendo.2023.1148556. PMID: 37593349; PMCID: PMC10430882
 16. Wen X, Wang L, Li F, Yu X. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *J Ovarian Res*. 2024 Jul 16;17(1):147. doi: 10.1186/s13048-024-01473-6. PMID: 39014475; PMCID: PMC11251207.
 17. Jennings BS, Hewison M. Vitamin D and Endometriosis: Is There a Mechanistic Link? *Cell Biochem Funct*. 2025 Jan;43(1):e70037. doi: 10.1002/cbf.70037. PMID: 39739404; PMCID: PMC11686426
 18. Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, Athanasaki F, Schizas D, Samartzis EP, Kolibianakis EM, Goulis DG. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens)*. 2020 Jun;19(2):109-121. doi: 10.1007/s42000-019-00166-w. Epub 2019 Dec 21. PMID: 31863346.
 19. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F. Pregnancy,



- Breastfeeding, and Vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2023 Jul 25;24(15):11881. doi: 10.3390/ijms241511881. PMID: 37569256; PMCID: PMC10418507
20. Moghib K, Ghanm TI, Abunamoos A, Rajabi M, Moawad SM, Mohsen A, Kasem S, Elsayed K, Sayed M, Dawoud AI, Salomon I, Elmaghreby A, Ismail M, Amer A. Efficacy of vitamin D supplementation on the incidence of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024 Dec 23;24(1):852. doi: 10.1186/s12884-024-07081-y. PMID: 39716171; PMCID: PMC11668112.
 21. Chien MC, Huang CY, Wang JH, Shih CL, Wu P. Effects of vitamin D in pregnancy on maternal and offspring health-related outcomes: An umbrella review of systematic review and meta-analyses. *Nutr Diabetes.* 2024 May 30;14(1):35. doi: 10.1038/s41387-024-00296-0. PMID: 38816412; PMCID: PMC11139885.
 22. Yang WC, Chitale R, O'Callaghan KM, Sudfeld CR, Smith ER. The Effects of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Maternal, Neonatal, and Infant Health: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutr Rev.* 2025 Mar 1;83(3):e892-e903. doi: 10.1093/nutrit/nuae065. PMID: 38950419; PMCID: PMC11819489
 23. Parker-Autry CY, Burgio KL, Richter HE. Vitamin D status: a review with implications for the pelvic floor. *Int Urogynecol J.* 2012 Nov;23(11):1517-26. doi: 10.1007/s00192-012-1710-6. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22415704; PMCID: PMC3691097.
 24. Hassanein MM, Huri HZ, Abduekarem AR, Baig K. Therapeutic Effects of Vitamin D on Vaginal, Sexual, and Urological Functions in Postmenopausal Women. *Nutrients.* 2023 Aug 30;15(17):3804. doi: 10.3390/nu15173804. PMID: 37686835; PMCID: PMC10490181.
 25. Huebner M. Vitamin D: another piece of the puzzle in pelvic floor protection. *BJOG.* 2020 Dec;127(13):1712. doi: 10.1111/1471-0528.16398. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32621319.
 26. Ghanbari Z, Karamali M, Mirhosseini N, Akbari M, Tabrizi R, Lankarani KB, Eftekhari T, Pesikhani MD, Borzabadi S, Asemi Z. Vitamin D Status in Women with Pelvic Floor Disorders: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Midlife Health.* 2019 Apr-Jun;10(2):57-62. doi: 10.4103/jmh.JMH_9_19. PMID: 31391753; PMCID: PMC6643706
 27. Ivanova M, Soule A, Pudwell J, Bougie O. The Association of Vitamin D with Uterine Fibroids in Premenopausal Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2024 Nov;46(11):102632. doi: 10.1016/j.jogc.2024.102632. Epub 2024 Aug 10. PMID: 39128544.
 28. Vergara D, Catherino WH, Trojano G, Tinelli A. Vitamin D: Mechanism of Action and Biological Effects in Uterine Fibroids. *Nutrients.* 2021 Feb 11;13(2):597. doi: 10.3390/nu13020597. PMID: 33670322; PMCID: PMC7917888.
 29. Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Pui L, Ooi D, Atkinson S, Ward L, Moher D, Hanley D, Fang M, Yazdi F, Garrity C, Sampson M, Barrowman N, Tsertsvadze A, Mamaladze V. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007 Aug;(158):1-235. PMID: 18088161; PMCID: PMC4781354.
 30. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients.* 2019 Nov 21;11(12):2861. doi: 10.3390/nu11122861. PMID: 31766576; PMCID: PMC6950416.
 31. Bayram JM, Kanesan H, Clement ND. Vitamin D deficiency in hip fracture patients is associated with an increased mortality risk. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2024 Dec 2;35(1):33. doi: 10.1007/s00590-024-04162-8. PMID: 39621172; PMCID: PMC11611993
 32. Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2021 Sep 1;28(9):973-997. doi: 10.1097/GME.0000000000001831. PMID: 34448749.
 33. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr.* 2020 Nov;74(11):1493-1497. doi: 10.1038/s41430-020-0697-1. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32704098.
 34. Jodar E, Campusano C, de Jongh RT, Holick MF. Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *Eur J Nutr.* 2023 Jun;62(4):1579-1597. doi: 10.1007/s00394-023-03103-1. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36862209; PMCID: PMC9979899.

OZO₃NTIM

CUIDADO ÍNTIMO EN DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA



AYUDA A

- **HIDRATAR**
- **REPARAR**
- **PROTEGER**

3
EFECTOS
EN **1**

AYUDA A

- **ALIVIAR**
- **PROTEGER**
- **HIDRATAR**



LABORATORIOS
OZOAQUA

laboratoriosozoaqua · www.ozoaqua.es



ARTÍCULO

Sinergia de Cimicifuga racemosa y Lúpulo

Mecanismos de acción complementarios, evidencia clínica y aplicación en la menopausia

Synergy of Cimicifuga racemosa and Hops

Complementary mechanisms of action, clinical evidence and application in menopause

Losa Domínguez JF (1), Palacios S (2)

1 Director ·

2 Director Científico, Revista Ciencia y Salud Natural para la Mujer

RESUMEN

La menopausia comporta una constelación sintomática: sofocos, sudoración nocturna, insomnio, deterioro cognitivo leve y alteraciones metabólicas de elevada prevalencia y notable repercusión en la calidad de vida. Ante las limitaciones y contraindicaciones de la terapia hormonal (TH), los fitoterapéuticos con respaldo científico sólido adquieren relevancia creciente. Cimicifuga racemosa (CR) y el extracto estandarizado de lúpulo (*Humulus lupulus*) rico en 8-prenilnaringenina (8-PN), y su extracto Luprenol®, son dos de los fitoterapéuticos mejor documentados en este contexto. Esta revisión analiza sus mecanismos de acción individuales, la evidencia clínica disponible y la posibilidad de su acción sinérgica, con especial atención al papel del xanthohumol (XN) como principio diferencial con propiedades antioxidantes, neuroprotectoras y metabólicas de gran relevancia en la menopausia.(1)

Palabras clave: Cimicifuga racemosa; *Humulus lupulus*; 8-prenilnaringenina; xanthohumol; menopausia; síntomas vasomotores; sueño; neuroprotección; síndrome metabólico; fitoterapia.

1. INTRODUCCIÓN

La transición menopáusica afecta a millones de mujeres en edad media de la vida. Los síntomas vasomotores (SVM),

sofocos y sudoración nocturna constituyen la sintomatología más frecuente, con una prevalencia del 60-80%, mientras que las alteraciones del sueño, el deterioro cognitivo leve y los cambios metabólicos completan un cuadro que compromete significativamente la calidad de vida de las mujeres.(2)

La TH sigue siendo el tratamiento de referencia para los SVM moderados-graves. Sin embargo, un número relevante de mujeres no son candidatas o rechazan dicho tratamiento por sus potenciales riesgos cardiovasculares, trombóticos u oncológicos la mayoría infundados. En este escenario, la fitoterapia basada en la evidencia ofrece alternativas con perfiles de eficacia y seguridad bien definidos.(3)

Entre los fitoterapéuticos con mayor respaldo clínico destacan el extracto de Cimicifuga racemosa (CR) y el extracto de lúpulo (*Humulus lupulus*) estandarizado en prenilflavonoides, especialmente 8-PN, el fitoestrogéno más potente conocido de origen natural.(4) La combinación de ambos, con mecanismos de acción complementarios y no superpuestos, constituye una estrategia terapéutica de elevado interés clínico, tal como recoge la MenoGuía AEEM 2026.(1)

2. CIMICIFUGA RACEMOSA: MECANISMO DE ACCIÓN Y EVIDENCIA CLÍNICA

2.1 Composición y mecanismo central

Según la Farmacopea Europea, la droga está constituida por la raíz y el rizoma desecado de Cimicifuga racemosa con un contenido mínimo del 1% de glucósidos triterpénicos. Sus principales componentes son saponinas triterpénicas tetracíclicas (acteína, 27-deoxiacteína, cimicifugósido, cimiracemósidos) y derivados del ácido hidroxicinámico (ácidos cafeico, ferúlico, isoferúlico, fukinólico y cimicifúgicos A, B, E y F). Durante décadas se atribuyó

CORRESPONDENCIA:

Losa Domínguez JF

losa.f@cienciaysaludnaturalparalamujer.com



su eficacia a un mecanismo estrogénico, hipótesis hoy descartada.(5) Su acción principal reside en la modulación de los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico, noradrenérgico y GABAérgico del SNC.

El descenso estrogénico perimenopáusico altera el equilibrio de serotonina y noradrenalina en el centro termorregulador hipotalámico, reduciendo el umbral de la "zona termorreguladora" y desencadenando los sofocos.(2) Los extractos de CR se unen a receptores serotoninérgicos 5-HT1A, 5-HT1D y 5-HT7, actuando de forma análoga a los antidepressivos serotoninérgicos sin estimular tejidos hormono-dependientes.(6) Este mecanismo explica su acción favorable sobre el sueño y el estado de ánimo, y justifica su uso en pacientes con contraindicación para la TH.

Además de sus efectos neurovegetativos, CR posee otras acciones de relevancia clínica derivadas de su composición. El ácido fukinólico y el ácido cimicifúgico confieren propiedades vasodilatadoras e hipotensoras. Se han descrito asimismo efectos antiobesidad (reducción de leptina sérica y depósitos grasos), acción antiinflamatoria mediante inhibición de la vía NF- κ B y reducción de TNF- α , y mejora de la actividad del músculo detrusor y del esfínter vesical, con aplicación en la incontinencia urinaria. (1)

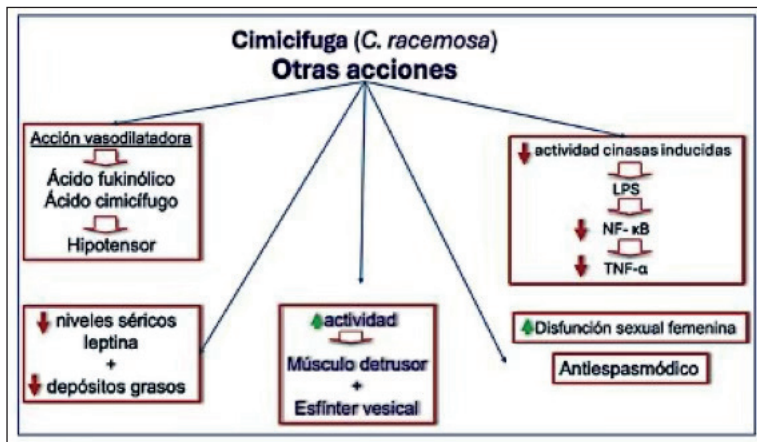


Figura 1. Otras acciones de Cimicifuga racemosa. Fuente: MenoGuía AEEM, Productos Naturales en la Mujer Madura, 2ª ed. 2026.(1)

2.2 Evidencia clínica

Un reciente metaanálisis(7) que incluyó 43.759 mujeres 13.096 tratadas con el extracto isopropanólico de CR (iCR) demostró de forma consistente la eficacia del iCR sobre los SVM: superioridad frente a placebo (diferencia de medias estandarizada 0,694; $p < 0,0001$) y eficacia comparable a bajas dosis de estradiol transdérmico o tibolona, con un perfil beneficio-riesgo significativamente mejor que el de esta última. Los niveles hormonales se mantuvieron sin cambios

y no se detectaron efectos sobre mama, endometrio ni función hepática.

El extracto estandarizado Ze 450 mostró en un ensayo en tres brazos ($n = 180$, 12 semanas) una reducción dosis-dependiente del Índice de Kupperman de $-17,0$ puntos con 13 mg y $-8,47$ puntos con 6,5 mg frente a placebo ($p < 0,0001$ y $p = 0,0003$). (8) Un estudio comparativo frente a estradiol transdérmico de baja dosis ($n = 64$, 3 meses) confirmó eficacia equiparable sin efectos sobre parámetros hormonales, perfil lipídico ni grosor endometrial.(9)

En mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, el iCR ha demostrado una reducción del 50% en la frecuencia y del 20% en la intensidad de los sofocos, con reducción adicional de la sudoración del 80% y mejoría del sueño y la ansiedad.(10)(11) Un estudio retrospectivo de cohortes documentó una reducción del 25% del riesgo de recidivas y un aumento del tiempo libre de recurrencias de 4,5 años en pacientes que tomaron iCR frente al grupo control. (12)

La EMA avala como uso bien establecido del extracto seco de rizoma el alivio de los trastornos neurovegetativos asociados a la menopausia, con dosis recomendadas de 5 mg/día (extracto seco 6-11:1, propan-2-ol 40%). La ESCOP amplía la indicación a trastornos del sueño e irritabilidad, con un rango de 40-140 mg/día de extracto alcohólico normalizado.(13)

2.3 Acción sobre sueño, cognición y seguridad oncológica

Un estudio preclínico publicado en 2024 demostró que el iCR compensa los cambios en la expresión génica hipocámpica inducidos por la ovariectomía en ratas, evidenciando una contribución del SNC más allá del hipotálamo en su mecanismo de acción multimodal, con implicaciones en los trastornos del sueño y las alteraciones cognitivas.(2) Los extractos de CR favorecen la actuación de docetaxel, doxorubicina y tamoxifeno, no interfieren con los inhibidores de la aromataza, y en modelos animales han demostrado aumento de la densidad ósea trabecular y efectos antiproliferativos sobre células de cáncer de mama MCF-7 (RE+) y MDA-MB-453 (RE-, Her2+).(1)

3. EXTRACTO DE LÚPULO (LUPRENOL®): COMPOSICIÓN, FITOESTROGÉNOS Y MENOPAUSIA

3.1 Composición y principios activos

Los conos femeninos de *Humulus lupulus* contienen resinas, aceites esenciales y prenilflavonoides. Los mayoritarios son xanthohumol (XN, hasta el 80%), desmetilxanthohumol (DXN), isoxanthohumol (IXN) y 8-prenilnaringenina (8-



PN). La 8-PN se origina a partir del IXN y el DXN por isomerización intestinal; en un tercio de las mujeres, la microbiota intestinal puede biotransformar el IXN en 8-PN mediante O-desmetilación bacteriana, amplificando la exposición individual al principio activo.(14)

La 8-PN es el fitoestrogéno de origen natural con mayor afinidad por el receptor de estrógeno alfa (ER α) descrito hasta la fecha, superior a la genisteína de soj.(15) Actúa como agonista parcial de ER α con una potencia estrogénica 70-100 veces inferior al estradiol (E2) y 20.000 veces menor sobre la proliferación celular de tejidos reproductivos. Posee efecto favorecedor de masa ósea por estimulación osteoblástica e inhibición de la resorción osteoclástica a través de ER α , e inhibe la aromatasa.(16)(17)

3.2 Evidencia clínica en síntomas vasomotores

En estudios de doce semanas en mujeres menopáusicas, la 8-PN a dosis de 100 μ g/día mostró una reducción del 40-70% en el número de sofocos a la mitad del período de tratamiento, con mejoría global de la sintomatología en los tres dominios: somático, psicológico y urogenital (ansiedad, depresión, insomnio, fatiga, sudoración nocturna, interés sexual), incluyendo beneficios en la menopausia precoz.(18)

Heyerick et al. (2006), en el primer ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre extracto estandarizado de lúpulo en mujeres menopáusicas, demostraron una reducción significativa de los SVM precoces a las 6 y 12 semanas.(19) Un ensayo posterior (n = 120, 12 semanas) confirmó una reducción de la puntuación en la escala de Greene de -10,0 puntos a la semana 4, -18,6 a la semana 8 y -23,4 a la semana 12, frente a placebo, con una reducción del número de sofocos de -23,8 en semana 12 (IC 95%: -21,1 a -26,4).(20)

En modelos animales, la 8-PN redujo significativamente la temperatura cutánea caudal con un efecto comparable al del E2, efecto bloqueado por el antagonista de receptor de estrógeno ICI 182.780, confirmando la mediación a través de ER α y ER β periféricos.(21) La dosis diaria recomendada por la EMA es de 100 μ g/día de 8-PN, con buena tolerancia y sin efectos adversos ni abandonos descritos a las dosis terapéuticas.(1)

4. XANTHOMOL: EL PRINCIPIO ACTIVO DIFERENCIAL DE LUPRENOL®

4.1 Acción antioxidante, antiinflamatoria y neuroprotectora

El xanthohumol (XN) es la chalcona prenilada mayoritaria del lúpulo. Su actividad biológica es pleiotrópica: capta radicales libres, modula la vía

NF- κ B, induce la enzima NQO1 y ejerce propiedades quimiopreventivas bien documentadas.(22)(23)

Una revisión publicada en 2025 destacó los efectos neuroprotectores del XN mediante la reducción del estrés oxidativo neuronal y la neuroinflamación, con implicaciones directas en la prevención del deterioro cognitivo.(24) Estudios preclínicos en modelos de Alzheimer (ratones APP/PS1) demostraron que el XN (5 mg/kg) restaura la función cognitiva, reduce la agregación de β -amiloide e incrementa las defensas antioxidantes endógenas (SOD1, SOD2, catalasa).(25) Liu et al. describieron además que el XN mejora el deterioro cognitivo en ratones ovariectomizadas mediante la regulación del eje miRNA-532-3p/Mpped1, con relevancia directa en el contexto menopáusico.(26)

En el contexto de la menopausia, la caída estrogénica se asocia a un incremento del estrés oxidativo e inflamatorio cerebral, el "inflammaging" y la ventana perimenopáusica representa el período de mayor plasticidad para intervenciones neuroprotectoras. Una revisión de 2026 sobre el XN como nutraceutico multidiana refuerza su perfil como agente de amplio espectro.(27)

4.2 Acción sobre síndrome metabólico, obesidad y perfil lipídico

El XN ha demostrado capacidad para mejorar la obesidad inducida por la dieta mediante la activación de la vía AMPK, generando efectos antiobesidad y antiglicémicos al incrementar el gasto energético.(28)(29) Asimismo, mejora el hígado graso no alcohólico mediante la supresión de la activación de

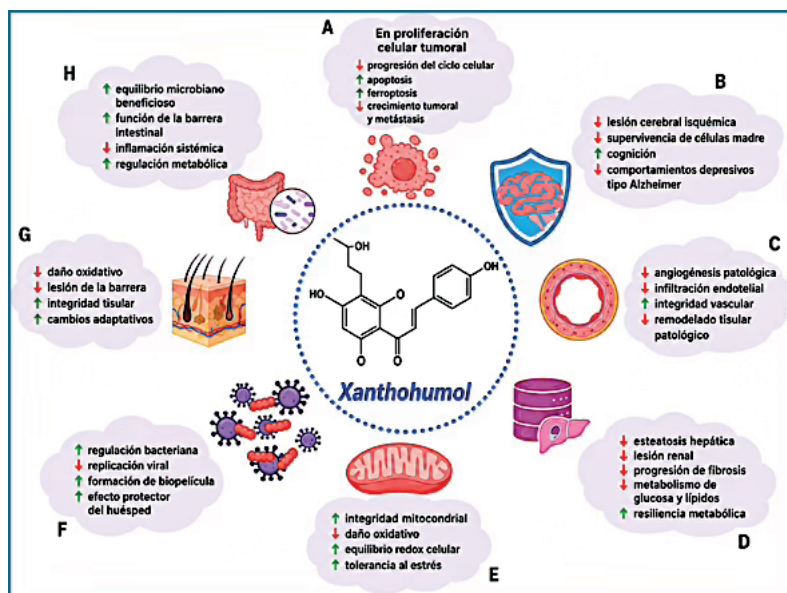


Figura 2. Efectos biológicos y potencial terapéutico del Xanthohumol. Cortesía Azuero M. Xanthohumol: Mechanistic Actions and Emerging Evidence as a Multi-Target Natural Nutraceutical.



SREBP (sterol regulatory element-binding protein).(30) Se le atribuye un papel relevante en la prevención del síndrome metabólico por su capacidad de modular la expresión hepática de genes implicados en el metabolismo y la distribución de la hormona tiroidea.(31)(32)

Sobre el perfil lipídico, en combinación con 8-PN, el XN ayuda a incrementar los niveles de HDL-colesterol sin alterar negativamente el colesterol total, LDL ni los triglicéridos,(33) y se ha observado una reducción del grosor de la íntima-media carotídea y una inhibición del crecimiento de placas ateroscleróticas.

4.3 Acción sobre el sueño

Los componentes del lúpulo, ácidos amargos y prenilflavonoides, interactúan con receptores GABAérgicos, modulando la latencia y la arquitectura del sueño. Estudios recientes muestran efectos favorables sobre la función cognitiva a través de la modulación del nervio vago, con implicaciones también sobre la calidad del sueño.(34)

5. SINERGIAS CR + LUPULO: FUNDAMENTO Y APLICACIÓN CLÍNICA

La combinación CR + Lúpulo (con su extracto luprenol®) presenta un efecto potencial sinérgico, basado en la complementariedad de mecanismos que actúan sobre dos planos fisiopatológicos distintos pero íntimamente relacionados:

Esta doble vía: central (neurotransmisión) y periférica (receptores estrogénicos, inflamación, metabolismo), ofrece una cobertura sintomática integral que distingue la combinación de los fitoterapéuticos de componente único. El valor añadido del XN sobre la esfera metabólica y neuroprotectora es especialmente relevante dado que obesidad, síndrome metabólico y deterioro cognitivo son comorbilidades prevalentes en la mujer perimenopáusica.

El hecho de que CR carezca de acción estrogénica directa mientras que la 8-PN actúe como agonista parcial de ER α implica que la combinación puede considerarse en mujeres con contraindicación relativa a fitoestrógenos convencionales (soja, trébol rojo), con un perfil de seguridad diferenciado pendiente de evaluación en ensayos específicos.

6. PERFIL DE SEGURIDAD

CR presenta un perfil de seguridad ampliamente documentado. La preocupación histórica sobre hepatotoxicidad no ha sido confirmada

Mecanismos de acción complementarios: CR + Lúpulo (extracto luprenol®)

- Cimicífuga racemosa: Modulación central serotoninérgica/dopaminérgica del centro termorregulador. Sin activación estrogénica periférica. Acción hipocámpica sobre sueño y cognición. Efectos vasodilatadores, antiinflamatorios (NF- κ B/TNF- α) y sobre musculatura vesical. Seguridad oncológica documentada.
- 8-Prenilnaringenina: Fitoestrogéno ER α -selectivo más potente conocido (agonista parcial). Acción sobre el componente periférico del sofoco. Efecto GABAérgico sobre sueño. Acción ósea y antiestrogénica sobre aromatasa.
- Xanthohumol (Extracto de lúpulo Luprenol®): Antioxidante, antiinflamatorio y neuroprotector. Actúa sobre el "inflammaging" menopáusico. Efecto metabólico sobre obesidad, síndrome metabólico y perfil lipídico. Acción sinérgica potencial con CR sobre el hipocampo en la preservación cognitiva.

con los extractos estandarizados (iCR, Ze 450) en los estudios controlados.(7) No se han demostrado efectos adversos sobre endometrio, mama ni perfil hormonal. La tolerabilidad fue comparable a placebo, con solo eventos adversos menores de carácter gastrointestinal leve al inicio del tratamiento. Puede potenciar la acción de antihipertensivos y debe emplearse con precaución en hepatopatías.(1)

El Lúpulo y extracto Luprenol® ha mostrado un perfil de seguridad adecuado en ensayos dosis-escalada. La 8-PN no induce estímulo proliferativo sobre tejido mamario, endometrial ni uterino a dosis 100 veces superiores a la terapéutica, modula la ruta metabólica del E2 hacia metabolitos no promotores de cáncer (2-hidroxilación) e inhibe la aromatasa.(16)(17) No se han detectado signos de toxicidad en ensayos de toxicidad subaguda y crónica a 100 μ g/día de 8-PN durante 12 semanas.

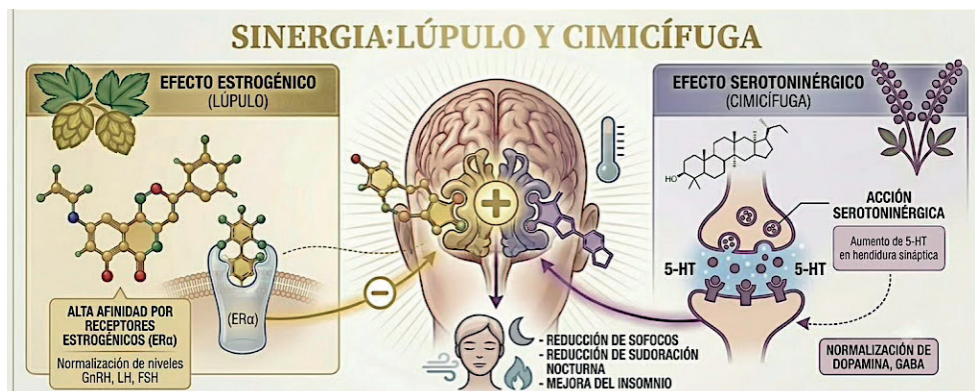


Figura 3. Vías de acción molecular en la sintomatología menopáusica. Integración de los efectos estrogénicos (lúpulo) y serotoninérgicos (Cimicífuga) sobre el centro termorregulador hipotalámico y su impacto en el alivio de sofocos e insomnio



Se recomienda precaución individualizada en mujeres con patología hormono-dependiente hasta disponer de datos de seguridad a largo plazo de la combinación en formulación fija.

7. CONCLUSIÓN

La combinación de *Cimicifuga racemosa* y extracto de lúpulo estandarizado (Luprenol®) constituye una estrategia terapéutica sinérgica con base sólida en su mecanismo de acción para el abordaje integral de la patología vasomotora, el insomnio, el deterioro cognitivo leve, la ansiedad y las alteraciones metabólicas asociadas a la menopausia. La complementariedad de sus mecanismos, modulación central serotoninérgica, acción fitoestrogénica periférica ER α -selectiva, junto con el efecto antioxidante, antiinflamatorio, neuroprotector y metabólico del xanthohumol, ofrece una cobertura sintomática integral que la distingue de los fitoterapéuticos de componente único, tal como recoge el posicionamiento de la MenoGuía AEEM 2026.(1)

Se precisan ensayos clínicos aleatorizados que evalúen específicamente la combinación en formulación fija, con escalas validadas (Escala Cervantes, Kupperman, Greene, PSQI) y seguimiento mínimo de 6 meses, para confirmar la superioridad sinérgica y caracterizar con rigor su perfil de seguridad a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro MC, Losa F, Beltrán E, Ortega MT, Carretero ME, Cañigüeral S, Bachiller I, Vila R, Alonso MJ, López-Larramendi JL, Allué J, Martín M, Cornellana MJ, Mendoza N, Castelo-Branco C. Productos naturales en la mujer madura. MenoGuía AEEM. 2ª edición. Barcelona: AEEM; 2026.
2. Stute P, Henneicke-von Zepelin HH, Nicken P. Transfer of preclinical study data on the influence of *Cimicifuga racemosa* on functional changes in the hippocampus during menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2024;40(1):2360066. doi: 10.1080/09513590.2024.2360066.
3. Dietz BM, Hajirahimkhan A, Dunlap TL, Bolton JL. Botanicals and Their Bioactive Phytochemicals for Women's Health. *Pharmacol Rev.* 2016 Oct;68(4):1026-1073. doi: 10.1124/pr.115.010843. PMID: 27677719; PMCID: PMC5050441.
4. Milligan SR, Kalita JC, Heyerick A, Rong H, De Cooman L, De Keukeleire D. Identification of a potent phytoestrogen in hops (*Humulus lupulus* L.) and beer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Jun;84(6):2249-52. doi: 10.1210/jcem.84.6.5887. PMID: 10372741.
5. Borrelli F, Ernst E. *Cimicifuga racemosa*: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Jul;58(4):235-41. doi: 10.1007/s00228-002-0457-2. Epub 2002 Jun 7. PMID: 12136368.
6. Burdette JE, Liu J, Chen SN, Fabricant DS, Pierson CE, Barker EL, Pezzuto JM, Mesecar A, Van Breemen RB, Farnsworth NR, Bolton JL. Black cohosh acts as a mixed competitive ligand and partial agonist of the serotonin receptor. *J Agric Food Chem.* 2003 Sep 10;51(19):5661-70. doi: 10.1021/jf034264r. PMID: 12952416.
7. 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. doi: 10.1080/13697137.2020.1820477.
8. Schellenberg R, Saller R, Hess L, et al. Dose-dependent effects of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 in the treatment of climacteric complaints. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:260301. doi: 10.1155/2012/260301.
9. Nappi RE, Malavasi 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. doi: 10.1080/09513590400020922. PMID: 15
10. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, Lo KM, Moore A, Rosenman PJ, Kaufman EL, Neugut AI, Grann VR. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19(10):2739-45. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2739. PMID: 11352967.
11. 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.
12. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007 Mar;45(3):143-54. doi: 10.5414/cpp45143. PMID: 17416109.
13. Assessment report on *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., rhizoma. EMA/HMPC/48744/2017. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
14. Possemiers S, Heyerick A, Robbens V, De Keukeleire D, Verstraete W. Activation of proestrogens from hops (*Humulus lupulus* L.) by intestinal microbiota; conversion of isoxanthohumol into 8-prenylnaringenin. *J Agric Food Chem.* 2005 Aug 10;53(16):6281-8. doi: 10.1021/jf0509714. PMID: 16076107.
15. Schaefer O, Hümpel M, Fritzemeier KH, Bohlmann R, Schleuning WD. 8-Prenyl naringenin is a potent ER α selective phytoestrogen present in hops and



- beer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003 Feb;84(2-3):359-60. doi: 10.1016/s0960-0760(03)00050-5. PMID: 12711023.
16. Zanoli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. *J Ethnopharmacol*. 2008 Mar 28;116(3):383-96. doi: 10.1016/j.jep.2008.01.011. Epub 2008 Jan 20. PMID: 18308492.
 17. 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 Jun-Jul;105(1-5):124-30. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.11.026. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17643984.
 18. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2016 May;23:130-5. doi: 10.1016/j.ctcp.2015.05.001. Epub 2015 May 12. PMID: 25982391.
 19. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006 May 20;54(2):164-75. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.10.005. PMID: 16321485.
 20. Aghamiri V, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Nazemiyeh H. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: a randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2016;23:130-5.
 21. Bowe J, Li XF, Kinsey-Jones J, Heyerick A, Brain S, Milligan S, O'Byrne K. The hop phytoestrogen, 8-prenylnaringenin, reverses the ovariectomy-induced rise in skin temperature in an animal model of menopausal hot flashes. *J Endocrinol*. 2006 Nov;191(2):399-405. doi: 10.1677/joe.1.06919. PMID: 17088409; PMCID: PMC1635969.
 22. Gerhäuser C. Broad spectrum anti-infective potential of xanthohumol from hop (*Humulus lupulus* L.) in comparison with activities of other hop constituents and xanthohumol metabolites. *Mol Nutr Food Res*. 2005 Sep;49(9):827-31. doi: 10.1002/mnfr.200500091. PMID: 16092071.
 23. Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry*. 2004 May;65(10):1317-30. doi: 10.1016/j.phytochem.2004.04.025. PMID: 15231405.
 24. Długosz A, Błaszak B, Czarnecki D, Szulc J. Mechanism of Action and Therapeutic Potential of Xanthohumol in Prevention of Selected Neurodegenerative Diseases. *Molecules*. 2025 Feb 5;30(3):694. doi: 10.3390/molecules30030694. PMID: 39942798; PMCID: PMC11821245.
 25. Rancán L, Paredes SD, García I, Muñoz P, García C, López de Hontanar G, de la Fuente M, Vara E, Tresguerres JAF. Protective effect of xanthohumol against age-related brain damage. *J Nutr Biochem*. 2017 Nov;49:133-140. doi: 10.1016/j.jnutbio.2017.07.011. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28950154.
 26. Liu Y, Shao J, Qiao R, Li J, Li C, Cao W. Xanthohumol improves cognitive impairment by regulating miRNA-532-3p/Mpped1 in ovariectomized mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023 May;240(5):1169-1178. doi: 10.1007/s00213-023-06355-1. Epub 2023 Mar 20. PMID: 36939856.
 27. Azuero M, Wenceslau CF, Tan W. Xanthohumol: Mechanistic Actions and Emerging Evidence as a Multi-Target Natural Nutraceutical. *Nutrients*. 2026 Feb 3;18(3):520. doi: 10.3390/nu18030520. PMID: 41683342; PMCID: PMC12899290.
 28. Paraiso IL, Mattio LM, Alcázar Magaña A, Choi J, Plagmann LS, Redick MA, Miranda CL, Maier CS, Dallavalle S, Kioussi C, Blakemore PR, Stevens JF. Xanthohumol Pyrazole Derivative Improves Diet-Induced Obesity and Induces Energy Expenditure in High-Fat Diet-Fed Mice. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2021 Nov 4;4(6):1782-1793. doi: 10.1021/acspsci.1c00161. PMID: 34927010; PMCID: PMC8669715.
 29. Kirkwood JS, Legette LL, Miranda CL, Jiang Y, Stevens JF. A metabolomics-driven elucidation of the anti-obesity mechanisms of xanthohumol. *J Biol Chem*. 2013 Jun 28;288(26):19000-13. doi: 10.1074/jbc.M112.445452. Epub 2013 May 14. PMID: 23673658; PMCID: PMC3696674.
 30. Miyata S, Inoue J, Shimizu M, Sato R. Xanthohumol Improves Diet-induced Obesity and Fatty Liver by Suppressing Sterol Regulatory Element-binding Protein (SREBP) Activation. *J Biol Chem*. 2015 Aug 14;290(33):20565-79. doi: 10.1074/jbc.M115.656975. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26140926; PMCID: PMC4536460.
 31. Dostálek P, Karabín M, Jelínek L. Hop Phytochemicals and Their Potential Role in Metabolic Syndrome Prevention and Therapy. *Molecules*. 2017 Oct 19;22(10):1761. doi: 10.3390/molecules22101761. PMID: 29048380; PMCID: PMC6151408.
 32. Iniguez AB, Zhu MJ. Hop bioactive compounds in prevention of nutrition-related noncommunicable diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021;61(11):1900-



-
1913. doi: 10.1080/10408398.2020.1767537. Epub 2020 May 28. PMID: 32462886.
33. Gao WY, Chen PY, Hsu HJ, Liou JW, Wu CL, Wu MJ, Yen JH. Xanthohumol, a prenylated chalcone, regulates lipid metabolism by modulating the LXR α /RXR-ANGPTL3-LPL axis in hepatic cell lines and high-fat diet-fed zebrafish models. *Biomed Pharmacother.* 2024 May;174:116598. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116598. Epub 2024 Apr 13. PMID: 38615609.
34. Ayabe T, Fukuda T, Ano Y. Improving Effects of Hop-Derived Bitter Acids in Beer on Cognitive Functions: A New Strategy for Vagus Nerve Stimulation. *Biomolecules.* 2020 Jan 13;10(1):131. doi: 10.3390/biom10010131. PMID: 31940997; PMCID: PMC7022854.



ARTÍCULO

Abordaje no hormonal de los síntomas vasomotores, la ansiedad y las alteraciones del sueño durante la transición a la menopausia

Non-hormonal approach to vasomotor symptoms, anxiety, and sleep disturbances during the menopausal transition

Sánchez-Prieto M (a*), Avella-Marcosa M, Losa-Puig H (b)

a Departamento de Ginecología y Obstetricia, Dexeus Mujer Sant Cugat, Hospital Universitario General de Cataluña, Barcelona, España.

b Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España.

RESUMEN

La transición a la menopausia se asocia a una elevada carga sintomática, en la que los síntomas vasomotores, la ansiedad, la irritabilidad y las alteraciones del sueño suelen coexistir y reforzarse mutuamente. Aunque la terapia hormonal de la menopausia continúa siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores en mujeres candidatas, muchas pacientes requieren o prefieren estrategias no hormonales. En este contexto, algunas intervenciones de origen natural han suscitado creciente interés clínico. Entre ellas, Cimicifuga racemosa representa una de las opciones botánicas más estudiadas, con una señal de beneficio más consistente en el dominio vasomotor, si bien la interpretación de la evidencia debe realizarse de forma extracto-específica. Por su parte, Melissa officinalis, la melatonina de liberación sostenida y el GABA podrían considerarse coadyuvantes cuando predominan la irritabilidad, la ansiedad leve o la alteración

del descanso. Determinados micronutrientes, como las vitaminas D, K, B6, B9 y B12, pueden aportar además soporte metabólico y neurofuncional complementario. Esta revisión narrativa sintetiza la base fisiopatológica y la evidencia clínica disponible sobre estas estrategias, con especial énfasis en el papel de la cimicifuga y en una aproximación clínica orientada según el síntoma predominante.

Palabras clave: transición a la menopausia; síntomas vasomotores; Cimicifuga racemosa; melisa; ansiedad; melatonina; sueño.

INTRODUCCIÓN

La transición a la menopausia constituye una etapa de especial vulnerabilidad sintomática. Los sofocos y la sudoración nocturna son los síntomas cardinales, pero rara vez aparecen de forma aislada (1). En la práctica clínica, con frecuencia se acompañan de irritabilidad, ansiedad, sueño fragmentado, fatiga diurna y deterioro de la calidad de vida (1,2). Esta constelación sintomática responde a mecanismos parcialmente compartidos, entre ellos la inestabilidad termorreguladora central, la alteración de circuitos serotoninérgicos y GABAérgicos, y la disrupción del ritmo circadiano (1,2). Por ello, el abordaje de la transición a la menopausia debe entenderse desde una perspectiva integrada y no como la suma de síntomas independientes.

La terapia hormonal de la menopausia sigue siendo la opción más eficaz para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) en mujeres adecuadamente seleccionadas (1). Sin embargo, no todas las mujeres desean recibirla o son candidatas

CORRESPONDENCIA:

Manuel Sánchez-Prieto

Dexeus Mujer Sant Cugat

Hospital Universitario General de Cataluña

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Pedró i Pons, 1. 08195

Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

+34 933 933 187

mansan@dexeus.com



a ella (1,3). En consecuencia, las estrategias no hormonales constituyen una necesidad real de la práctica asistencial. Los principales documentos de posicionamiento subrayan que estas alternativas pueden tener relevancia clínica, aunque insisten en que la calidad de la evidencia es desigual y en que los compuestos botánicos no deben valorarse de manera indiscriminada ni extrapolarse entre extractos distintos (3).

En este contexto, *Cimicifuga racemosa* se sitúa como una de las intervenciones botánicas más estudiadas en la transición a la menopausia y por concentrar una señal de beneficio más consistente en el dominio vasomotor (4,5). Otras estrategias, como *Melissa officinalis*, la melatonina de liberación sostenida y el GABA, pueden resultar clínicamente pertinentes en mujeres con predominio de síntomas emocionales o alteraciones del sueño (6,7). El objetivo de esta revisión narrativa es analizar el papel de estas intervenciones dentro de un modelo de abordaje no hormonal orientado según el síntoma predominante.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa no sistemática con búsqueda dirigida en PubMed/MEDLINE y revisión manual de documentos de consenso, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos relevantes sobre transición menopáusica, síntomas vasomotores, *Cimicifuga racemosa*, *Melissa officinalis*, melatonina, GABA y micronutrientes. Se priorizaron publicaciones recientes y documentos de sociedades científicas, con especial atención a la heterogeneidad entre extractos, formulaciones, dosis, duración de la intervención y desenlaces clínicos. La interpretación de los hallazgos se realizó con una perspectiva eminentemente clínica y extracto-específica.

CIMICÍFUGA RACEMOSA EN EL MANEJO NO HORMONAL DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES

Entre las intervenciones no hormonales de origen botánico, la *Cimicifuga racemosa* ocupa una posición destacada por su trayectoria clínica y por ser una de las plantas más investigadas en el contexto de la transición a la menopausia. En el Posicionamiento de la AEEM se destaca que la *cimicífuga* no presenta actividad fitoestrogénica (6). Su actuación sobre los sofocos no se debe a la interacción con receptores estrogénicos, sino a su capacidad de modulación de neurotransmisores centrales, actividad neuromoduladora (serotonina, dopamina, noradrenalina y receptores opioides) que intervienen en la termorregulación y el estado anímico (5,6).

Este aspecto resulta especialmente relevante en un escenario clínico en el que muchas mujeres buscan estrategias no hormonales.

La evidencia clínica disponible es heterogénea, pero su señal más consistente se concentra en el dominio vasomotor. La revisión reciente aportada destaca que la *cimicífuga* ha

mostrado potencial para reducir la frecuencia e intensidad de sofocos y sudoración nocturna, aunque insiste en que la variabilidad en dosis, formulaciones, métodos de evaluación y resultados impide conclusiones universales y obliga a una lectura prudente y extracto-específica (4,5,6). En conjunto, la literatura sugiere una señal favorable para *Cimicifuga racemosa* en el dominio vasomotor, pero no permite una interpretación uniforme entre preparados, dado que la magnitud del efecto parece depender del extracto empleado, su estandarización, la dosis y el diseño del estudio (4,5,6). Esa cautela constituye, precisamente, la posición metodológicamente más sólida para un manuscrito de alto nivel.

Desde un punto de vista farmacognóstico, la calidad del extracto constituye un elemento determinante en la interpretación de la evidencia clínica. La heterogeneidad observada entre estudios sobre *Cimicifuga racemosa* puede explicarse, al menos en parte, por diferencias en la estandarización, la relación extracto-droga vegetal, la composición fitoquímica y la dosis empleada (4). No resulta apropiado extrapolar resultados entre preparados distintos ni asumir un efecto de clase (4). Los extractos etanólicos e isopropanólicos (40–60%) están plenamente aceptados por la OMS, ESCOP y EMA para el tratamiento de sofocos, exigiendo la OMS una equivalencia a ≥ 40 mg de droga.

En las formulaciones aquí consideradas, el extracto de *Cimicifuga racemosa* presenta una relación de concentración 4 a 9:1, lo que asegura un aporte equivalente aproximado de 120 a 156 mg de droga vegetal por dosis diaria. Este aspecto permite contextualizar mejor la plausibilidad clínica del compuesto, si bien la relación entre dosis, estandarización y respuesta clínica continúa siendo un área de investigación activa.

Este enfoque resulta especialmente relevante en el desarrollo de formulaciones combinadas, donde la contribución relativa de cada componente depende tanto de su concentración como de su calidad extractiva. No interfiere con los inhibidores de la aromataza y puede recomendarse en mujeres con cáncer de mama y sintomatología vasomotora (6,7,8).

MELISSA OFFICINALIS EN IRRITABILIDAD Y ANSIEDAD LEVE ASOCIADAS A LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA

La irritabilidad, la tensión interna y la ansiedad leve forman parte del espectro clínico de la transición a la menopausia, en especial cuando el sueño está alterado o cuando los sofocos son persistentes (1). *Melissa officinalis* posee una larga tradición fitoterápica como agente calmante y ansiolítico suave. La literatura reciente sugiere que podría contribuir a mejorar el bienestar psicológico y, en algunos contextos, el descanso, probablemente a través de mecanismos relacionados con la modulación GABAérgica y otros efectos neuroquímicos (9).



Sin embargo, la evidencia específica en mujeres en transición menopáusica es todavía limitada, por lo que su papel debe formularse como complementario y clínicamente plausible, no como definitivamente establecido.

Desde el punto de vista clínico, la melisa puede resultar de interés cuando los SVM se acompañan de nerviosismo, inquietud vespertina o dificultad para desacelerar al final del día, siempre como estrategia complementaria y no como intervención de eficacia específica demostrada en menopausia.

ALTERACIONES DEL SUEÑO DURANTE LA TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA: PAPEL DE LA MELATONINA DE LIBERACIÓN SOSTENIDA Y DEL GABA

El sueño es uno de los dominios más comprometidos durante la transición a la menopausia. Los despertares nocturnos, la dificultad para conciliar el sueño y la sensación de descanso no reparador se relacionan tanto con la edad y la transición hormonal como con los sofocos nocturnos y la hiperactivación emocional (10). La melatonina presenta una plausibilidad biológica especialmente sólida por su papel en la regulación del ritmo circadiano y del inicio del sueño. En la transición a la menopausia, su uso ha sido propuesto como una estrategia potencialmente útil, sobre todo cuando predomina el insomnio de conciliación o mantenimiento (10).

En términos farmacotécnicos, la melatonina de liberación sostenida merece especial atención, ya que reproduce de forma más cercana la curva fisiológica nocturna que una formulación de liberación inmediata. Por ello, la presencia de 1,9 mg de melatonina de liberación sostenida constituye un atributo clínicamente coherente en una formulación orientada al descanso. El GABA, por su parte, añade una racionalidad biológica complementaria al actuar sobre circuitos relacionados con la hiperalerta y la facilitación del reposo, aunque su evidencia clínica como suplemento oral sigue siendo más limitada que su plausibilidad neurobiológica (8). En consecuencia, la combinación de cimicífuga con melatonina de liberación sostenida y GABA puede entenderse como una estrategia dirigida al fenotipo vasomotor-sueño, especialmente cuando los sofocos nocturnos y el descanso no reparador constituyen el núcleo de la consulta.

Micronutrientes como soporte complementario

Las vitaminas D y K tienen interés en esta etapa por su papel en metabolismo óseo y salud musculoesquelética. A su vez, las vitaminas B6, B9 y B12 participan en funciones metabólicas y neurológicas relevantes, incluyendo síntesis de neurotransmisores, metabolismo celular y función hematoneurológica. No deben

presentarse como tratamiento específico de sofocos, ansiedad o insomnio, pero sí como soporte complementario dentro de formulaciones dirigidas a mujeres en transición menopáusica, especialmente cuando se busca una estrategia global y no exclusivamente sintomática (11).

Orientación clínica según síntoma predominante

Desde una perspectiva práctica, el abordaje no hormonal de la transición a la menopausia puede beneficiarse de una orientación según el síntoma predominante (3). En este contexto, pueden reconocerse al menos dos perfiles clínicos frecuentes. El primero corresponde al fenotipo vasomotor-emocional, en el que los sofocos y la sudoración nocturna se acompañan de irritabilidad, nerviosismo o ansiedad leve. El segundo corresponde al fenotipo vasomotor-sueño, caracterizado por síntomas vasomotores asociados a dificultad para conciliar el sueño, despertares nocturnos y descanso no reparador (3,11).

Esta aproximación por clústeres sintomáticos permite integrar mejor la racionalidad clínica de determinadas

Intervención	Síntoma predominante	Mecanismo propuesto	Solidez del apoyo clínico	Comentario práctico
Cimicífuga racemosa	Trastornos vasomotores	Neuromodulación, probable participación serotoninérgica	Moderado, pero heterogéneo y extracto-específico	Opción no hormonal de mayor interés para sofocos y sudoración nocturna
Melissa officinalis	Irritabilidad, ansiedad leve	Posible modulación GABAérgica y efecto calmante	Bajo a moderado, evidencia específica menopáusica limitada	Útil como coadyuvante en perfil vasomotor-emocional
Melatonina de liberación sostenida	Alteraciones del sueño	Regulación circadiana y del inicio y mantenimiento del sueño	Moderado para sueño, plausibilidad sólida	Especial interés cuando predominan despertares y sueño no reparador
GABA	Hiperalerta, descanso	Modulación inhibitoria central	Bajo, con plausibilidad biológica	Papel complementario, no debe sobredimensionarse
Vitaminas D, K, B6, B9, B12	Soporte global	Función ósea, neurológica y metabólica	Complementario	No constituyen tratamiento específico de sofocos, ansiedad o insomnio

Tabla 1. Intervenciones no hormonales de interés durante la transición a la menopausia según síntoma predominante, plausibilidad biológica y solidez relativa del apoyo clínico



combinaciones. Así, una formulación que asocie cimicífuga con melisa puede alinearse con el perfil vasomotor-emocional, mientras que una combinación de cimicífuga con melatonina de liberación sostenida y GABA presenta una racionalidad clínica diferenciada en el perfil vasomotor-sueño.

La categoría de apoyo clínico refleja una valoración narrativa y no una gradación formal de evidencia. En el caso de Cimicifuga racemosa, la interpretación debe realizarse de manera extracto-específica.

LIMITACIONES

La interpretación de la evidencia sobre intervenciones no hormonales de origen natural durante la transición a la menopausia está condicionada por la heterogeneidad de los extractos botánicos, las diferencias en dosis, duración del tratamiento y desenlaces clínicos, así como por la elevada respuesta placebo descrita en estudios sobre síntomas vasomotores. En el caso de Cimicifuga racemosa, la variabilidad entre preparados limita la extrapolación de resultados y obliga a una lectura extracto-específica. Asimismo, la evidencia disponible para Melissa officinalis y GABA en mujeres en transición a la menopausia es más limitada y menos consistente que la existente para cimicífuga. Finalmente, al tratarse de una revisión narrativa, no se realizó una evaluación formal del riesgo de sesgo ni un metaanálisis cuantitativo, por lo que los hallazgos deben interpretarse como una síntesis cualitativa de la evidencia disponible.

CONCLUSIONES

La transición a la menopausia se caracteriza por la coexistencia de síntomas vasomotores, emocionales y del sueño que tienden a agruparse y reforzarse mutuamente, lo que justifica un abordaje clínico integrado. En mujeres que requieren o prefieren estrategias no hormonales, Cimicifuga racemosa representa una de las intervenciones botánicas con mayor trayectoria y con una señal de beneficio más consistente en el dominio vasomotor, si bien su eficacia debe interpretarse con prudencia y de forma extracto-específica. Por su parte, Melissa officinalis, la melatonina de liberación sostenida y el GABA pueden considerarse coadyuvantes en función del perfil sintomático predominante, especialmente cuando el componente emocional o la alteración del descanso adquieren relevancia clínica. En conjunto, una aproximación orientada por clústeres sintomáticos permite una selección más racional e individualizada de las estrategias no hormonales durante la transición a la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Di Carlo C, Cagnacci A, Gambacciani M, Palacios S, Rebelo C, Coronado P, Presa J, Sánchez S, Fatela A, Gomes Ferreira M, Nappi RE. Persistent gaps in menopause care: current recommendations of the POESIT group. *Maturitas*. 2025 Aug;199:108607. doi: 10.1016/j.maturitas.2025.108607.
2. Sánchez-Prieto M, Domínguez-Osorio NA, Morillo-Sallent E, Platón-Galofré C, López-Sanclemente M, Sánchez-Borrego R. La relación entre la transición a la menopausia y los trastornos del estado de ánimo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2023; 88(6):382-388. doi: 10.24875/RECHOG.23000106.
3. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200.
4. Hedao K, Badge AK, Tiwade YR, Bankar NJ, Mishra VH. Exploring the Efficacy and Safety of Black Cohosh (Cimicifuga racemosa) in Menopausal Symptom Management. *J Midlife Health*. 2024 Jan-Mar;15(1):5-11. doi: 10.4103/jmh.jmh_242_23.
5. Castelo-Branco C, Gambacciani M, Cano A, Minkin MJ, Rachoń D, Ruan X, Beer AM, Schnitker J, Henneicke-von Zepelin HH, Pickartz S. Review & meta-analysis: isopropanolic black cohosh extract iCR for menopausal symptoms - an update on the evidence. *Climacteric*. 2021 Apr;24(2):109-119. doi: 10.1080/13697137.2020.1820477. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33021111.
6. Castelo-Branco C, Navarro C, Beltrán E, Losa F, Camacho M; on the behalf of the Natural Products Study Group of the Spanish Menopause Society. Black cohosh efficacy and safety for menopausal symptoms. The Spanish Menopause Society statement. *Gynecol Endocrinol*. 2022 May;38(5):379-384. doi: 10.1080/09513590.2022.2056591.
7. Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (Cimicifuga racemosa) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Oct;27(10):844-8. doi: 10.3109/09513590.2010.538097.
8. Wang C, Huang Q, Liang CL, Zhang YW, Deng DH, Yu Y, Chen DB, Yang HJ, Yu XF. Effect of cimicifuga racemosa on menopausal syndrome caused by LHRH-a in breast cancer. *J Ethnopharmacol*. 2019 Jun 28;238:111840. doi: 10.1016/j.jep.2019.111840.



-
9. Mathews IM, Eastwood J, Lamport DJ, Cozannet RL, Fanca-Berthon P, Williams CM. Clinical Efficacy and Tolerability of Lemon Balm (*Melissa officinalis* L.) in Psychological Well-Being: A Review. *Nutrients*. 2024 Oct 18;16(20):3545. doi: 10.3390/nu16203545.
 10. Jehan S, Jean-Louis G, Zizi F, Auguste E, Pandi-Perumal SR, Gupta R, Attarian H, McFarlane SI, Hardeland R, Brzezinski A. Sleep, Melatonin, and the Menopausal Transition: What Are the Links? *Sleep Sci*. 2017 Jan-Mar;10(1):11-18. doi: 10.5935/1984-0063.20170003.
 11. Anagnostis P, Livadas S, Goulis DG, et al. EMAS position statement: Vitamin D and menopausal health. *Maturitas*. 2023;169:2-9.



ARTÍCULO

Mindfulness y menopausia: ciencia, bienestar y transformación consciente

Mindfulness and menopause: science, well-being and conscious transformation

Padilla E

Instructora de Mindfulness



La menopausia no es únicamente un cambio hormonal; representa también una transición vital que puede traer consigo nuevas preguntas, desafíos emocionales y oportunidades de transformación personal. Durante esta etapa, muchas mujeres experimentan síntomas físicos como sofocos, alteraciones del sueño o fatiga, junto con cambios emocionales relacionados con la ansiedad, el estrés, la irritabilidad o la sensación de pérdida de equilibrio interno.

Sin embargo, la evidencia científica actual sugiere que la forma en que transitamos esta etapa influye significativamente en el bienestar psicológico y la calidad de vida de las mujeres peri y posmenopáusicas. Diversas investigaciones en el ámbito de la salud de la mujer, la psiquiatría y la psiconeuroendocrinología han analizado la relación entre los cambios hormonales de la transición menopáusica y el aumento de la vulnerabilidad emocional, especialmente en contextos de estrés crónico o sensibilidad emocional previa. En este contexto, las prácticas basadas en mindfulness han mostrado resultados prometedores como herramientas de regulación emocional y autocuidado consciente. (1-3)

Los programas de reducción de estrés basados en mindfulness (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR) han demostrado beneficios relevantes en mujeres que atraviesan la menopausia. Ensayos clínicos aleatorizados reportan disminuciones significativas en estrés percibido, ansiedad, síntomas depresivos y malestar asociado a los síntomas menopáusicos tras la participación en este tipo de intervenciones. (4)

Asimismo, revisiones sistemáticas y metaanálisis recientes concluyen que las intervenciones basadas en mindfulness favorecen la regulación emocional, el afrontamiento psicológico y la calidad de vida en mujeres peri y posmenopáusicas. (5) La revisión publicada por Liu y colaboradores en *Frontiers in Public Health* encontró evidencia consistente de reducción de ansiedad, depresión y estrés, además de un incremento del bienestar psicológico y de la capacidad de atención plena tras este tipo de prácticas. (5)

En la misma línea, un ensayo clínico publicado en *Scientific Reports* observó que las mujeres que participaron en un programa de MBSR experimentaron una disminución significativa de los síntomas relacionados con la menopausia y una mejor relación con el estrés y las sensaciones corporales, en comparación con quienes no participaron en la intervención. (6)

Por otro lado, investigaciones recientes en psiconeuroendocrinología señalan que la transición menopáusica puede asociarse a un incremento de la vulnerabilidad emocional y del riesgo de síntomas depresivos. (7) Estos hallazgos refuerzan la importancia de estrategias psicológicas basadas en mindfulness, aceptación

CORRESPONDENCIA:

Elisa Padilla

Instructora de Mindfulness



y autocompasión como posibles factores protectores frente al impacto emocional de esta etapa vital.

Diversos estudios longitudinales también han encontrado un aumento del riesgo de ansiedad, estrés y síntomas depresivos durante la perimenopausia. (1-3) En este escenario, las intervenciones basadas en mindfulness y aceptación han mostrado beneficios potenciales para desarrollar flexibilidad psicológica, mejorar la regulación emocional y favorecer una relación más amable y consciente con los cambios físicos y emocionales propios de esta etapa. (5,7)

Así, puede afirmarse que los programas basados en mindfulness podrían contribuir a disminuir el estrés percibido, mejorar la calidad del sueño, reducir el impacto emocional de los síntomas menopáusicos y favorecer una mejor calidad de vida general. Más allá de “eliminar síntomas”, estas propuestas buscan desarrollar recursos internos que permitan vivir la transición menopáusica con mayor conciencia, equilibrio emocional y bienestar.

Un programa de acompañamiento basado en mindfulness y Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) podría ofrecer un espacio de pausa, escucha y autocuidado consciente para mujeres que atraviesan la menopausia o la perimenopausia. Inspirado en metodologías académicas de entrenamiento en atención plena, este tipo de propuesta integraría prácticas formales e informales de mindfulness junto con herramientas psicológicas orientadas al desarrollo de flexibilidad psicológica, aceptación emocional y conexión con los propios valores personales.

A lo largo de varias semanas de práctica, las participantes podrían aprender a relacionarse de una manera diferente con el cuerpo, las emociones y los pensamientos que aparecen durante esta etapa de la vida. En lugar de luchar constantemente contra la incomodidad o exigir “volver a ser como antes”, el enfoque consistiría en cultivar presencia, autocompasión y capacidad de respuesta consciente ante los cambios.

La práctica de mindfulness permitiría reconocer con

mayor claridad la experiencia presente momento a momento, mientras que ACT ayudaría a abrir espacio para la experiencia interna sin quedar atrapadas en ella, orientando la vida hacia aquello que verdaderamente importa. Desde esta perspectiva, la menopausia podría convertirse en una oportunidad para reconectar con una misma desde un lugar más consciente, auténtico y amable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(1):62-70.
2. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause*. 2014;21(2):198-206.
3. Bromberger JT, Epperson CN. Depression during and after the perimenopause: impact of hormones, genetics, and environmental determinants of disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018;45(4):663-678.
4. Carmody JF, Crawford S, Churchill L. A pilot study of mindfulness-based stress reduction for hot flashes. *Menopause*. 2011;18(6):611-620.
5. Liu Z, Sun Y, Zhang Y, et al. Effects of mindfulness-based interventions on menopausal symptoms and psychological health in women during menopausal transition: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2022;10:928374.
6. Wong C, Yip BHK, Gao T, et al. Mindfulness-based stress reduction (MBSR) or psychoeducation for the reduction of menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2018;8:6609.
7. Gordon JL, Girdler SS. Hormone replacement therapy in the treatment of perimenopausal depression. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;124:105095.



ARTÍCULO

Dieta mediterránea en menopausia: una estrategia nutricional integral en salud femenina

Mediterranean diet in menopause: a comprehensive nutritional strategy in women's health

Crisol-Martínez M

Farmacéutica por la Universidad de Granada. Doctora por la Universidad de Almería

RESUMEN

La menopausia es una transición biológica en la vida de la mujer, causada por el déficit de la función ovárica y por unos cambios a nivel metabólico y endocrino. Este reajuste incide en la composición corporal, en la vulnerabilidad cardiometabólica, en la solidez del tejido óseo, en la función muscular, en el bienestar emocional y en la calidad de vida de la mujer. En este escenario, la dieta mediterránea se ha consolidado como uno de los modelos dietéticos con mayor respaldo, asociados a un impacto favorable en la salud cardiovascular y metabólica en el conjunto de la población, especialmente durante las etapas climatéricas, como son la peri y posmenopáusicas. El propósito de este trabajo es revisar la literatura científica existente, sobre la posible asociación entre la dieta mediterránea y la salud en la menopausia. Las investigaciones actuales informan que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se relaciona con menor incidencia de síndrome metabólico, mejora en el perfil lipídico, disminución de la adiposidad central, mejorando la composición corporal, aumentando la densidad mineral ósea, favoreciendo la fuerza muscular, reduciendo la sintomatología menopáusica y protegiendo frente a síntomas depresivos. Sin embargo, aunque persisten algunas limitaciones en trabajos científicos, los datos que hay disponibles respaldan su incorporación como estrategia de intervención, incluido en el abordaje personalizado en la menopausia.

Palabras clave: menopausia, dieta mediterránea, síndrome metabólico, obesidad, salud ósea, síntomas menopáusicos.

INTRODUCCIÓN

La menopausia se identifica como una fase fisiológica de la longevidad de la mujer, definida retrospectivamente después de doce meses consecutivos sin menstruación y sin que exista ninguna causa patológica. Esto es debido al fallo folicular ovárico. Sin embargo, aparte de este concepto clínico, implica cambios sistémicos asociados a alteraciones hormonales, protagonizado por una disminución estrogénica, que repercuten a nivel metabólico, musculoesquelético, vascular y neuropsicológico (Cano et al., 2020; Silva et al., 2021).

Una de las modificaciones más significativas es la creciente adiposidad visceral, la reorganización de la grasa abdominal, la resistencia a la insulina, el agravamiento del perfil lipídico, la disminución de masa magra y densidad mineral ósea, así como una mayor manifestación de síntomas vasomotores, problemas de sueño, cansancio y inestabilidad afectiva (Silva et al., 2021; Vetrani et al., 2022). Estas modificaciones favorecen el desarrollo de patologías crónicas, a largo plazo. Debido a esta situación, las intervenciones no farmacológicas adquieren especial relevancia. De todas ellas, la dieta mediterránea se ha consolidado como un modelo alimentario de interés clínico. Se caracteriza por un alto consumo de verduras, frutas, frutos secos, cereales integrales, legumbres y aceite de oliva como principal fuente grasa; ingesta equilibrada de lácteos y pescado, con menor consumo de ultraprocesados y carnes rojas. El patrón dietético de la dieta mediterránea combina una elevada calidad nutricional, consumo de grasas saludables y un perfil antiinflamatorio (Cano et al., 2020; Barrea et al., 2021). En los últimos años, se han llevado a cabo numerosas investigaciones sobre la dieta mediterránea y transición a la menopausia (Yang et al., 2023). Este trabajo recopila algunos resultados en fases como la peri y postmenopausia.

CORRESPONDENCIA:

Mar Crisol-Martínez
marcrisol@menopautas.com



ASPECTO FISIOLÓGICO DE LA DIETA MEDITERRÁNEA EN MENOPAUSIA

La efectividad de la dieta mediterránea en la menopausia, se apoya en distintos procesos fisiológicos. El déficit estrogénico propicia el almacenamiento de grasa visceral, estrés oxidativo, disfunción endotelial e inflamación de bajo grado. Análogamente, empeora la sensibilidad a la insulina y aumenta el riesgo cardiovascular (Hidalgo-Mora et al., 2020; mCabre et al., 2024).

El modelo mediterráneo proporciona compuestos que actúan como moduladores de los procesos descritos: ácidos grasos monoinsaturados originarios del aceite de oliva, fibra fermentable, omega-3 procedente del pescado, micronutrientes esenciales y polifenoles de carácter antioxidante. Hidalgo-Mora et al. (2020) resaltan de manera específica la función metabólica del aceite de oliva como base alimentaria para disminuir elementos del síndrome metabólico vinculado a la menopausia. De igual manera, el modelo dietético de tipo mediterráneo podría relacionarse positivamente con la inflamación sistémica, la microbiota intestinal y la homeostasis glucolipídica, características muy importantes en la transición a la menopausia (Cabre et al., 2024).

DIETA MEDITERRÁNEA Y RIESGO CARDIOMETABÓLICO

La salud cardiometabólica ha sido la parte más estudiada y documentada. En una cohorte con 25 años de seguimiento dentro del Women's Health Study, Ahmad et al. (2023) observaron que a mayor adherencia a la dieta mediterránea, se obtenían mejores biomarcadores cardiometabólicos, con menor riesgo de mortalidad. En mujeres posmenopáusicas, Atalay et al. (2022) observaron una relación entre una mayor adherencia a la dieta mediterránea y disminución del riesgo cardiometabólico, relacionada con la composición corporal. Asimismo, Bajerska et al. (2025), en mujeres polacas posmenopáusicas, sugirieron una relación inversa entre la adherencia mediterránea y el síndrome metabólico.

Estos resultados muestran coherencia con la revisión de Vetrani et al. (2022), quienes llegan a la conclusión de que la dieta mediterránea puede atenuar algunas repercusiones a nivel metabólico que aparecen frecuentemente en la menopausia, en concreto referido a dislipemia, alteraciones de la glucosa en sangre y adiposidad abdominal.

En la práctica clínica, es muy importante debido a que el riesgo cardiovascular se incrementa de forma acusada tras la menopausia. Cano et al. (2020), en el posicionamiento de la European Menopause and Andropause Society, contemplan que la dieta mediterránea es una estrategia de tipo nutricional muy adecuada para la salud durante la menopausia.

OBESIDAD, COMPOSICIÓN CORPORAL Y ADIPOSIDAD CENTRAL

El aumento de peso y el acúmulo de grasa abdominal constituyen hallazgos frecuentes que predominan durante la transición menopáusica. En este escenario, la literatura científica existente, sugiere de nuevo, un efecto beneficioso de la dieta mediterránea. Best y Flannery (2023), usando datos del UK Women's Cohort Study, estudiaron una mayor adherencia a la dieta mediterránea con resultados más beneficiosos en el peso corporal y en perímetro de cintura en mujeres posmenopáusicas. Posteriormente, Best (2025) reforzó la asociación entre modelos dietéticos saludables e indicadores relevantes de salud cardiometabólica y composición corporal.

Leone y colaboradores (2022) sugieren una relación entre mayor adherencia mediterránea y disminución del riesgo de obesidad metabólicamente no saludable en mujeres. Además, Leone, Bertoli y colaboradores (2022) observaron una asociación entre modelo mediterráneo y baja incidencia de hígado graso en mujeres con obesidad o sobrepeso.

En el caso de realizar intervenciones, Tan et al. (2025) estudiaron la pauta de ejercicio domiciliario con o sin dieta mediterránea en mujeres posmenopáusicas, observando efectos beneficiosos en marcadores de adiposidad. Estos datos demuestran que la combinación de actividad física y dieta mediterránea puede proporcionar efectos complementarios.

Barrea et al. (2021) y Pugliese et al. (2020) sugieren la dieta mediterránea como un recurso terapéutico organizado para el abordaje de la obesidad en la menopausia.

SÍNTOMAS MENOPÁUSICOS Y CALIDAD DE VIDA

Además de los resultados metabólicos, hay que tener en cuenta la relación entre dieta mediterránea y sintomatología en la menopausia. Flor-Aleman et al. (2020), en el proyecto FLAMENCO, estudiaron que los hábitos alimenticios y la adherencia a la dieta mediterránea se relacionaban con síntomas menopáusicos.

Más tarde, Byrne-Kirk et al. (2024), en mujeres australianas durante la perimenopausia y menopausia, observaron que una alta adherencia a una dieta mediterránea se asoció con una disminución en la intensidad de sintomatología. Del mismo modo, Haghshenas et al. (2025) estudiaron la relación entre una mayor adherencia de dieta mediterránea y mayor calidad de vida climática, unido con una disminución de la sintomatología.

Pese a que la naturaleza observacional de la mayoría de estos estudios, dificulta plantear una relación causal, la coherencia entre investigaciones informa que el modelo mediterráneo, podría minimizar síntomas a través de mecanismos neuroendocrinos, inflamatorios y metabólicos.



SALUD MENTAL, CANSANCIO Y BIENESTAR

La menopausia además se vincula a una mayor vulnerabilidad a nivel psicológico en algunas mujeres. Estudios como el de Fan et al. (2026), utilizando la cohorte UK Biobank, informaron de la relación entre la dieta mediterránea y menor riesgo de depresión en la posmenopausia.

Además, Su et al. (2022) sugieren la asociación entre el patrón dietético mediterráneo y menor cansancio en mujeres posmenopáusicas. Este hallazgo adquiere una importancia clínica, debido a que el cansancio repercute directamente en la actividad diaria, ninciendo en la calidad de vida.

En relación con la salud física, Lampropoulou et al. (2024) informaron que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se relaciona con un aumento de la fuerza de prensión manual, un parámetro considerado marcador de la función muscular y posible fragilidad en años posteriores. Englobando todos los aspectos anteriores, estos trabajos amplían la perspectiva de la dieta mediterránea, no solo a nivel del metabolismo, integrándose dentro del concepto de envejecimiento saludable femenino.

SALUD ÓSEA Y MASA MUSCULOESQUELÉTICA

La pérdida acelerada de masa ósea debida al déficit estrogénico, constituye una preocupación en la menopausia. Quattrini et al. (2021) estudiaron la función de la dieta mediterránea en la prevención de la osteoporosis, incidiendo el valor de este modelo por su abundancia en nutrientes y compuestos bioactivos que aportan beneficio al remodelado óseo. Igualmente, Silva y colaboradores (2019) estudiaron que la dieta mediterránea se relaciona con mayor densidad mineral ósea y con mayor masa muscular en mujeres posmenopáusicas.

Estos resultados son muy relevantes debido a que el músculo y el hueso comparten un proceso de deterioro durante el envejecimiento. Un patrón dietético con capacidad para ninfluir de manera positiva sobre ambos tejidos, es una medida relevante para una posible prevención.

ESTRATEGIAS COMBINADAS Y NUTRICIÓN DE PRECISIÓN

Las investigaciones más actuales informan que el aporte del modelo mediterráneo podría fomentarse por medio de estrategias

personalizadas o combinadas. Cabre et al. (2024) proponen la nutrición personalizada, como estrategia prometedora para ncontrolar el riesgo cardiovascular en la menopausia, incluyendo matices metabólicos a nivel individual.

Por otro lado, Cannella et al. (2025), en un proyecto piloto, describieron efectos combinados del modelo mediterráneo establecidos con suplementos de fitoesteroles y ácidos grasos omega-3 incidiendo sobre el perfil lipídico en mujeres menopáusicas. nDe la misma manera, Marini (2022) plantea la adhesión de la dieta mediterránea e isoflavonas de soja para el abordaje del síndrome metabólico en la menopausia. Estos enfoques requieren mayor evidencia experimental, pero marcan un camino hacia paradigmas terapéuticos integrales.

Tabla 1. Principales estudios sobre dieta mediterránea y menopausia incluidos en la revisión

Autor/año	Diseño del estudio	Población	Principales hallazgos
Ahmad et al., 2023	Cohorte prospectiva	Mujeres del Women's Health Study	Mayor adherencia a dieta mediterránea asociada con mejor perfil cardiometabólico y menor riesgo de mortalidad
Atalay et al., 2022	Estudio transversal	Mujeres posmenopáusicas	Asociación entre dieta mediterránea y menor riesgo cardiometabólico
Bajerska et al., 2025	Estudio transversal	Mujeres posmenopáusicas polacas	Menor prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes
Best y Flannery, 2023	Cohorte	Mujeres del UK Women's Cohort Study	Relación favorable con peso corporal y perímetro de cintura
Byrne-Kirk et al., 2024	Estudio transversal	Mujeres peri y menopáusicas australianas	Menor severidad de síntomas menopáusicos
Fan et al., 2026	Cohorte UK Biobank	Mujeres posmenopáusicas	Asociación con menor riesgo de depresión
Lampropoulou et al., 2024	Estudio observacional	Mujeres posmenopáusicas	Asociación con mayor fuerza de prensión manual
Silva et al., 2019	Estudio observacional	Mujeres posmenopáusicas	Mayor densidad mineral ósea y masa muscular
Tan et al., 2025	Ensayo clínico aleatorizado	Mujeres posmenopáusicas	Mejora de marcadores de adiposidad con ejercicio y dieta mediterránea

Fuente: elaboración propia a partir de los estudios revisados



CALIDAD GLOBAL DE LA EVIDENCIA Y LIMITACIONES

Debido al aumento de estudios científicos, deben identificarse algunas limitaciones metodológicas. Muchos trabajos disponibles son transversales, dificultando establecer ncausalidad. La adherencia a la dieta mediterránea es valorada a partir de cuestionarios nregistrados por la propia persona, susceptible a sesgo de recuerdo. Adicionalmente nsubsisten disparidades culturales en la definición conceptual de “dieta mediterránea”. La revisión sistemática de Gonçalves et al. (2024) corrobora la utilidad clínica de la cuestión, pero además la urgencia de ensayos controlados de mayor duración, con nresultados clínicamente relevantes y categorización por fase menopáusica. En consecuencia, pese a que la evidencia es prometedora, aún son necesarios resultados más esclarecedores.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Según los datos disponibles, la dieta mediterránea puede considerarse como una nestrategia no farmacológica de primera línea, en el abordaje integral de la menopausia, mespecialmente en mujeres con adiposidad abdominal, dislipemia, mayor riesgo cardiovascular o patrones dietéticos de baja calidad. Su implementación debería realizarse junto con actividad física regular, horas de sueño suficientes, cese del tabaquismo y gestión del estrés. En determinados pacientes, un manejo personalizado podría aumentar los beneficios (Cabre et al., 2024).

CONCLUSIONES

La menopausia constituye una etapa relevante, para la prevención de patología crónica en la mujer. Estudios científicos actuales muestran que una alta adherencia a la dieta mediterránea se vincula con mejoras en riesgo cardiometabólico, adiposidad abdominal y peso corporal, salud del hígado, fuerza muscular, masa ósea, síntomas menopáusicos, salud mental y cansancio. Aunque se requieren más estudios, los datos existentes son coherentes y respaldan el papel de la dieta mediterránea como estrategia nutricional en esta etapa vital. Por consiguiente, su difusión debería incorporarse de manera estructurada en programas clínicos y de salud pública enfocados a mujeres peri y posmenopáusicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad, S., Moorthy, M. V ., Lee, I. M., Ridker, P. M., Manson, J. E., Buring, J., Demler, O. V ., & Mora, S. (2023). The Mediterranean diet, cardiometabolic biomarkers, and risk of all-cause mortality: A 25-year follow-up study of the Women’s Health Study. medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2023.10.02.23296458>
2. Atalay, B. G., Akkuş, Ö. Ö., & Yapıcı, Y . (2022). Adherence to a Mediterranean diet and cardio-metabolic risk in postmenopausal women by body composition. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 31(2), 312–319. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202206_31\(2\).0017](https://doi.org/10.6133/apjcn.202206_31(2).0017)
3. Bajerska, J., Skoczek-Rubińska, A., Dębińska-Kubiak, M., Stanisławska, W., & Walkowiak, J. (2025). Association between adherence to the Mediterranean diet and metabolic syndrome and its components among Polish postmenopausal women: A cross-sectional study. *Nutrients*, 17(17), 2727. <https://doi.org/10.3390/nu17172727>
4. Barrea, L., Pugliese, G., Laudisio, D., Colao, A., Savastano, S., & Muscogiuri, G. (2021). Mediterranean diet as medical prescription in menopausal women with obesity: A practical guide for nutritionists. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 61(7), 1201–1211. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1755220>
5. Best, N. (2025). Dietary patterns and their associations with body composition, cardiometabolic and bone health in postmenopausal women. *Post Reproductive Health*, 31(2), 87–95. <https://doi.org/10.1177/20533691251339566>
6. Best, N., & Flannery, O. (2023). Association between adherence to the Mediterranean diet and the Eatwell Guide and changes in weight and waist circumference in post-menopausal women in the UK Women’s Cohort Study. *Post Reproductive Health*, 29(1), 25–32. <https://doi.org/10.1177/20533691231156643>
7. Byrne-Kirk, M., Mantzioris, E., Scannell, N., & Villani, A. (2024). Adherence to a Mediterranean-style diet and severity of menopausal symptoms in perimenopausal and menopausal women from Australia: A cross-sectional analysis. *European Journal of Nutrition*, 63(7), 2743–2751. <https://doi.org/10.1007/s00394-024-03462-3>
8. Cabre, H. E., Woolf, E. K., & Redman, L. M. (2024). Precision nutrition for management of cardiovascular disease risk during menopause. *Lifestyle Genomics*, 17(1), 93–101. <https://doi.org/10.1159/000540337>
9. Cannella, F., Algaria, E. A., Brunetti, K., Del Quondam, S., Bottan, D., Cervia, D., & Catalani, E. (2025). Synergistic effects of Mediterranean diet combined with phytosterol-based supplements and omega-3 fatty acids on lipid profiles: A pilot study in menopausal women. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1645102. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1645102>
10. Cano, A., Marshall, S., Zolfaroli, I., Bitzer, J., Ceausu, I., Chedraui, P., Durmusoglu, F., Erkkola, R., Goulis, D. G., Hirschberg, A. L., Kiesel, L., Lopes, P., Pines, A., van Trotsenburg, M., Lambrinouadaki, I., & Rees, M.



- (2020). The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position statement. *Maturitas*, 139, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.07.001>
11. Fan, M., Jin, G., Gao, Y., Jia, Y., Zeng, J., Chen, B., You, Q., Tian, Q., & Xu, S. (2026). The association between the Mediterranean diet and depression risk in postmenopausal women: Evidence from the UK Biobank cohort study. *Journal of Affective Disorders*, 405, 121645. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2026.121645>
 12. Flor-Aleman, M., Marín-Jiménez, N., Coll-Risco, I., Aranda, P., & Aparicio, V. A. (2020). Influence of dietary habits and Mediterranean diet adherence on menopausal symptoms: The FLAMENCO project. *Menopause*, 27(9), 1015–1021. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001574>
 13. Gonçalves, C., Moreira, H., & Santos, R. (2024). Systematic review of Mediterranean diet interventions in menopausal women. *AIMS Public Health*, 11(1), 110–129. <https://doi.org/10.3934/publichealth.2024005>
 14. Haghshenas, N., Ghoreishy, S. M., Noormohammadi, M., Hosseini-Baharanchi, F. S., & Shidfar, F. (2025). Association between modified Mediterranean diet score and menopause-specific quality of life and symptoms: A cross-sectional study. *Scientific Reports*, 15(1), 31682. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-17578-x>
 15. Hidalgo-Mora, J. J., Cortés-Sierra, L., García-Pérez, M. Á., Tarín, J. J., & Cano, A. (2020). Diet to reduce the metabolic syndrome associated with menopause: The logic for olive oil. *Nutrients*, 12(10), 3184. <https://doi.org/10.3390/nu12103184>
 16. Lampropoulou, V., Karagkouni, I., Armeni, E., Chatzivasileiou, P., Chedraui, P., Kontou, L., Augoulea, A., Kaparos, G., Panoskaltis, T., Alexandrou, A., & Lambrinou, I. (2024). Adherence to the Mediterranean diet is associated with handgrip strength in postmenopausal women. *Climacteric*, 27(4), 382–388. <https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2368484>
 17. Leone, A., Bertoli, S., Bedogni, G., Vignati, L., Pellizzari, M., & Battezzati, A. (2022). Association between Mediterranean diet and fatty liver in women with overweight and obesity. *Nutrients*, 14(18), 3771. <https://doi.org/10.3390/nu14183771>
 18. Leone, A., De Amicis, R., Battezzati, A., & Bertoli, S. (2022). Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolically unhealthy obesity in women: A cross-sectional study. *Frontiers in Nutrition*, 9, 858206. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.858206>
 19. Pugliese, G., Barrea, L., Laudisio, D., Aprano, S., Castellucci, B., Framondi, L., Di Matteo, R., Savastano, S., Colao, A., & Muscogiuri, G. (2020). Mediterranean diet as tool to manage obesity in menopause: A narrative review. *Nutrition*, 79–80, 110991. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110991>
 20. Quattrini, S., Pampaloni, B., Gronchi, G., Giusti, F., & Brandi, M. L. (2021). The Mediterranean diet in osteoporosis prevention: An insight in a peri- and postmenopausal population. *Nutrients*, 13(2), 531. <https://doi.org/10.3390/nu13020531>
 21. Silva, T. R. D., Martins, C. C., Ferreira, L. L., & Spritzer, P. M. (2019). Mediterranean diet is associated with bone mineral density and muscle mass in postmenopausal women. *Climacteric*, 22(2), 162–168. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1529747>
 22. Silva, T. R., Oppermann, K., Reis, F. M., & Spritzer, P. M. (2021). Nutrition in menopausal women: A narrative review. *Nutrients*, 13(7), 2149. <https://doi.org/10.3390/nu13072149>
 23. Su, Y., Cochrane, B. B., Reding, K., Herting, J. R., Tinker, L. F., & Zaslavsky, O. (2022). Mediterranean diet and fatigue among community-dwelling postmenopausal women. *Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics*, 41(1), 22–45. <https://doi.org/10.1080/21551197.2022.2025972>
 24. Tan, A., Dunseath, G., Thomas, R. L., Prior, S. L., Bracken, R. M., & Churm, R. (2025). Effect of home-based exercise with or without a Mediterranean-style diet on adiposity markers in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Physiological Reports*, 13(3), e70239. <https://doi.org/10.14814/phy2.70239>
 25. Vetrani, C., Barrea, L., Rispoli, R., Verde, L., De Alteriis, G., Docimo, A., Auriemma, R. S., Colao, A., Savastano, S., & Muscogiuri, G. (2022). Mediterranean diet: What are the consequences for menopause? *Frontiers in Endocrinology*, 13, 886824. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.886824>
 26. Yang, J., Song, Y., Gaskins, A. J., Li, L. J., Huang, Z., Eriksson, J. G., Hu, F. B., Chong, Y. S., & Zhang, C. (2023). Mediterranean diet and female reproductive health over lifespan: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 229(6), 617–631. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.05.030>



ARTÍCULO

Empleo de productos naturales para los trastornos del sueño durante la menopausia

Uso de produtos naturais para distúrbios do sono durante a menopausa
Use of natural products for sleep disorders during menopause

Herrera Muñoz AM

*Facultativa Especialista en Ginecología y Obstetricia. Coordinadora grupo de Terapias Naturales de la AEEM.
Hospital Universitario de Poniente, El Ejido, Almería*

RESUMEN

Introducción: El insomnio es uno de los síntomas más frecuentes durante la transición menopáusica y la posmenopausia, afectando significativamente a la calidad de vida de las mujeres. Su origen es multifactorial e incluye cambios hormonales, síntomas vasomotores, alteraciones del ritmo circadiano y factores psicológicos. Existen diversas opciones terapéuticas, desde medidas no farmacológicas hasta productos naturales y tratamientos farmacológicos específicos.

Objetivo: Revisar las principales alternativas naturales disponibles para el manejo del insomnio durante la transición menopáusica y la posmenopausia, analizando la evidencia científica sobre su eficacia, seguridad y posible papel como complemento de las medidas higiénicas del sueño y otras estrategias terapéuticas.

Material y métodos: Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica sobre el tratamiento del insomnio durante la transición y la posmenopausia. Para ello, se analizaron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que evaluaron la eficacia y seguridad de las principales alternativas terapéuticas disponibles. La revisión se centró especialmente en productos naturales, incluyendo extractos de plantas medicinales, melatonina y magnesio, así como en otras

estrategias terapéuticas utilizadas en la práctica clínica, como la terapia hormonal de la menopausia, la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I), las benzodiazepinas y los antagonistas de los receptores de orexina.

Resultados: Los productos naturales muestran una eficacia leve-moderada en la mejoría de los síntomas de insomnio durante la perimenopausia y la posmenopausia. A pesar de ello, presentan un bajo índice de efectos secundarios y un excelente perfil de seguridad, lo que los convierte en una opción terapéutica atractiva, especialmente en casos de insomnio leve o moderado. Su utilidad es mayor cuando se integran dentro de una estrategia global que incluya medidas de higiene del sueño y terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I), considerada la intervención no farmacológica con mayor evidencia científica.

Conclusiones: Los productos naturales pueden ser una opción útil y segura para el tratamiento del insomnio leve o moderado durante la perimenopausia y la posmenopausia. Su eficacia es mayor cuando forman parte de una estrategia integral que incluya medidas de higiene del sueño y terapia cognitivo-conductual para el insomnio.

Palabras clave: Trastornos del sueño- Insomnio- Extractos de plantas- Suplementos- Menopausia

RESUMO

Introdução: A insônia é um dos sintomas mais frequentes durante a transição menopáusica e pós-menopausa, afetando significativamente a qualidade de vida das mulheres. Sua origem é multifatorial e inclui alterações hormonais, sintomas vasomotores, distúrbios do ritmo circadiano e fatores

CORRESPONDENCIA:

Alejandra María Herrera Muñoz
alejandrahm86@gmail.com



psicológicos. Existem diversas opções terapêuticas, que variam de medidas não farmacológicas a produtos naturais e tratamentos farmacológicos específicos.

Objetivo: Revisar as principais alternativas naturais disponíveis para o manejo da insônia durante a transição menopáusicas e pós-menopausa, analisando as evidências científicas sobre sua eficácia, segurança e potencial papel como complemento às medidas de higiene do sono e outras estratégias terapêuticas.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma revisão narrativa da literatura científica sobre o tratamento da insônia durante a transição menopáusicas e pós-menopausa. Ensaio clínico, revisões sistemáticas e meta-análises que avaliaram a eficácia e a segurança das principais alternativas terapêuticas disponíveis foram analisados. A revisão focou-se particularmente em produtos naturais, incluindo extratos de plantas medicinais, melatonina e magnésio, bem como outras estratégias terapêuticas utilizadas na prática clínica, como a terapia hormonal da menopausa, a terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I), benzodiazepínicos e antagonistas dos receptores de orexina.

Resultados: Os produtos naturais demonstram eficácia leve a moderada na melhoria dos sintomas de insônia durante a perimenopausa e a pós-menopausa. Apesar disso, apresentam baixa incidência de efeitos colaterais e um excelente perfil de segurança, tornando-os uma opção terapêutica atraente, especialmente em casos de insônia leve ou moderada. Sua utilidade é maior quando integrados a uma estratégia abrangente que inclua medidas de higiene do sono e terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I), considerada a intervenção não farmacológica com maior respaldo científico.

Conclusões: Os produtos naturais podem ser uma opção útil e segura para o tratamento da insônia leve a moderada durante a perimenopausa e a pós-menopausa. Sua eficácia é maior quando fazem parte de uma estratégia abrangente que inclua medidas de higiene do sono e terapia cognitivo-comportamental para insônia.

Palavras-chave: Distúrbios do sono - Insônia - Extratos de plantas - Suplementos - Menopausa

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, el sueño “es un proceso biológico complejo que permite al cuerpo entrar en un período de inconsciencia reversible durante el cual las funciones cerebrales persisten activas con el propósito de preservar la salud”. El sueño es esencial para el desarrollo neuronal, el aprendizaje, la memoria, la salud cardiovascular y metabólica. Si no hay un

sueño de calidad, las consecuencias pueden dañar la salud mental y física. La falta de sueño interfiere en las relaciones personales y sociales, así como en la productividad y el desempeño laboral. La calidad del sueño depende más de la capacidad de descansar y de recuperar las funciones vitales (1). Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), la calidad del sueño depende de tres aspectos: la duración, la continuidad y la profundidad. A corto plazo la privación de sueño conlleva dificultad de concentración, somnolencia, déficit de memoria, disminución de la capacidad de reacción y del rendimiento físico, así como cambios de humor. Sin embargo, a largo plazo sus consecuencias presentan una mayor relevancia en la salud, ya que nos predispone a padecer enfermedades mentales como puede ser un deterioro cognitivo crónico, ansiedad o depresión, así como enfermedades cardiovasculares y metabólicas como son la hipertensión arterial, la obesidad o la diabetes; y enfermedades inmunológicas como el lupus eritematoso sistémico (LES) (2).

El sueño se organiza en ciclos compuestos por distintas fases que se repiten a lo largo de la noche y son esenciales para la recuperación física y mental. Estas fases se dividen en sueño no REM (NREM), que representa aproximadamente el 75 % del sueño total, y sueño REM, que ocupa el 25 % restante. El sueño NREM incluye tres etapas: N1, una fase ligera de transición entre la vigilia y el sueño; N2, caracterizada por una mayor relajación corporal y disminución de la actividad fisiológica; y N3 o sueño profundo, fundamental para la recuperación física, la memoria y los procesos reparadores del organismo. Por su parte, el sueño REM se caracteriza por una elevada actividad cerebral y es clave para el mantenimiento de las funciones cognitivas como la memoria y el aprendizaje. A lo largo de la noche, las fases profundas disminuyen y aumentan los periodos REM, especialmente en la segunda mitad del descanso nocturno.

El patrón y la calidad del sueño están determinados tanto por factores genéticos como ambientales. Se estima que entre un 40 y un 50 % de las características del sueño tienen una base genética, aunque también se ven influenciadas por múltiples estímulos externos y hábitos de vida. La regulación del sueño depende principalmente del sistema activador reticular ascendente (SAR), estructura encargada de controlar el estado de vigilia y diversas funciones vitales durante el descanso. Este sistema mantiene una interacción constante con diferentes centros reguladores del sistema nervioso central, entre los que destaca el núcleo supraquiasmático (NSQ), considerado el principal organizador de los ritmos del sueño. El NSQ coordina el ritmo circadiano, un mecanismo biológico interno que regula funciones como la temperatura corporal, la alimentación, la actividad motora y el ciclo sueño-vigilia. Aunque este ritmo tiene un origen endógeno, necesita sincronizarse con señales ambientales, siendo la alternancia entre luz y oscuridad el principal sincronizador externo. También



influyen otros factores, como los horarios de alimentación, la práctica regular de ejercicio físico, las rutinas de sueño y la interacción social. Además de los factores circadianos, existen mecanismos homeostáticos relacionados con parámetros fisiológicos, como la glucemia o el pH sanguíneo, así como factores cronológicos, especialmente la edad, que modifican la arquitectura del sueño a lo largo de la vida. La regulación del ciclo sueño-vigilia depende de la interacción coordinada de distintas regiones cerebrales y de diversos neurotransmisores que actúan de forma jerárquica. Estos neurotransmisores se clasifican en tres grupos principales: estimulantes, como son la dopamina, noradrenalina, histamina, orexinas y glutamato; inhibitorios, entre los que destacan el GABA, la adenosina y la glicina; y regulatorios, como la melatonina y la acetilcolina. El equilibrio entre los sistemas que promueven la vigilia y los que inducen el sueño permite mantener estados adecuados de alerta y descanso. En este proceso, el núcleo preóptico ventrolateral (POVL) desempeña un papel fundamental, ya que favorece el sueño mediante la liberación de GABA, inhibiendo los sistemas activadores de la vigilia. Durante el estado de alerta ocurre el mecanismo contrario: neurotransmisores estimulantes como la noradrenalina y la acetilcolina inhiben el POVL, manteniendo al organismo despierto y activo (3).

Según la nota de prensa publicada por la SEN en el Día Mundial del Sueño de 2026, el 56% de la población española adulta no duerme el número de horas recomendadas y más del 50% no tiene un sueño reparador, así como más de 4 millones de personas en España padecen algún trastorno de sueño crónico y grave (4). De todos los trastornos del sueño, el más frecuente en la menopausia es el insomnio con una prevalencia que va del 40 al 70%, seguido del síndrome de piernas inquietas (20-24%) y el SAOS (15-20%). Estos datos reflejan la necesidad de identificar y tratar precozmente los trastornos del sueño en esta etapa, dado su impacto sobre el bienestar físico, emocional y cognitivo (5) (6). El diagnóstico del insomnio es principalmente clínico y se basa en una anamnesis detallada y una exploración física orientada a detectar posibles trastornos asociados, como el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Para complementar la valoración pueden utilizarse escalas validadas, como el Índice de Gravedad del Insomnio (ISI), el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI), la Escala de Somnolencia de Epworth (ESS) y el cuestionario STOP-Bang. En casos complejos o resistentes al tratamiento, se recurre a pruebas específicas como la polisomnografía, considerada la técnica de referencia para estudiar el sueño mediante el registro de distintos parámetros fisiológicos durante la noche. También puede emplearse la actigrafía, un método menos invasivo que permite analizar los ciclos de actividad y descanso durante varios días y resulta útil para valorar alteraciones del ritmo circadiano e insomnio.

Tras la implementación de medidas de higiene del sueño y de la terapia cognitivo-conductual, consideradas la primera

línea de tratamiento del insomnio en la menopausia, el empleo de productos naturales puede representar una estrategia terapéutica útil y bien tolerada para aquellas mujeres que continúan presentando alteraciones del descanso. Sustancias como la melatonina, la valeriana, la pasiflora, el magnesio o determinados fitoterápicos han mostrado beneficios en la mejora de la conciliación y la calidad del sueño, además de contribuir a disminuir la ansiedad y el impacto de los síntomas vasomotores nocturnos. El interés por estas alternativas radica en su perfil de seguridad, su menor riesgo de dependencia y su enfoque más fisiológico, especialmente en mujeres que desean evitar tratamientos farmacológicos hipnóticos u hormonales. No obstante, su utilización debe individualizarse y formar parte de un abordaje integral supervisado por profesionales sanitarios, con el objetivo de optimizar el descanso y mejorar la calidad de vida durante la transición menopáusica (7).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica entre abril y mayo de 2026 en las bases de datos PubMed, MEDLINE y Cochrane library. Los términos de búsqueda utilizados, en inglés y español, incluyeron: "alteraciones del sueño" OR "insomnio" OR "sleep disorders" OR "insomnia", combinados con "menopausia" OR "menopause" OR "productos naturales" OR "natural products", utilizando operadores booleanos (AND, OR). Se seleccionaron artículos publicados entre 2016 y 2026, priorizando ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios observacionales.

DESARROLLO TEMÁTICO

El insomnio en la etapa de la peri y la menopausia

Las alteraciones del sueño constituyen un problema muy prevalente en la etapa de la menopausia. Mientras que en la transición a la menopausia se estima entre un 40-69%, el grupo de Nappi y colaboradores en 2021 estimaron una frecuencia en la posmenopausia que ronda entre el 60-69% en Europa, EEUU y Japón (8). Según una encuesta nacional llevada a cabo en España por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) a mujeres entre los 40 y los 65 años el insomnio se trata del segundo síntoma más frecuente en la etapa de la perimenopausia después de los sofocos (58%), mientras que en la etapa de la menopausia lo sitúa como cuarto síntoma en frecuencia (alrededor de un 40%) (9).

El insomnio en la menopausia presenta una serie de características diferenciales respecto a la premenopausia. Diferentes estudios han revelado que las alteraciones del sueño asociadas a la menopausia se caracterizan, sobre todo, por aumento del número de despertares nocturnos con aumento del tiempo de vigilia tras el inicio del sueño, insuficiente sueño reparador, dificultades para conciliar el sueño y despertares tempranos. Sin embargo, a diferencia del



trastorno de insomnio clásico, no se observaron diferencias con respecto a mujeres jóvenes en el tiempo total de sueño ni en la hiperactivación tras los despertares. Es por ello por lo que las alteraciones del sueño asociadas a la menopausia tienen que ser entendidas como una entidad propia de este periodo de la mujer, cuyo origen está muy relacionado con los cambios hormonales propios de esta etapa y, por tanto, su tratamiento no debe estar basado en un enfoque tradicional del insomnio sino en la naturaleza del propio proceso. La base fisiológica de las alteraciones del sueño en la menopausia tiene como base los cambios hormonales, pero está muy influenciada por las alteraciones del ánimo y la presencia de sofocos. Además, se conoce que el principal factor predictor de alteraciones del sueño en la menopausia es el antecedente de trastorno de insomnio o depresión en la premenopausia, sin embargo, la mayoría de las mujeres con insomnio no presentan estos antecedentes (10) (11) (12). Los sofocos se asocian hasta a

tres veces más despertares nocturnos. Estudios sobre el sueño realizados con métodos objetivos como es la polisomnografía han demostrado cómo hasta el 78% de los sofocos se asocian a despertares nocturnos, a pesar de que la paciente no sea consciente de los mismos (13). Sin embargo, cuando se

Tabla 2. Principales productos naturales para las alteraciones del sueño en la menopausia.

Producto	Mecanismo acción	Principales resultados	Posología	Interac/contraindicaciones	Reacc. adversas
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
Valeriana (<i>Valeriana officinalis</i>)	Unión receptores GABA	Ansiolítico Sedante suave. Antiespasmódica. Favorece el sueño	600 mg ext ^o etanólico/ día	Codeína, citalopram benzodiazepinas	No descritas
Whitania (<i>Withania somnifera</i>)	GABA mimético	Adaptógeno Ansiolítico	125-1200 mg/día	No descritas	No descritas
Melisa (<i>Melissa officinalis</i>)	↓GABA-transaminasa	Ansiolítico	300-900 mg/ día	No descritas	No descritas
Manzanilla (<i>Matricaria recutita</i>)	Ligando receptor benzodiazepínico	Ansiolítico	200 mg 1-4 veces/día	No descritas	No descritas
Lavanda (<i>Lavandula angustifolia</i>)	↓liberación glutamato Modulación receptores 5HT _{1A}	Ansiolítico Alteraciones del sueño	80 mg/día de aceite esencial	No descritas	No descritas
Hierbaluisa (<i>Lippia citriodora</i>)	Modulación sistema GABA	Ansiolítico Favorece el sueño	No descrita	No descritas	No descritas

Amapola de California	Modular la actividad de los receptores GABA-A	Alivio de la ansiedad y como ayuda para conciliar el sueño.	960-1500 mg /día	No descritas	No tomar con benzodiazepina Antihistamínicos
Melatonina	Regulación del ritmo circadiano (receptores cerebrales MT)	Favorece conciliación y mantenimiento del sueño	< 2 mg: inducción 2-5 mg: mantenimiento	No descritas	No descritas
Magnesio	Antagonista receptores NMDA y agonista receptores GABA	Favorece relajación	200-400 mg diarios de bisglicinato de magnesio	No descritas	No descritas

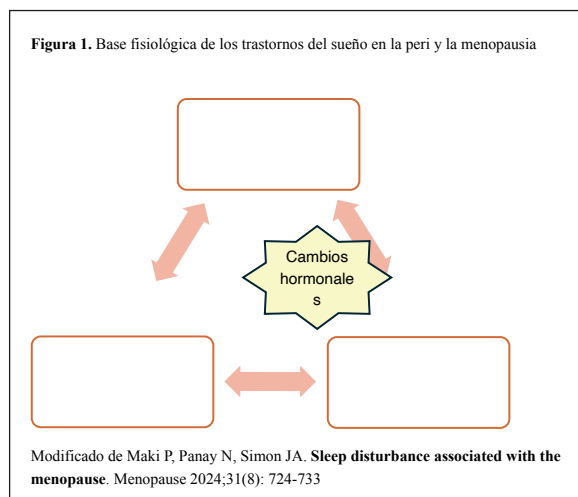


Tabla 1. Factores que intervienen en los trastornos del sueño en la menopausia

Insomnio crónico		
Factores predisponentes	Factores precipitantes	Factores perpetuantes
Antecedentes de insomnio o depresión	Envejecimiento	Pensamientos, creencias acerca del sueño
Pensamientos o conductas obsesivas	Mala salud	Hábitos de sueño
Cambios hormonales	Dolor	Influencia negativa en el estado de ánimo
Irregularidad circadiana debido al envejecimiento	Estrés	Hiperactivación
	Sofocos	Sofocos

Modificado de Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostini EC, Palagini L, Nobili L et al. *Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments.* Climacteric 2020. DOI: 10.1080/13697137.2020.1799973

Navarro MC, Losa F, Alonso MJ, Bachiller I, Beltrán E, Estivill C et al. *Productos naturales en la gestión del sueño, menoguía AEEM.* Primera edición. Granada: Universidad de Granada; 2024.



estudia el sueño en un amplio grupo de mujeres menopáusicas, tan sólo un tercio de las que manifiestan insomnio presentan sofocos (14).

Figura 1. Nappi y colaboradores explican las causas de este insomnio mediante el modelo de las 3P (15). Tabla 1.

Tratamiento del insomnio

La base del tratamiento de las alteraciones del sueño durante la menopausia se sustenta en tres pilares fundamentales que deben abordarse de forma integral para lograr una mejoría significativa y duradera de la calidad del descanso. El primero de estos pilares consiste en la identificación y tratamiento adecuado de las comorbilidades que pueden contribuir al deterioro del sueño o agravar los síntomas ya existentes. Entre ellas destacan la apnea obstructiva del sueño, cuya prevalencia aumenta en las mujeres tras la menopausia debido a cambios hormonales y a la redistribución de la grasa corporal; la diabetes mellitus, que puede provocar despertares nocturnos relacionados con alteraciones glucémicas; la hipertensión arterial, frecuentemente asociada a una peor calidad del sueño; y la obesidad, factor estrechamente vinculado tanto a la apnea del sueño como a la fragmentación del descanso. El abordaje correcto de estas patologías mediante medidas específicas, cambios en el estilo de vida y tratamientos médicos adecuados resulta esencial para optimizar el sueño y mejorar la salud global de la mujer menopáusica (16). El segundo pilar está constituido por las medidas de higiene del sueño, conocidas también como la “biblia del sueño”, debido a que reúnen un conjunto de recomendaciones respaldadas por la evidencia científica destinadas a favorecer un descanso reparador. Estas medidas incluyen mantener horarios regulares de sueño y vigilia, evitar las siestas prolongadas o tardías, reducir el consumo de cafeína, alcohol y nicotina especialmente en las horas previas al descanso, realizar actividad física de forma regular pero evitando el ejercicio intenso al final del día, crear un ambiente adecuado en el dormitorio con una temperatura confortable, oscuridad y ausencia de ruidos, así como limitar el uso de pantallas electrónicas antes de acostarse. Asimismo, se recomienda reservar la cama exclusivamente para dormir y para la actividad sexual, evitando actividades como trabajar, comer o ver televisión en ella. Aunque estas recomendaciones pueden parecer sencillas, constituyen una herramienta de gran valor para restablecer hábitos saludables y favorecer la consolidación del sueño (17). El tercer pilar es la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I), considerada actualmente el tratamiento de primera línea para los trastornos de sueño crónicos. Esta intervención psicológica estructurada tiene como objetivo modificar los pensamientos, creencias y comportamientos que perpetúan las dificultades para dormir. La TCC-I combina diferentes técnicas, entre las que destacan el control de estímulos, que busca fortalecer la asociación

entre la cama y el sueño; la restricción del tiempo en cama, orientada a aumentar la eficiencia del sueño; las técnicas de relajación para reducir la activación física y mental; y la reestructuración cognitiva, destinada a identificar y corregir ideas erróneas o preocupaciones excesivas relacionadas con el sueño. Gracias a este abordaje, las pacientes aprenden a disminuir la ansiedad asociada al sueño, reducen la hipervigilancia nocturna y desarrollan estrategias eficaces para afrontar los despertares y las dificultades para conciliar el sueño (18) (19). La combinación de estos tres pilares —tratamiento de las comorbilidades, higiene del sueño y terapia cognitivo-conductual— constituye la estrategia más sólida y eficaz para mejorar el descanso y la calidad de vida de las mujeres durante la menopausia.

Productos naturales para los trastornos del sueño

Cuando las medidas no farmacológicas descritas previamente no resultan suficientes para controlar los síntomas, o en aquellas situaciones caracterizadas por episodios leves y transitorios de estrés, nerviosismo o insomnio —circunstancias muy frecuentes durante la perimenopausia y la menopausia—, puede ser útil recurrir a determinadas alternativas naturales que contribuyan a mejorar la calidad del descanso. En este contexto, existe un amplio arsenal de productos basados en extractos de plantas con propiedades ansiolíticas, que tradicionalmente se han empleado para favorecer la relajación y facilitar la conciliación del sueño. Asimismo, la melatonina, hormona implicada en la regulación de los ritmos circadianos, puede ayudar a sincronizar el ciclo sueño-vigilia y reducir el tiempo necesario para conciliar el sueño, especialmente en mujeres que experimentan alteraciones en sus patrones de descanso. Por otra parte, el magnesio desempeña un papel relevante en la función neuromuscular y en los mecanismos relacionados con la relajación y la respuesta al estrés. Utilizados de forma adecuada y dentro de un abordaje integral, estos compuestos pueden constituir una herramienta eficaz y segura para aliviar trastornos leves y pasajeros del sueño, contribuyendo a mejorar el bienestar y la calidad de vida de muchas mujeres durante esta etapa de transición hormonal.

Las plantas medicinales utilizadas para el tratamiento del insomnio leve o moderado suelen ofrecer beneficios no solo sobre el sueño, sino también sobre la ansiedad, ya que ambos trastornos comparten mecanismos biológicos relacionados con la neurotransmisión gabaérgica y con frecuencia se encuentran estrechamente asociados. Por este motivo, muchas de estas plantas resultan eficaces tanto en personas con alteraciones del sueño sin ansiedad como en aquellas en las que el insomnio está relacionado con un estado ansioso. De hecho, gran parte de la evidencia científica que respalda su uso procede de estudios clínicos realizados para evaluar sus efectos ansiolíticos, en los que también se observó una mejora significativa de diversos parámetros del sueño como beneficio adicional.



Entre las plantas que han demostrado una mayor evidencia científica frente al sueño encontramos:

La valeriana (*Valeriana officinalis*) es una de las plantas medicinales más empleadas para favorecer el sueño y aliviar el insomnio, tanto en monoterapia como en combinación con otros ingredientes naturales. Pertenece a la familia de las Valerianáceas y la parte utilizada con fines terapéuticos corresponde a las estructuras subterráneas desecadas de la planta, incluyendo el rizoma, las raíces y los estolones. Conocida popularmente como “hierba de los gatos”, la valeriana es originaria de regiones del norte de Europa y Asia. Su actividad farmacológica se atribuye principalmente a una compleja composición química rica en compuestos terpénicos, entre los que destacan los ácidos valerénicos y diversos sesquiterpenos. Además, la raíz de valeriana aporta otros componentes como flavonoides, ácidos fenólicos, aminoácidos, pequeñas cantidades de alcaloides y aceite esencial rico en sesquiterpenos. La concentración de estos principios activos puede variar considerablemente en función de factores como la variedad genética de la planta, las condiciones climáticas, el momento de la recolección y los métodos de procesamiento. Esta variabilidad podría explicar, al menos en parte, las diferencias observadas entre los distintos estudios clínicos que han evaluado su eficacia (7).

La valeriana posee efectos sedantes, hipnóticos, relajantes musculares y antiespasmódicos debido a su acción sobre diversos sistemas de neurotransmisión del sistema nervioso central. Su principal mecanismo consiste en potenciar la actividad del GABA, el principal neurotransmisor inhibitor cerebral. Además, interactúa con receptores de adenosina A1 relacionados con la regulación del sueño y la sedación, y puede influir en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, implicados en el estado de ánimo, el ciclo sueño-vigilia y la respuesta al estrés.

La actividad de los extractos de raíz de valeriana en humanos ha sido evaluada en diversos ensayos clínicos aleatorizados, cuyos resultados han permitido analizar su potencial para mejorar diversos parámetros relacionados con la calidad y la cantidad del sueño (20) (21) (22). El ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego más reciente, publicado en 2025, ha demostrado que una formulación a base de extractos de valeriana y lúpulo es capaz de aumentar de forma significativa la duración total del sueño en personas con insomnio ocasional, sin producir alteraciones en el rendimiento cognitivo ni en el estado psicológico durante el día (23). Las conclusiones del metaanálisis más reciente, que analizó los resultados de 10 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 1.065 participantes, indican que los preparados elaborados a partir de la raíz de valeriana producen una mejora significativa de la calidad del sueño. Además, su uso mostró un perfil de seguridad favorable, sin registrarse efectos adversos graves en

una población con edades comprendidas entre los 7 y los 80 años (24).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) considera el uso de valeriana para el alivio de trastornos leves de tensión nerviosa y del sueño en adultos y adolescentes mayores de 12 años de edad (25). Según la ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), la dosis habitual de extracto de valeriana en adultos es de 600 mg al día. Para favorecer el sueño, se recomienda administrarla entre 30 y 60 minutos antes de acostarse. Es importante destacar que su efecto hipnótico máximo no es inmediato, sino que suele alcanzarse tras 2 a 4 semanas de tratamiento continuado. Puede potenciar el efecto sedante de benzodiacepinas, antihistamínicos H1 y alcohol. No se han encontrado interacciones significativas con los fármacos metabolizados por el citocromo P450. En caso de conducción o manejo de maquinaria peligrosa se debe tener en cuenta que puede disminuir el nivel de alerta entre 1-2 horas después de su administración. Su uso continuado durante más de 3 meses a dosis elevadas puede conducir a un síndrome de abstinencia similar al de las benzodiacepinas (26).

La lavanda (*lavándula angustifolia*), tanto su extracto como su aceite esencial, cuenta con una larga tradición de uso en la medicina tradicional para favorecer la relajación, aliviar los estados de ansiedad y mejorar la calidad del sueño, siendo una de las plantas más empleadas en el abordaje de los trastornos leves del descanso. Estos efectos parecen estar relacionados con su capacidad para modular sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico y el gabaérgico, sin ejercer una acción sedante directa. Con fines terapéuticos se utilizan las partes aéreas floridas de la lavanda, así como su aceite esencial. Este último contiene principalmente compuestos monoterpénicos, entre los que destacan el linalol y el acetato de linalilo, considerados responsables de gran parte de sus propiedades biológicas. Además, presenta otros componentes como limoneno, cineol, alcanfor, terpinen-4-ol, lavandulol, geraniol, α -pineno y β -cariofileno, junto con diversas sustancias alifáticas no terpenoides (7).

La eficacia del aceite de lavanda mediante su aplicación en inhalación, masajes o baños ha sido ampliamente estudiada a través de numerosos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (27) (28) (29). Además, un reciente metaanálisis ha probado la eficacia de la aromaterapia con lavanda sugiriendo que puede mejorar la calidad del sueño en personas mayores, especialmente cuando se utiliza lavanda como único componente, y durante periodos inferiores a cuatro semanas. Además, mostró beneficios en la reducción de los síntomas depresivos, aunque su efecto sobre la ansiedad requiere más investigación (30). La evidencia clínica disponible sobre el aceite esencial de lavanda administrado por vía oral (Silexan®) más limitada que la existente para otras intervenciones (31) (32). No obstante, algunos ensayos



clínicos han evaluado su eficacia mediante comparaciones directas con tratamientos farmacológicos convencionales. En estos estudios, la paroxetina mostró una mayor eficacia terapéutica (33), mientras que, frente al lorazepam, Silexan® presentó resultados comparables, alcanzando una eficacia similar en la mejoría de los síntomas evaluados (34). Sin embargo, contamos con varios metaanálisis y revisiones que muestran la mejora de silexan sobre el sueño gracias a su efecto ansiolítico (35) (36).

Según la EMA la lavanda es considerada como un medicamento tradicional a base de plantas, indicado como ayuda en las alteraciones del sueño (37). Se indica una cápsula al día, con 80 mg de aceite esencial de lavanda. En nuestro país se dispone de un medicamento de estas características (Lasea®) aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (7).

La pasiflora (*Passiflora incarnata* L) es una planta trepadora caracterizada por sus hojas trilobuladas y sus llamativas flores de gran tamaño. Su nombre común, “flor de la pasión” o “pasionaria”, deriva de la peculiar estructura de sus flores, que tradicionalmente se ha asociado con diversos símbolos de la Pasión de Cristo. Sus frutos son conocidos popularmente como maracuyá. Las propiedades terapéuticas de la pasiflora se atribuyen principalmente a su contenido en flavonoides, entre los que destacan la vitexina, isovitexina, orientina y otros compuestos relacionados. La pasiflora actúa sobre el sistema gabaérgico potenciando la actividad del GABA, lo que le confiere efectos ansiolíticos y sedantes. Además, posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y analgésicas, y algunos de sus compuestos, como los triterpenos, podrían ejercer actividad antidepressiva, lo que refuerza su utilidad en el bienestar emocional y el manejo del estrés.

Aunque el uso tradicional de la pasiflora respalda ampliamente su empleo para el manejo de la ansiedad y los trastornos del sueño, la evidencia clínica de alta calidad disponible hasta la fecha sigue siendo limitada. Los ensayos clínicos realizados son relativamente escasos y, en muchos casos, presentan tamaños muestrales reducidos. Parte de estas investigaciones se han centrado en evaluar su efecto ansiolítico en situaciones de estrés agudo, como el periodo previo a intervenciones quirúrgicas, especialmente en el ámbito odontológico (39) (40) (41) (42).

Los resultados sugieren que la pasiflora puede contribuir a mejorar la adaptación al estrés y favorecer el descanso nocturno, alcanzando efectos comparables a los observados con fármacos como el midazolam u oxazepam. Una de sus principales ventajas es que estos beneficios parecen obtenerse sin producir un deterioro significativo de las funciones cognitivas (41) (42). Sin embargo, la interpretación de los resultados debe realizarse con cautela, ya que algunos estudios presentan limitaciones metodológicas y una descripción

insuficiente de los preparados utilizados, lo que dificulta establecer conclusiones definitivas sobre su eficacia clínica. Una revisión sistemática que incluyó nueve ensayos clínicos realizados en adultos encontró que los preparados de *Passiflora incarnata* se asociaron, en la mayoría de los estudios, con una reducción de los niveles de ansiedad. Este efecto fue menos evidente en personas con síntomas ansiosos leves. Además, no se observaron efectos adversos relevantes, ni alteraciones de la memoria o del rendimiento psicomotor y cognitivo (43). En conjunto, los resultados sugieren que la pasiflora puede ser una alternativa segura y potencialmente eficaz para el manejo de la ansiedad, aunque la calidad de los estudios evaluados fue muy variable. En un estudio retrospectivo se ha constatado su eficacia para acelerar el proceso de deprescripción de benzodiacepinas, consiguiendo a los tres meses de tratamiento reducir casi el 100% de la dosis administrada de estos fármacos (44). Las dosis en adultos recomendadas son 2,5 g en infusión, de 1 a 4 ml en tintura y de 0,5 a 2 g de droga pulverizada tres veces al día (38).

La melisa o toronjil (*Melissa officinalis* L.) es una planta ampliamente utilizada en la medicina tradicional, especialmente por sus propiedades relajantes y su capacidad para favorecer el sueño. En Europa, su uso se ha extendido para aliviar el nerviosismo, el insomnio, los dolores de cabeza y diversos síntomas asociados a procesos catarrales. Las hojas desecadas constituyen la parte empleada con fines terapéuticos y contienen una variedad de compuestos bioactivos, entre los que destacan el aceite esencial, rico en citral y citronelal, así como ácidos fenólicos, triterpenos y flavonoides. Estos componentes son los responsables de gran parte de sus efectos beneficiosos sobre el bienestar emocional y el descanso. Su principal mecanismo de acción transcurre a través del sistema gabaérgico, mediante inhibición de la degradación del GABA (45).

Aunque la evidencia científica disponible sobre la melisa en el tratamiento de los trastornos del sueño sigue siendo limitada, los ensayos clínicos realizados hasta la fecha sugieren que esta planta puede constituir una alternativa segura y eficaz para el manejo del insomnio leve. Los estudios han mostrado una mejoría en diferentes parámetros relacionados con la calidad del sueño y el bienestar general, con una buena tolerabilidad y una baja incidencia de efectos adversos. Si bien son necesarios estudios de mayor calidad metodológica y con un mayor número de participantes para confirmar estos hallazgos, los datos actuales respaldan el uso de la melisa como una opción terapéutica útil en personas con alteraciones leves y transitorias del sueño (46) (47).

La ESCOP recomienda por vía oral: infusión: 1,5-4,5 g, 2 a 3 veces al día; tintura (1:5, en etanol 45%): 2-6 mL, 3 veces al día; extracto fluido: 60 gotas al día (7).



La hierbaluisa (*Aloysia citriodora*), también conocida como cedrón o verbena de limón, es una planta cuyas hojas se utilizan tradicionalmente por sus propiedades relajantes. Sus principales compuestos activos incluyen derivados fenólicos y un aceite esencial rico en citral y limoneno. Históricamente se ha empleado para aliviar el nerviosismo y favorecer el sueño. Estudios experimentales sugieren que sus efectos sedantes y ansiolíticos podrían estar relacionados con su acción sobre el sistema gabaérgico. Además, presenta propiedades antioxidantes y neuroprotectoras, y puede producir una ligera disminución de la presión arterial gracias a su efecto relajante sobre la musculatura lisa (48).

Existen tan solo tres ensayos clínicos donde se demuestra la eficacia de la hierbaluisa como ansiolítico y sedante (49) (50) (51). Aunque la hierbaluisa suele considerarse una planta segura, debe utilizarse con precaución en personas con enfermedad renal debido a la posible acción irritante de algunos de sus componentes. También puede provocar sensibilidad cutánea a la luz solar y reacciones alérgicas en individuos sensibles a plantas de la misma familia. Por sus propiedades sedantes, puede causar somnolencia, especialmente si se combina con alcohol u otros fármacos depresores del sistema nervioso central, por lo que se recomienda evitar la conducción o el manejo de maquinaria tras su consumo. La EMA aprueba el uso tradicional de los preparados de hierbaluisa para el alivio de los síntomas leves del estrés y para ayudar a conciliar el sueño. Para favorecer el sueño se recomienda emplear 1-2 g de hierbaluisa en 200 ml de agua hirviendo y tomarlo una hora antes de dormir (7).

La manzanilla (*Matricaria recutita*) se obtiene de sus flores y contiene compuestos activos como flavonoides (apigenina) y aceite esencial. La apigenina parece ser uno de los principales compuestos responsables de los efectos relajantes y favorecedores del sueño. Su acción se relaciona con la modulación de los receptores GABA y de diversos sistemas de neurotransmisión cerebral implicados en la regulación del sueño y el estado de ánimo como las monoaminas. Aunque su uso principal está relacionado con sus propiedades antiinflamatorias y antiespasmódicas, tradicionalmente también se ha empleado como relajante suave (52). Estudios preclínicos y clínicos sugieren que puede favorecer el sueño al reducir el tiempo necesario para conciliarlo, prolongar su duración y potenciar el efecto de otros agentes sedantes (53) (54). La dosis recomendada diaria oscila entre los 400-800 mg repartidos en dos tomas (7).

La amapola de California (*Eschscholzia californica*) es una planta tradicionalmente utilizada para aliviar la ansiedad, favorecer la relajación y mejorar el sueño. Contiene diversos alcaloides con actividad biológica, entre los que destaca la californidina, que han demostrado efectos sedantes y

ansiolíticos mediante la modulación de la liberación de GABA en estudios experimentales (7). Aunque la evidencia clínica disponible es limitada, algunos estudios sugieren que puede mejorar la conciliación y la calidad del sueño, especialmente cuando se combina con otras plantas medicinales (55). Por ello, la EMA la considera un medicamento tradicional a base de plantas y recomienda su uso en situaciones de estrés y en casos de insomnio leve o moderado (56). Su dosis diaria oscila entre 950-1500 mg repartida en dos tomas (480-600 mg), una en la comida y la segunda 30-60 minutos antes de acostarse. No se recomienda su uso de forma concomitante con barbitúricos, benzodiazepinas y antihistamínicos, en tanto que interacciona con ellos. (7).

La ashwagandha (*Withania somnifera*), también conocida como ginseng indio, es una planta ampliamente utilizada en la medicina ayurvédica por sus propiedades revitalizantes y su capacidad para aumentar la resistencia física y mental frente al estrés. En la actualidad se considera una planta adaptógena, es decir, capaz de mejorar la capacidad del organismo para adaptarse a situaciones de demanda o estrés. Sus principales compuestos activos son los witanólidos (actúan como gabamiméticos), junto con alcaloides y flavonoides, a los que se atribuyen sus efectos sobre la resiliencia, el bienestar general y la posible protección frente al deterioro neurodegenerativo (57).

Revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos han demostrado su eficacia y seguridad para controlar el estrés y la ansiedad, y como consecuencia, disminuir el insomnio y el deterioro de las funciones cognitivas (58) (59). En un reciente ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 90 adultos con niveles leves o moderados de estrés, la suplementación durante 84 días con un extracto de ashwagandha estandarizado (Zenroot™) que contiene 1,5% de witanólidos, produjo una reducción significativa de la percepción de estrés, los síntomas de ansiedad ocasional y una mejora de la calidad del sueño y del estado de ánimo en comparación con el placebo. Además, se observaron mejoras en algunos parámetros fisiológicos relacionados con la respuesta al estrés y la regulación del sistema nervioso autónomo. El tratamiento fue bien tolerado y no se registraron efectos adversos relevantes, lo que respalda el potencial de la ashwagandha como una alternativa segura para mejorar el bienestar psicológico y el descanso en personas sometidas a estrés no crónico (60).

Su posología depende de su forma de consumo: en extracto seco normalizado de raíces o de raíces y hojas: 300 a 1000 mg/día, después de la cena o repartido en dos tomas; en extracto acuoso seco: 300 mg/día; en extracto estandarizado: 300-500 mg/día; en extracto fluido: 6-12 ml/día (61).

La combinación de distintos productos naturales puede potenciar sus beneficios, contribuyendo no solo a mejorar la



calidad del sueño, sino también a aliviar síntomas como los sofocos, la ansiedad y las alteraciones del estado de ánimo. Esto se debe a que sus componentes actúan sobre diferentes mecanismos implicados en la aparición de los síntomas de la menopausia, generando un efecto complementario o sinérgico superior al que produciría cada ingrediente por separado. Por esta razón, es habitual encontrar formulaciones que combinan varios extractos vegetales, incluidos aquellos con eficacia demostrada frente a otros síntomas menopáusicos, como los sofocos. Entre las asociaciones más utilizadas destacan las que incluyen cimicífuga racemosa y lúpulo, útiles frente a los sofocos, y a su vez, frente a las alteraciones del sueño.

Existen otros productos naturales de origen no vegetal de amplio uso en las alteraciones del sueño:

La melatonina es una hormona sintetizada a partir del triptófano sérico que, aunque históricamente se asociaba de forma exclusiva a la glándula pineal, actualmente se sabe que se sintetiza en diversos órganos extrapineales como la retina, la médula ósea, la piel, las células intestinales y el sistema inmunitario. La síntesis y la secreción de melatonina están reguladas por el núcleo supraquiasmático (NSQ). A su vez, ella modula el NSQ y los relojes periféricos, repartidos por todo el cuerpo, lo cual hace que sea un marcador de los ritmos circadianos. Su producción está en relación con la exposición a la luz, de tal manera que su producción comienza cuando ésta desaparece; entre las 20 y 22 horas se inicia su secreción, alcanzando su pico máximo entre las 12 y las 3 de la mañana. La síntesis de melatonina va disminuyendo con la edad, de tal manera que a partir de los 40 años su producción cae de forma importante y a partir de los 70 años tan sólo nos queda un 10% de su producción. Además de regular los ritmos circadianos, la melatonina también interviene en el desarrollo sexual y la reproducción, además de actuar como un protector celular, antioxidante, agente oncostático (inhibe el crecimiento tumoral) e inmunoestimulante.

Existen dos tipos principales de melatonina según su perfil de liberación: la melatonina de liberación inmediata, la cual es de venta libre y con una dosis inferior a 2 mg, que presenta una vida media de aproximadamente 45-65 minutos, lo que produce un aumento rápido de los niveles plasmáticos y resulta más adecuada para facilitar la conciliación del sueño; y la melatonina de liberación prolongada con una dosis entre 2 y 5 mg, con una vida media de 3-4 horas, que libera la hormona de forma gradual y mantiene niveles más estables durante la noche. Esto la hace más eficaz para el mantenimiento del sueño y para prevenir despertares nocturnos. El insomnio asociado a la menopausia suele caracterizarse principalmente por problemas de mantenimiento del sueño, con múltiples despertares nocturnos y sueño fragmentado, más que por dificultad para iniciar el sueño. Por este motivo, las formulaciones de liberación prolongada suelen ofrecer mejores resultados en estas pacientes. La melatonina de 2 mg

está aprobada por la EMA para el tratamiento del insomnio primario en personas mayores de 55 años (62).

Respecto al tratamiento del insomnio en adultos, la evidencia disponible sobre la melatonina procede principalmente de estudios realizados con formulaciones de liberación inmediata, aunque también existen algunos trabajos con formulaciones de liberación prolongada y con el agonista melatoninérgico ramelteón. Los distintos metaanálisis muestran resultados poco consistentes sobre su eficacia. En general, varios estudios han observado que la melatonina puede reducir el tiempo necesario para conciliar el sueño y mejorar ligeramente su calidad; sin embargo, estos beneficios suelen ser modestos y de escasa relevancia clínica, especialmente en población adulta (63) (64) (65) (66). Por otro lado, los estudios que evaluaron la seguridad del tratamiento concluyeron que la melatonina presenta un buen perfil de tolerabilidad y es un fármaco seguro. A pesar de ello, la evidencia científica actual se considera insuficiente para recomendar de forma generalizada su uso en el tratamiento del insomnio del adulto, debido a la baja calidad de los datos disponibles.

El magnesio es un mineral que ha despertado interés como una estrategia terapéutica por su papel en la regulación de los ritmos circadianos y la función neuroendocrina. Su deficiencia, común en personas mayores debido a una menor absorción y una mayor eliminación renal, puede contribuir a la aparición de problemas de sueño como el aumento de la latencia y la fragmentación del descanso. Desde una perspectiva farmacológica, el magnesio actúa como un modulador del sistema nervioso central al desempeñarse como un antagonista de los receptores NMDA y un agonista de los receptores GABA. A nivel endocrino, su intervención es sistémica: regula la síntesis de melatonina y modula el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, reduciendo no solo los niveles de cortisol, sino también de renina y aldosterona sérica (67).

La eficacia de la suplementación depende del tipo de magnesio utilizado. El bisglicinato de magnesio destaca por su alta biodisponibilidad y buena tolerancia digestiva, además de aportar glicina, que puede favorecer el sueño. Su dosis recomendada oscila entre los 200 y 400 mg diarios. El citrato de magnesio presenta una absorción adecuada, aunque los resultados sobre la calidad del sueño han sido variables. Por su parte, el óxido de magnesio ha demostrado aumentar el tiempo total de sueño en algunos estudios, aunque puede producir efectos gastrointestinales como heces blandas. En conjunto, la suplementación con magnesio se considera una alternativa accesible y potencialmente útil para mejorar el sueño, especialmente en personas con deficiencia de este mineral (68).

Los datos integrados de revisiones sistemáticas y ensayos controlados aleatorios arrojan resultados clínicamente relevantes sobre la reducción de latencia del sueño y mejoras en la puntuación de escalas como el Índice de Severidad



de Insomnio (ISI), en especial con blisglicinato (69) (70) (71) (72). Sin embargo, a pesar del potencial terapéutico, la calidad de la evidencia bajo los criterios GRADE se clasifica como "baja a muy baja". Esta calificación responde a la imprecisión derivada de muestras pequeñas y un riesgo de sesgo considerable debido a la falta de detalles en la aleatorización y el cegamiento en estudios pivotaes. Sin embargo, dado que el magnesio es una intervención de bajo costo, alta disponibilidad y seguridad comprobada en dosis menores a 1 g/día, su recomendación clínica es viable como apoyo nutricional para el insomnio en adultos mayores, a la espera de ensayos con mayor rigor metodológico. Tabla 2.

Discusión crítica

El insomnio constituye uno de los síntomas más frecuentes durante la transición menopáusica y la posmenopausia, afectando de forma significativa a la calidad de vida, el estado de ánimo, el rendimiento diurno y la salud cardiovascular y metabólica. Sin embargo, su abordaje terapéutico continúa siendo complejo debido a su naturaleza multifactorial, en la que intervienen cambios hormonales, alteraciones de la termorregulación, factores psicológicos y modificaciones propias del envejecimiento. Por ello, la elección del tratamiento debe individualizarse y basarse en el mecanismo predominante responsable de la alteración del sueño.

La terapia hormonal de la menopausia (THM) ha sido tradicionalmente considerada una de las opciones terapéuticas para las mujeres menopáusicas con trastornos del sueño. No obstante, la evidencia disponible indica que su efecto beneficioso sobre el insomnio parece estar mediado principalmente por la mejoría de los síntomas vasomotores. Diversos estudios han demostrado que la reducción de los sofocos nocturnos y las sudoraciones permite disminuir los despertares y mejorar la continuidad del sueño (73) (74). Sin embargo, en mujeres que presentan insomnio sin síntomas vasomotores asociados, la THM no ha demostrado una eficacia significativa sobre los parámetros objetivos y subjetivos del sueño (75) (15). Esto sugiere que no debe considerarse un tratamiento específico del insomnio, sino una intervención dirigida al control de los síntomas climatéricos que secundariamente pueden alterar el descanso nocturno.

Por otro lado, los productos naturales y nutracéuticos han despertado un creciente interés debido a su perfil de seguridad y a la demanda de alternativas no farmacológicas por parte de las pacientes. Entre ellos destacan diversas plantas medicinales con propiedades sedantes, la melatonina y el magnesio. Aunque la calidad metodológica de los estudios es variable y los efectos observados suelen ser modestos, estos tratamientos pueden desempeñar un papel relevante dentro de una estrategia terapéutica integral. Sin embargo, es importante reconocer que estos productos difícilmente consiguen por sí solos una resolución completa del insomnio crónico y que su principal valor radica en complementar otras intervenciones

con mayor respaldo científico.

En este sentido, las medidas de higiene del sueño y la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I) deben ocupar una posición central en el tratamiento. La TCC-I ha demostrado de forma consistente mejoras significativas y sostenidas en la latencia de inicio del sueño, el mantenimiento del mismo y la calidad percibida del descanso. Además, aborda factores perpetuadores muy frecuentes durante la menopausia, como la ansiedad anticipatoria relacionada con el sueño, los hábitos inadecuados y las creencias erróneas sobre el insomnio. A diferencia de los tratamientos farmacológicos, sus beneficios suelen mantenerse a largo plazo, por lo que actualmente se considera el tratamiento de primera línea para el insomnio crónico (76).

Respecto al tratamiento farmacológico clásico, las benzodicepinas continúan utilizándose con frecuencia a pesar de sus importantes limitaciones. Aunque son eficaces para inducir el sueño a corto plazo, su uso prolongado se asocia al desarrollo de tolerancia, dependencia física y psicológica, y síndrome de abstinencia. Además, modifican la arquitectura normal del sueño al reducir determinadas fases fisiológicas, lo que puede traducirse en un descanso menos reparador. A ello se añaden efectos adversos como somnolencia residual, deterioro cognitivo, alteraciones psicomotoras y aumento del riesgo de caídas, especialmente en mujeres de edad avanzada. Por estos motivos, las principales guías clínicas recomiendan limitar su utilización a periodos cortos, generalmente no superiores a cuatro semanas, evitando su empleo como tratamiento del insomnio crónico (77).

En los últimos años han surgido los antagonistas de los receptores de las orexinas como una alternativa innovadora y prometedora para el tratamiento del insomnio crónico. Su mecanismo de acción difiere de los hipnóticos tradicionales, ya que no inducen el sueño mediante una depresión generalizada del sistema nervioso central, sino que bloquean selectivamente el sistema de vigilia mediado por las orexinas. Esta aproximación más fisiológica parece preservar mejor la arquitectura normal del sueño, manteniendo las distintas fases necesarias para un descanso reparador. Además, los estudios disponibles sugieren un bajo potencial de dependencia y una menor incidencia de somnolencia diurna residual en comparación con las benzodicepinas y los fármacos Z. Estas características los convierten en una opción especialmente atractiva para mujeres menopáusicas con insomnio crónico de mantenimiento, aunque será necesario continuar acumulando experiencia clínica y datos de seguridad a largo plazo (78) (79) (80).

CONCLUSIONES

El tratamiento del insomnio en la menopausia debe fundamentarse en un enfoque individualizado que tenga en cuenta tanto la gravedad de los síntomas como los factores



que los desencadenan. La terapia hormonal de la menopausia resulta útil principalmente cuando los síntomas vasomotores, especialmente los sofocos nocturnos, son los responsables de la alteración del sueño. Sin embargo, en muchas mujeres el insomnio asociado a la perimenopausia y la menopausia suele ser de carácter leve o moderado, transitorio y estrechamente relacionado con los cambios hormonales propios de esta etapa vital.

En este contexto, los productos naturales adquieren una relevancia especial. Aunque la evidencia científica que respalda su eficacia es limitada y los efectos observados suelen ser modestos, su excelente perfil de seguridad, la escasa incidencia de efectos adversos y la ausencia de riesgo de dependencia los convierten en una opción terapéutica especialmente atractiva como primera aproximación. Diversos extractos de plantas, la melatonina y el magnesio pueden contribuir a mejorar determinados aspectos del sueño y, combinados con medidas de higiene del sueño y con la terapia cognitivo-conductual para el insomnio (TCC-I), pueden ofrecer un beneficio clínicamente relevante en muchas pacientes sin necesidad de recurrir inicialmente a tratamientos farmacológicos más agresivos.

Por el contrario, las benzodicepinas deberían reservarse para situaciones concretas y durante periodos cortos de tiempo, debido a su potencial para generar dependencia, alterar la arquitectura fisiológica del sueño y comprometer el rendimiento diurno. Finalmente, los antagonistas de los receptores de las orexinas representan una de las opciones más prometedoras para el manejo del insomnio crónico, al proporcionar una mejor preservación de la estructura normal del sueño y un perfil de seguridad más favorable que los hipnóticos tradicionales. No obstante, en el contexto de la menopausia, donde gran parte de los trastornos del sueño son leves o transitorios, las estrategias no farmacológicas y los productos naturales continúan desempeñando un papel fundamental como herramientas seguras, bien toleradas y adecuadas para un abordaje escalonado del problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An Overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. St Louis: Elsevier Saunders, 2011; 16-26. 12.
2. Khan MA, Al-Jahdali H. The consequences of sleep deprivation on cognitive performance. *Neurosciences* 2023; Vol. 28 (2): 91-99. Doi: 10.17712/nsj.2023.2.20220108
3. Patel AK, Reddy V, Shumway KR, Araujo JR. Physiology, sleep stages [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [consultado 24 mayo 2026]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
4. Sociedad Española de Neurología. Nota de prensa en el Día Mundial del Sueño 2026 [Internet]. 13 de marzo de 2026 [revisado 24 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link503.pdf>.
5. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-1394. doi: 10.1378/chest.14-0970. PMID: 25367475.
6. Blümel JE, Cano A, Mezones-Holguín E, Barón G, Bencosme A, Benítez Z et al. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):359-66. doi: 10.1016/j.maturitas.2012.05.011. Epub 2012 Jun 18. PMID: 22717489.
7. Navarro MC, Losa F, Alonso MJ, Bachiller I, Beltrán E, Estivill C et al. Productos naturales en la gestión del sueño, menoguía AEEM. Primera edición. Granada: Universidad de Granada; 2024.
8. Nappi RE, Kroll R, Siddiqui E, Stoykova B, Rea C, Gemmen E, et al. Global cross-sectional survey of women with vasomotor symptoms associated with menopause: prevalence and quality of life burden. *Menopause*. 2021 May 24;28(8):875-882. doi: 10.1097.
9. Baquedano L, Coronado P, De la Viuda E, Sánchez S, Otero B, Ramírez I, et al. Population-based survey on menopausal symptoms and treatment use. *Climacteric*. 2023 Feb;26(1):47-54. doi: 10.1080/13697137.2022.2139598. Epub 2022 Nov 9.
10. Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024 Aug 1;31(8):724-733. doi: 10.1097/GME.0000000000002386. Epub 2024 Jun 25. PMID: 38916279.
11. Coborn J, de Wit A, Crawford S, Nathan M, Rahman S, Filkenstein L et al. Disruption of sleep continuity during the menopause: associations with female reproductive hormone profiles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107: e4144-e4153.
12. Bowman MA, Kline CE, Buysse DJ, Kravitz HM, Joffe H, Matthews KA, et al. Longitudinal Association Between Depressive Symptoms and Multidimensional Sleep Health: The SWAN Sleep Study. *Ann Behav Med*. 2021 Jun 28;55(7):641-652. doi: 10.1093/abm/kaaa107.
13. Thurston RC, Chang Y, Buysse DJ, Hall MH, Matthews KA. Hot flashes and awakenings among midlife women. *Sleep*. 2019 Sep 6;42(9):zsz131. doi: 10.1093/sleep/zsz131. PMID: 31152182; PMCID: PMC7368339.
14. Harlow SD, Karvonen-Gutierrez C, Elliott MR, Bondarenko I, Avis NE, Bromberger JT et al. It is not just menopause: symptom clustering in the Study of Women's Health Across the Nation. *Women's Midlife*



- Health. 2017;3:2.
15. Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, et al. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric*. 2020 Dec;23(6):539-549. doi: 10.1080/13697137.2020.1799973. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32880197.
 16. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Grosej LD, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26:675–700. doi: 10.1111/jsr.12594. Epub 2017 Sep 5. PMID: 28875581.
 17. Granados AD. Los 10 mandamientos de la higiene del sueño para adultos (por la World Sleep Society) [Internet]. Spain:Elsevier; 18 marzo 2018 [revisado el 26 mayo 2026]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/los-10-mandamientos-de-la-higiene-del-sueno-para-adultos-por-la-world-sleep-society>.
 18. Abdelaziz EM, Elsharkawy NB, Mohamed SM. Efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy on sleeping difficulties in menopausal women: A randomized controlled trial. *Perspect Psychiatr Care*. 2022 Oct;58(4):1907-1917.
 19. The Menopause Society. Cognitive-Behavioral Therapy Shows Promise Managing Menopausal Insomnia and Hot Flashes [Internet]. Ohio.[revisado el 30 mayo 2026].
 20. Aliakbari F, Rafieian M. The effectiveness of Valeriana officinalis on sleep disturbance in patients with chronic heart failure. *Int J Pharm Inv*. 2018; 8(3): 145-150. doi: org/10.4103/jphi.JPHI_43_18.
 21. Taavoni S, Nazem Ekbatani N, Haghani H. Valerian/lemon balm use for sleep disorders during menopause. *Complement Ther Clin Pract*. 2013 Nov;19(4):193-6. doi: 10.1016/j.ctcp.2013.07.002. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24199972.
 22. Zare Elmi HK, Gholami M, Saki M, Ebrahimzadeh F. Efficacy of Valerian Extract on Sleep Quality after Coronary Artery bypass Graft Surgery: A Triple-Blind Randomized Controlled Trial. *Chin J Integr Med*. 2021 Jan;27(1):7-15. doi: 10.1007/s11655-020-2727-1. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33420602
 23. Schicktz N, Gerhards C, Schlitt T, Aerni A, Müggler E, de Quervain D, et al. Effects of a Valerian-Hops Extract Combination (Ze 91019) on Sleep Duration and Daytime Cognitive and Psychological Parameters in Occasional Insomnia: A Randomized Controlled Feasibility Trial. *Brain Behav*. 2025 Jun;15(6):e70600. doi: 10.1002/brb3.70600.
 24. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Evid Based Integr Med*. 2020 Jan-Dec;25:2515690X20967323. doi: 10.1177/2515690X20967323. PMID: 33086877; PMCID: PMC7585905.
 25. European Medicines. Agency European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix [Internet]. 02 February 2016 [revisado 31 de mayo 2026]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf.
 26. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP monographs The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. Online series. Valeriana radix. Exeter: ESCOP; 2023. [acceso 30/05/2026].
 27. Lucena L, Santos-Junior JG, Tufik S, Hachul H. Effect of a lavender essential oil and sleep hygiene protocol on insomnia in postmenopausal women: A pilot randomized clinical trial. *Explore (NY)*. 2024 Jan-Feb;20(1):116-125. doi: 10.1016/j.explore.2023.07.0.
 28. Salehi H, Mojtahedi M, Asnaashari S, Farshbaf A, Ostadrahimi A. The impact of aromatherapy with Citrus bergamia- Lavandula angustifolia essential oil and/or mindfulness-based therapy on postmenopausal health: A factorial randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2025 Aug;91:103190. doi: 10.1016/j.ctim.2025.103190. Epub 2025 May 14. PMID: 40378898.
 29. Zhang F, Cheng L, Qin S, Wang L, Liu Y, Liu Y, et al. Effect of aromatherapy massage with lavender essential oil on sleep quality, pain, and mental and psychiatric disorders among breast cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial : Support Care Cancer. 2025 Jul 14;33(8):689. doi: 10.1007/s00520-025-09741-x. PMID: 40653563.
 30. Xu K, Wang S, Ji Q, Ni Y, Liu T. Effects of aromatherapy on sleep quality in older adults: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Dec 6;103(49):e40688. doi: 10.1097/MD.0000000000040688. PMID: 39654196; PMCID: PMC11630975.
 31. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz H-P, Möller H-J, Dienel A, et al. Silexan, an orally administered Lavandula oil preparation, is effective in the treatment of ‘subsyndromal’ anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010; 25(5):277-87.
 32. 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. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.013.
 33. Kasper S, Gastpar M, Müller WE, Volz HP, Möller HJ, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder--a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine.



- Int J Neuropsychopharmacol. 2014 Jun;17(6):859-69. doi: 10.1017/S1461145714000017. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24456909.
34. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2010 Feb;17(2):94-9. doi: 10.1016/j.phymed.2009.10.006.
 35. Donelli D, Antonelli M, Bellinazzi C, Gensini GF, Firenzuoli F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine*. 2019 Dec;65:153099. doi: 10.1016/j.phymed.2019.153099. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31655395.
 36. Von Känel R, Kasper S, Bondolfi G, Holsboer-Trachsler E, Hättenschwiler J et al. Therapeutic effects of Silexan on somatic symptoms and physical health in patients with anxiety disorders: A meta-analysis. *s.l. : Brain Behav*. 2021 Apr;11(4):e01997. doi: 10.1002/brb3.1997. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33638614; PMCID: PMC8035468.
 37. European Medicines Agency (EMA) – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Lavandula angustifolia* Miller, aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Miller, flos. Final. EMA/HMPC/143183/2010 – 27 de marzo de 2012.
 38. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). ESCOP Monographs. *Passiflorae herba*. Third Edition. Exeter, United Kingdom: 2023. 1-12.
 39. Lee J, Jung HY, Lee SI, Choi JH, Kim SG. Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(1):29-35.
 40. Gibbert J, Kreimendahl F, Lebert J, Rychlik R, Trompeter I. Improvement of Stress Resistance and Quality of Life of Adults with Nervous Restlessness after Treatment with a Passion Flower Dry Extract. *Complement Med Res*. 2017; 24(2):83-89. doi:10.1159/000.
 41. Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM, Groppo FC. Effects of *passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(1):e95-e101. doi: 10.4317/medoral. 2114.
 42. Da Cunha RS, Amorim KS, Gercina AC, de Oliveira ACA, Dos Santos Menezes L, Groppo FC, et al. Herbal medicines as anxiolytics prior to third molar surgical extraction. A randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(3):1579-1586.
 43. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients*. 2020; 12(12):3894. doi: 10.3390/nu12123894.
 44. Zanardi R, Carminati M, Fazio V, Maccario M, Verri G, Colombo C. Add-On Treatment with *Passiflora incarnata* L., herba, during Benzodiazepine Tapering in Patients with Depression and Anxiety: A Real-World Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16(3):426.
 45. Petrisor G, Motelica L, Craciun LN, Oprea OC, Fikai D, Fikai A. *Melissa officinalis*: Composition, Pharmacological Effects and Derived Release Systems-A Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 25;23(7):3591. doi: 10.3390/ijms23073591. PMID: 35408950; PMCID: PMC899.
 46. Di Pierro F, Sisti D, Rocchi M, Belli A, Bertuccioli A, Cazzaniga M, et al. Effects of *Melissa officinalis* Phytosome on Sleep Quality: Results of a Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Cross-Over Study. *Nutrients*. 2024 Dec 4;16(23):4199.
 47. Shirazi M, Jalalian MN, Abed M, Ghaemi M. The Effectiveness of *Melissa Officinalis* L. versus Citalopram on Quality of Life of Menopausal Women with Sleep Disorder: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021 Feb;43(2):126-130.
 48. Bahramsoltani R, Rostamiasrabadi P, Shahpiri Z, Marques AM, Rahimi R, Farzaei MH. *Aloysia citrodora* Paláu (Lemon verbena): A review of phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol*. 2018 Aug 10;222:34-51.
 49. Pérez-Piñero S, Muñoz-Carrillo JC, Echepare-Taberna J, Muñoz-Cámara M, Herrera-Fernández C, García-Guillén AI, et al. Dietary Supplementation with an Extract of *Aloysia citrodora* (Lemon verbena) Improves Sleep Quality in Healthy Subjects. A Randomized Double-Blind Controlled Study. *Nutrients*. 2024 May 18;16(10):1523. doi: 10.3390/nu16101523. PMID: 38794761; PMCID: PMC11123999.
 50. Afrasiabian F, Mirabzadeh M, Rahmani K, Azadi NA, Alemohammad ZB, Bidaki R, et al. *Aloysia citrodora* Palau (lemon verbena) for insomnia patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Phytother Res*. 2019 Feb;33(2):350-359. doi: 10.1002/ptr.6228. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30450627.
 51. Martínez-Rodríguez A, Martínez-Olcina M, Mora J, Navarro P, Caturla N, Jones J. Anxiolytic Effect and Improved Sleep Quality in Individuals Taking *Lippia citriodora* Extract. *Nutrients*. 2022 Jan 4;14(1):218. doi: 10.3390/nu14010218. PMID: 35011093.
 52. European Medicines Agency (EMA) – Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and aetheroleum. London: EMA. Doc. Ref.: EMA/HMPC/55837/2011. Published: 05/04/2016.



53. Adib-Hajbaghery M, Mousavi SN. The effects of chamomile extract on sleep quality among elderly people: A clinical trial. *Complement Ther Med*. 2017 ;35:109-114.
54. Abdullahzadeh M, Matourypour P, Naji SA. Investigation effect of oral chamomilla on sleep quality in elderly people in Isfahan: A randomized control trial. *J Educ Health Promot*. 2017; 6:53.
55. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* 2004, 20(1):63-71.
56. European Union herbal monograph on *Eschscholzia californica* Cham., herba. 2015. EMA/HMPC/680372/2013. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC).
57. Paul S, Chakraborty S, Anand U, Dey S, Nandy S, Ghorai M, et al. *Withania somnifera* (L.) Dunal (Ashwagandha): A comprehensive review on ethnopharmacology, pharmacotherapeutics, biomedicinal and toxicological aspects. *Biomed Pharmacother*. 2021 Nov;143:112175. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112175. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34649336.
58. Baker C, Kirby JB, O'Connor J, Lindsay KG, Hutchins A, Harris M. The Perceived Impact of Ashwagandha on Stress, Sleep Quality, Energy, and Mental Clarity for College Students: Qualitative Analysis of a Double-Blind Randomized Control Trial. *J Med Food*.2022; 25(12):1095-1101. doi: 10.1089/jmf.2022.0042.
59. Smith SJ, Lopresti AL, Fairchild TJ. Exploring the efficacy and safety of a novel standardized ashwagandha (*Withania somnifera*) root extract (Witholytin®) in adults experiencing high stress and fatigue in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2023; 37(11):1091-1104. doi: 10.1177/02698811231200023.
60. Mahadevan M, Gopukumar K, Gupta R, Morde A, Patni P, Srinivas SS, et al. A New Ashwagandha Formulation (Zenroot™) Alleviates Stress and Anxiety Symptoms While Improving Mood and Sleep Quality: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *Adv Ther*. 2025 Oct;42(10):5238-5254. doi: 10.1007/s12325-025-03327-z. Epub 2025 Aug 28. PMID: 40875185; PMCID: PMC12474591.
61. Ortega T, Carretero ME. Plantas adaptógenas (I): raíz de Witania. *Panorama Actual Med*. 2021; 45(442): 414-420.
62. Poza JJ, Pujol M, Ortega-Albás JJ, Romero O; Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022 Sep;37(7):575-585. doi: 10.1016/j.nrleng.2018.08.004.
63. De Crescenzo F, D'Alò GL, Ostinelli EG, Ciabattini M, Di Franco V, Watanabe N, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2022 Jul 16;400(10347):170-184. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00878-9. PMID: 35843245.
64. Cruz-Sanabria F, Bruno S, Crippa A, Frumento P, Scarselli M, Skene DJ, et al. Optimizing the Time and Dose of Melatonin as a Sleep-Promoting Drug: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Dose-Response Meta-Analysis. *J Pineal Res*. 2024 Aug;76(5):e12985. doi: 10.1111/jpi.12985. PMID: 38888087.
65. Fatemeh G, Sajjad M, Niloufar R, Neda S, Leila S, Khadijeh M. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2022 Jan;269(1):205-216. doi: 10.1007/s00415-020-10381-w. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33417003.
66. Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS. Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Med Rev*. 2022 Dec;66:101692. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101692. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36179487.
67. He C, Wang B, Chen X, Xu J, Yang Y, Yuan M. The Mechanisms of Magnesium in Sleep Disorders. *Nat Sci Sleep*. 2025 Oct 15;17:2639-2656. doi: 10.2147/NSS.S552646. PMID: 41116797; PMCID: PMC12535714.
68. Arab A, Rafie N, Amani R, Shirani F. The Role of Magnesium in Sleep Health: a Systematic Review of Available Literature. *Biol Trace Elem Res*. 2023 Jan; 201(1):121-128. doi: 10.1007/s12011-022-03162-1. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35184264.
69. Rawji A, Peltier MR, Mourtzanakis K, Awan S, Rana J, Pothen NJ, Afzal S. Examining the Effects of Supplemental Magnesium on Self-Reported Anxiety and Sleep Quality: A Systematic Review. *Cureus*. 2024 Apr 29;16(4):e59317. doi: 10.7759/cureus.59317. PMID: 38817505; PMCID: PMC11136869.
70. Mah J, Pitre T. Oral magnesium supplementation for insomnia in older adults: a Systematic Review & Meta-Analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2021 Apr 17;21(1):125. doi: 10.1186/s12906-021-03297-z.
71. Schuster J, Cycelskij I, Lopresti A, Hahn A. Magnesium Bisglycinate Supplementation in Healthy Adults Reporting Poor Sleep: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nat Sci Sleep*. 2025 Aug 30;17:2027-2040. doi: 10.2147/NSS.S524348. PMID: 40918053;



- PMCID: PMC12412596.
72. Khalid S, Bashir S, Mehboob R, Anwar T, Ali M, Hashim M, et al S. Effects of magnesium and potassium supplementation on insomnia and sleep hormones in patients with diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Oct 29;15:1370733. doi: 10.3389/fendo.2024.1370733. PMID: 39534260; PMCID: PMC11554482.
 73. Pan Z, Wen S, Qiao X, Yang M, Shen X, Xu L. Different regimens of menopausal hormone therapy for improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2022 May 1;29(5):627-635. doi: 10.1097/GME.0000000000001945. PMID: 35102100; PMCID: PMC9060837.
 74. Liu Q, Huang Z, Xu P. Effects of hormone replacement therapy on mood and sleep quality in menopausal women. *World J Psychiatry*. 2024 Jul 19;14(7):1087-1094. doi: 10.5498/wjp.v14.i7.1087. PMID: 39050194; PMCID: PMC11262926.
 75. Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, et al. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017 Mar;55(3):702-711. doi: 10.1007/s12020-016-1072-9. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27515805; PMCID: PMC5509066.
 76. Moon HJ, Yu SN, Hur MH. Effects of cognitive behavioral therapy on sleep quality and insomnia severity index in women with menopausal insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Womens Health Nurs*. 2025 Dec;31(4):304-319. doi: 10.4069/whn.2025.09.07. Epub 2025 Dec 31. PMID: 41531400; PMCID: PMC12835450.
 77. Silberman EK. Benefits and Liabilities of Benzodiazepines and Z-Drugs: What We Know and What We Don't Know. *Drugs*. 2026 Jan;86(1):1-9. doi: 10.1007/s40265-025-02261-2. Epub 2025 Dec 1. PMID: 41324787.
 78. Shaha DP. Insomnia Management: A Review and Update. *J Fam Pract*. 2023 Jul;72(6 Suppl):S31-S36. doi: 10.12788/jfp.0620. PMID: 37549414.
 79. Dri CE, Zheng YJ, McIntyre RS. Are orexin antagonists capable of improving both insomnia and vasomotor symptoms in menopausal women? *CNS Spectr*. 2025 Nov 27;30(1):e95. doi: 10.1017/S109285292510076X. PMID: 41298315; PMCID: PMC13064782.
 80. Terauchi M. Sleep Disturbances during Menopause: Mechanisms and Management Approaches. *J Menopausal Med*. 2026 Apr;32(1):12-17. doi: 10.6118/jmm.25111. PMID: 42045086; PMCID: PMC13129205.



ARTÍCULO

Eje incretínico, menopausia y productos naturales

Incretin axis, menopause, and natural products

Losa Domínguez JF (1), Losa Puig H (2)

1 Ginecólogo. Coordinador de Productos Naturales, AEEM. Director, Revista Ciencia y Salud Natural para la Mujer. Barcelona

2 Ginecóloga. Hospital Alvaro Cunqueiro. Vigo

RESUMEN

La expansión clínica de los agonistas del receptor de GLP-1 y de los agonistas duales GLP-1/GIP ha desplazado el eje incretínico desde el ámbito estrictamente diabetológico hacia la medicina metabólica, la obesidad, el riesgo cardiovascular y, de forma creciente, la salud de la mujer en la transición menopáusica. La menopausia se asocia con incremento de adiposidad visceral, deterioro de la sensibilidad a la insulina, cambios en el perfil lipídico, inflamación de bajo grado y mayor vulnerabilidad cardiometabólica, configurando un escenario en el que la regulación del apetito, la saciedad, el metabolismo posprandial y la microbiota intestinal adquieren especial relevancia.(1)(2)

Al mismo tiempo, el interés por productos naturales capaces de modular fisiológicamente la secreción endógena de GLP-1 o la respuesta incretínica ha aumentado de forma considerable. Sin embargo, la evidencia disponible exige precisión: la mayor parte de los fitoterápicos y polifenoles cuenta con datos preclínicos o mecanismos de acción, mientras que la evidencia humana más consistente se concentra en fibra fermentable, propionato colónico y algunas cepas probióticas concretas.(3)

En este artículo se revisan los mecanismos, el grado de evidencia y la aplicabilidad clínica de fitoterápicos, probióticos, prebióticos y posbióticos relacionados con GLP-1/GIP en la mujer menopáusica, con una lectura crítica orientada a la

práctica clínica. Los productos naturales con acción sobre el eje incretínico deben presentarse como moduladores fisiológicos y coadyuvantes de un abordaje cardiometabólico integral, no como sustitutos ni equivalentes de semaglutida, liraglutida o tirzepatida.

Palabras clave: menopausia; GLP-1; GIP; incretinas; fitoterapia; probióticos; prebióticos; posbióticos; microbiota; obesidad visceral; productos naturales.

1. INTRODUCCIÓN: DEL SÍNTOMA CLIMATÉRICO AL RIESGO CARDIOMETABÓLICO

La menopausia no es únicamente el cese permanente de la función ovárica folicular. Desde una perspectiva clínica, representa una transición biológica con impacto sistémico sobre composición corporal, función vascular, sensibilidad a la insulina, inflamación, metabolismo óseo, sueño, apetito y salud intestinal. El descenso estrogénico favorece una redistribución de la grasa corporal hacia el compartimento abdominal y visceral, fenómeno que no siempre se refleja adecuadamente en el índice de masa corporal, pero que tiene gran relevancia cardiometabólica.(1)(2)

En la consulta de menopausia, el aumento de perímetro abdominal, la pérdida progresiva de masa muscular, la resistencia a la insulina, la dislipemia aterogénica, la hipertensión de nueva aparición y el hígado graso metabólico se observan con frecuencia. Este fenotipo, a menudo acompañado de fatiga, alteración del sueño y reducción de la actividad física, crea un círculo vicioso de adiposidad visceral, inflamación de bajo grado y disregulación del apetito. En este contexto, las incretinas han adquirido un interés especial porque conectan intestino, páncreas, tejido adiposo, sistema nervioso central y microbiota en una misma red de regulación energética.

CORRESPONDENCIA:

Losa Domínguez JF

Ginecólogo. Coordinador de Productos Naturales, AEEM. Director Revista Ciencia y Salud Natural para la Mujer. Barcelona



El interés por GLP-1 y GIP se ha incrementado exponencialmente por los resultados de los fármacos incretínicos en diabetes y obesidad. No obstante, trasladar ese entusiasmo farmacológico al ámbito de los productos naturales exige rigor. Los alimentos funcionales, fitoterápicos, probióticos, prebióticos y posbióticos pueden influir en la secreción endógena de GLP-1, en la disponibilidad de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), en la señalización por ácidos biliares o en la inflamación intestinal, pero sus efectos son, por lo general, de menor intensidad, más dependientes del contexto biológico y menos previsible que los agonistas farmacológicos. (3)

2. GLP-1 Y GIP: BASES FISIOLÓGICAS en la CLÍNICA

GLP-1 y GIP son las dos incretinas principales. GIP, denominado clásicamente polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa, se secreta sobre todo por células K localizadas en duodeno y yeyuno proximal en respuesta a nutrientes —especialmente glucosa y lípidos—. GLP-1 se produce fundamentalmente en células L del íleon distal y colon, aunque también existen células enteroendocrinas proximales con capacidad secretora. Ambas incretinas potencian la secreción de insulina de forma glucosa-dependiente, reduciendo el riesgo de hipoglucemia en el entorno fisiológico.(4)(5)

GLP-1 posee además acciones sobre el vaciamiento gástrico, la secreción de glucagón, la saciedad, la ingesta alimentaria, la función cardiovascular y la inflamación. Su vida media plasmática es muy corta por degradación rápida mediante DPP-4 y otras peptidasas, lo que explica por qué la farmacología moderna ha desarrollado análogos resistentes a degradación o estrategias de inhibición de DPP-4.(5)(6)

El éxito de tirzepatida en obesidad y diabetes(6) no debe interpretarse como una invitación a buscar de forma acrítica 'agonistas naturales duales GLP-1/GIP'. La farmacología incretínica utiliza moléculas diseñadas para activar receptores específicos con farmacocinética prolongada; los productos naturales, en cambio, actúan generalmente por vías indirectas: microbiota, fermentación, receptores intestinales, señalización biliar, barrera intestinal, inflamación y sensibilidad insulínica. En mujeres que utilizan terapia hormonal de la menopausia, los fármacos incretínicos pueden plantear consideraciones prácticas por enlentecimiento del vaciamiento gástrico y posible impacto sobre absorción de medicación oral.(7)

3. EL EJE INCRETÍNICO EN MENOPAUSIA

La transición menopáusica suele coincidir con cambios de estilo de vida, reducción de sueño reparador, incremento de estrés, disminución de actividad física y pérdida de masa muscular. El resultado puede ser un descenso del gasto

energético, mayor ingesta hedónica, menor flexibilidad metabólica y más adiposidad central. En este terreno, la secreción de GLP-1 y PYY, la respuesta posprandial de insulina y la señalización de saciedad pueden verse condicionadas por la composición de la dieta y por la microbiota intestinal.

Existe una relación bidireccional entre microbiota e incretinas. Por un lado, metabolitos microbianos como AGCC y ácidos biliares secundarios pueden estimular GLP-1; por otro, la señalización incretínica puede modificar motilidad, secreción intestinal, metabolismo biliar y entorno ecológico intestinal.(8) Esta visión es particularmente relevante en menopausia, donde la microbiota intestinal y vaginal, el estroboloma, la inflamación de bajo grado y la permeabilidad intestinal se investigan cada vez más como moduladores de síntomas y riesgo metabólico.(3)

El objetivo clínico no debe ser 'subir GLP-1' de forma aislada, sino mejorar el conjunto del ecosistema metabólico: dieta rica en fibra fermentable, proteína suficiente, ejercicio de fuerza, masa muscular, sueño, microbiota diversa, reducción de alcohol, salud hepatobiliar y control de inflamación. Los productos naturales pueden ocupar un lugar dentro de esta estrategia si se seleccionan por mecanismo, evidencia, seguridad e indicación individual.

4. MECANISMOS NATURALES DE MODULACIÓN DE GLP-1 Y GIP

4.1 Fermentación de fibra y producción de ácidos grasos de cadena corta

La fibra fermentable constituye una de las vías más sólidas para modular GLP-1 de forma fisiológica. Inulina, fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, almidón resistente, pectinas y beta-glucanos son metabolizados por bacterias intestinales, generando acetato, propionato y butirato. Estos AGCC activan receptores FFAR2 y FFAR3 en células enteroendocrinas, con estímulo de GLP-1 y PYY, además de efectos sobre barrera intestinal, inflamación y metabolismo hepático.(9)(10)

El propionato es especialmente relevante. En un ensayo de 24 semanas en adultos con sobrepeso, la administración de un éster de inulina-propionato dirigido al colon previno ganancia de peso y adiposidad frente a inulina control, lo que sugiere que la entrega colónica específica de metabolitos fermentativos puede tener traducción clínica directa.(11) En menopausia, esta vía resulta especialmente atractiva por su convergencia sobre saciedad, glucemia posprandial, microbiota y adiposidad visceral.

4.2 Ácidos biliares, microbiota y receptor TGR5

Los ácidos biliares son moléculas señalizadoras que activan receptores como FXR y TGR5, con efectos sobre metabolismo



glucídico, lipídico y energético. La microbiota transforma ácidos biliares primarios en secundarios, modulando su capacidad de activar TGR5 en células L intestinales y estimular secreción de GLP-1.(12)(13)

Este mecanismo conecta función hepatobiliar, microbiota, dieta, tránsito intestinal y control posprandial. Dietas ricas en fibra y polifenoles, determinados probióticos y algunos fitoterápicos pueden modificar el pool de ácidos biliares. La dirección y magnitud del efecto dependen de la composición microbiana basal, del patrón dietético y del estado metabólico.

4.3 Receptores intestinales del gusto amargo y otros sensores enteroendocrinos

Las células enteroendocrinas expresan sensores de nutrientes y compuestos vegetales. Entre ellos destacan receptores del gusto amargo TAS2R, receptores de ácidos grasos y vías de señalización calcio-dependientes. Algunos alcaloides y flavonoides, como berberina y quercetina, pueden activar receptores intestinales de sabor amargo y favorecer la secreción de GLP-1 en modelos celulares.(15)(17)(24) Esta vía resulta conceptualmente interesante porque ayuda a explicar por qué ciertos compuestos vegetales con baja biodisponibilidad sistémica pueden ejercer efectos metabólicos desde la luz intestinal. Sin embargo, extrapolar resultados de líneas celulares a eficacia clínica en menopausia sería prematuro.

4.4 Inhibición parcial de DPP-4 y protección de la señal incretínica

Algunos polifenoles y extractos vegetales muestran in vitro actividad inhibitoria sobre DPP-4, enzima que degrada GLP-1 y GIP. La prudencia es obligada: muchas de estas acciones se observan a concentraciones superiores a las alcanzables con suplementación oral habitual, y no existen datos que equiparen estos efectos a los inhibidores farmacológicos de DPP-4. Aun así, pueden contribuir de forma menor dentro de un patrón dietético rico en polifenoles.(15)(16)

4.5 Barrera intestinal, endotoxemia metabólica e inflamación de bajo grado

La obesidad visceral y la resistencia a la insulina se asocian con inflamación de bajo grado y, en algunos casos, con alteración de la barrera intestinal y aumento de endotoxemia metabólica. Probióticos, prebióticos, posbióticos y polifenoles pueden mejorar la integridad de la barrera, modular la respuesta inmune intestinal y reducir señales inflamatorias que interfieren con la sensibilidad insulínica.(3)(8) Esta vía no siempre se traduce en aumento directo de GLP-1, pero puede mejorar el contexto metabólico en el que actúan las incretinas.

5. FITOTERÁPICOS Y POLIFENOLES CON INTERÉS INCRETÍNICO

Berberina

La berberina es un alcaloide isoquinolinico presente en especies como *Berberis vulgaris*, *Coptis chinensis* e *Hydrastis canadensis*. Su acción metabólica se explica por mecanismos múltiples: activación de AMPK, modulación de microbiota, cambios en metabolismo de ácidos biliares, mejora del perfil lipídico, reducción de la resistencia a la insulina y posible estímulo de GLP-1. En modelos celulares, la berberina induce secreción de GLP-1 mediante activación de vías de receptores intestinales del gusto amargo(17); en modelos animales de obesidad inducida por dieta se ha descrito restauración de secreción de GLP-1 y protección de enterocitos frente a disfunción mitocondrial.(18)

Un estudio de 2024 añadió un matiz relevante: algunos metabolitos de berberina —berberrubina y palmatina— pueden estimular producción y secreción de GLP-1 al mejorar el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial en modelos experimentales.(19) Esto refuerza la idea de que el efecto de la berberina no depende solo de la molécula original, sino también de su biotransformación intestinal y hepática.

En la mujer posmenopáusicas con perímetro abdominal elevado, prediabetes, dislipemia o síndrome metabólico leve, la berberina puede considerarse un coadyuvante si se selecciona bien a la paciente. No debe presentarse como 'GLP-1 natural' ni como alternativa equivalente a fármacos incretínicos. Requiere prudencia en mujeres con polimedicación, antidiabéticos, anticoagulantes, hepatopatía o procedimientos quirúrgicos próximos.

Curcumina

La curcumina, principal diferuloilmetano de *Curcuma longa*, ha demostrado capacidad para estimular secreción de GLP-1 en células enteroendocrinas y mejorar tolerancia a la glucosa en modelos animales. Los mecanismos descritos incluyen activación de PKC, ERK, CaM quinasa II y señales relacionadas con productos de oxidación de la propia curcumina.(20)(21)

Un estudio de 2025 en modelo de MASH observó que la curcumina redujo adiposidad visceral, en parte al atenuar la liberación de GIP secundaria a daño intestinal hipóxico y alteración de barrera.(22) Este dato tiene gran interés conceptual: en determinados estados de obesidad visceral e inflamación intestinal, el objetivo no sería estimular GIP de forma indiscriminada, sino normalizar una señal GIP patológicamente elevada. La biodisponibilidad de las formulaciones es un aspecto técnico de gran relevancia. Debe



valorarse la precaución en pacientes anticoaguladas o con litiasis biliar sintomática.

Resveratrol

El resveratrol, estilbeno presente en la uva, piel de uva, cacahuete y algunas bayas, ha mostrado en modelos murinos aumento de secreción de GLP-1 inducida por glucosa, con mejora del control glucémico dependiente del receptor de GLP-1.(23) Su interés metabólico se relaciona además con vías de SIRT1, función mitocondrial, inflamación, estrés oxidativo y microbiota.

La evidencia humana específica sobre GLP-1 como desenlace primario es limitada. En menopausia, el resveratrol debería posicionarse con prudencia: puede formar parte de estrategias orientadas a envejecimiento vascular, estrés oxidativo y salud cardiometabólica, pero no existe base suficiente para recomendarlo como secretagogo incretínico clínicamente relevante.

Quercetina

La quercetina es un flavonol abundante en cebolla, manzana, alcaparras y té. En 2025 se publicó un estudio que mostró aumento de secreción de GLP-1 en células L enteroendocrinas mediante señalización TAS2R38-PLC.(24) Este hallazgo es conceptualmente interesante porque vincula un flavonoide dietético común con sensores intestinales de sabor amargo y secreción incretínica. No obstante, se trata de evidencia in vitro. En la práctica clínica, la quercetina debe interpretarse como parte de una dieta vegetal rica en polifenoles, no como intervención específica validada para elevar GLP-1 en mujeres menopáusicas.

Catequinas, antocianinas, cacao, hidroxitirosol y oleuropeína

Otros polifenoles de interés incluyen catequinas del té verde, antocianinas de frutos rojos, flavanoles del cacao, hidroxitirosol y oleuropeína del olivo. Estos compuestos pueden modular glucemia posprandial, inflamación, estrés oxidativo, enzimas digestivas, microbiota y, en algunos modelos, secreción o degradación de GLP-1.(15) Sin embargo, la mayoría de los estudios no evalúa GLP-1 o GIP como objetivo principal, y la extrapolación a menopausia requiere prudencia.

La recomendación más sólida no es promover megadosis aisladas de polifenoles, sino reforzar un patrón alimentario mediterráneo: verduras, legumbres, frutas enteras, frutos rojos, aceite de oliva virgen extra, frutos secos, especias y té sin azúcar. Este patrón aporta fibra, polifenoles y sustratos fermentables que actúan de forma sinérgica sobre microbiota e incretinas.

6. PROBIÓTICOS CON POTENCIAL INCRETÍNICO

Lactobacillus reuteri SD5865

La evidencia humana más relevante sobre probióticos e incretinas procede de un ensayo de prueba de concepto con *Lactobacillus reuteri* SD5865 en sujetos con tolerancia normal a la glucosa. La administración diaria de la cepa aumentó la liberación de GLP-1 estimulada por glucosa en un 76%, GLP-2 en un 43%, insulina en un 49% y péptido C en un 55% frente a placebo, sin modificar de forma significativa sensibilidad insulínica, peso corporal ni grasa ectópica.(25)

Este resultado es clínicamente muy ilustrativo. Primero, demuestra que una cepa concreta puede modular incretinas en humanos. Segundo, confirma que el efecto es cepa-específico y no debe extrapolarse a cualquier probiótico del mismo género o especie. Tercero, muestra que aumentar GLP-1 endógeno no garantiza por sí solo pérdida ponderal o remodelado corporal.

Akkermansia muciniphila

En un ensayo exploratorio, aleatorizado y controlado, la suplementación durante tres meses con *A. muciniphila* viva o pasteurizada en adultos con sobrepeso e insulinoresistencia fue segura; la forma pasteurizada mostró señales de mejora en sensibilidad a la insulina, insulinemia y colesterol total frente a placebo.(26)

En 2025, extractos celulares de *A. muciniphila* mostraron capacidad para estimular secreción de GLP-1 en células L humanas NCI-H716 de forma dosis-dependiente.(27) Se trata de evidencia in vitro, pero apoya la plausibilidad de preparaciones bacterianas inactivadas con acción enteroendocrina. En menopausia, el valor potencial de esta bacteria no debe reducirse al GLP-1: su relación con mucosa intestinal, barrera, inflamación y perfil metabólico ofrece un marco de acción más amplio.

Otras cepas lácticas: necesidad de especificidad

Estudios recientes han identificado cepas de bacterias lácticas capaces de inducir GLP-1 en modelos celulares o animales.(28) Estos datos son prometedores, pero no equivalen a evidencia clínica humana. La comunicación científica debe evitar frases como 'los lactobacilos aumentan GLP-1'. La afirmación correcta es que algunas cepas, en condiciones experimentales concretas, pueden estimular GLP-1 o mejorar marcadores metabólicos.



7. PREBIÓTICOS, SIMBIÓTICOS Y POSBIÓTICOS

7.1 Prebióticos: probablemente la estrategia natural más fisiológica

La fibra prebiótica tiene una ventaja sobre muchos suplementos vegetales: actúa directamente sobre la ecología intestinal y genera metabolitos con receptores conocidos en células enteroendocrinas. Inulina, FOS, GOS, almidón resistente, pectinas y beta-glucanos pueden favorecer producción de AGCC y estimular GLP-1/PYY, aunque la respuesta depende de tolerancia digestiva y microbiota basal. (9)(10)

En mujeres menopáusicas con estreñimiento, adiposidad abdominal, apetito vespertino o resistencia a la insulina, aumentar gradualmente la fibra fermentable puede ser una intervención de alta rentabilidad clínica. Debe realizarse de forma progresiva para evitar meteorismo. La combinación con proteína adecuada y ejercicio de fuerza es esencial para evitar que la pérdida ponderal se acompañe de sarcopenia.

7.2 Posbióticos: una categoría útil, pero a menudo mal utilizada

El consenso de la ISAPP define posbiótico como una preparación de microorganismos inanimados y/o sus componentes que confiere beneficio para la salud.(14) En relación con GLP-1, los candidatos más interesantes son preparaciones bacterianas inactivadas, componentes de pared celular, vesículas extracelulares o matrices fermentadas capaces de interactuar con células enteroendocrinas o inmunidad intestinal. El propionato y el butirato son metabolitos microbianos con interés metabólico, pero estrictamente no siempre son posbióticos si se administran como moléculas aisladas.

8. GIP: DIANA MÁS COMPLEJA QUE GLP-1

El discurso sobre productos naturales suele centrarse en GLP-1. GIP recibe menos atención, en parte porque su biología es más ambigua. En condiciones fisiológicas, GIP es un potente incretínico insulínico; en obesidad y resistencia a la insulina, su señalización puede asociarse con almacenamiento energético, aunque esta interpretación se ha matizado por el éxito de los agonistas duales GLP-1/GIP.(4) (6)

La evidencia de productos naturales que modulen GIP en humanos es escasa. Más aún, no está claro que 'aumentar GIP' sea deseable en todas las mujeres menopáusicas con obesidad visceral. El ejemplo de la curcumina en modelo de MASH, donde la mejora de adiposidad visceral se vinculó a atenuación de liberación de GIP inducida por daño intestinal(22), invita a pensar en términos de normalización de señales, no de estimulación indiscriminada.

La afirmación más defendible en el estado actual del conocimiento es que muchos productos naturales tienen plausibilidad para modular GLP-1; la modulación natural de GIP está menos establecida, es más contextual y necesita investigación específica en humanos, idealmente en mujeres peri y posmenopáusicas.

9. TABLA DE EVIDENCIA: Productos Naturales con actuación GLP-1/GIP

Producto / estrategia	Mecanismo incretínico	Nivel evidencia	Lectura clínica en menopausia
Fibra fermentable / prebióticos	SCFA → FFAR2/FFAR3 → GLP-1/PYY(9,10)	Humana moderada	Adiposidad abdominal, saciedad, salud cardiometabólica
Inulina-propionato colónico	Propionato → GLP-1/PYY → reducción ingesta(11)	ECA 24 sem. en adultos con sobrepeso	Mejor plausibilidad clínica natural; requiere tolerancia digestiva
Berberina	TAS2R, AMPK, microbiota, ácidos biliares, metabolitos activos(17,18,19)	Preclínica sólida + clínica metabólica indirecta	Coadyuvante en RI/dislipemia; vigilar interacciones
Curcumina	GLP-1 en enteroendocrinas; atenuación GIP excesivo(20,21,22)	Preclínica; estudio 2025 en MASH	Antiinflamatorio metabólico; biodisponibilidad crítica
Resveratrol	GLP-1 inducido por glucosa; SIRT1/mitocondria(23)	Preclínica; evidencia humana incretínica limitada	Posicionar en salud vascular/oxidativa, no como secretagogo
Quercetina	TAS2R38-PLC en células L → GLP-1(24)	In vitro 2025	Mecanismo atractivo; sin validación clínica
L. reuteri SD5865	↑GLP-1 76%; ↑GLP-2 43%; ↑insulina 49%(25)	ECA humano prueba de concepto	Evidencia cepa-específica; no extrapolable a otros probióticos
Akkermansia muciniphila	Barrera, mucina, inflamación; GLP-1 in vitro(26,27)	Humana exploratoria + in vitro	Prometedora; no promesas de pérdida ponderal
Posbióticos definidos	Microorg. inanimados/ componentes; interacción enteroendocrina(14)	Concepto sólido; evidencia incretínica emergente	Útil si se define bien; evitar uso comercial impreciso
Polifenoles mediterráneos	Microbiota, DPP-4 parcial, glucemia posprandial(15,16)	Variable; mayoritariamente mecanística	Más sólidos dentro del patrón mediterráneo que como megadosis



10. APLICACIÓN CLÍNICA EN LA MUJER MENOPÁUSICA

La modulación natural del eje incretínico puede ser más útil en mujeres con aumento de perímetro abdominal, apetito aumentado, prediabetes, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hígado graso metabólico, estreñimiento, baja ingesta de fibra o antecedentes de ganancia ponderal rápida durante la transición menopáusica. También puede ser interesante en mujeres que no cumplen criterios para tratamiento farmacológico antiobesidad o que desean optimizar su salud metabólica.

No obstante, la indicación debe individualizarse. Una mujer posmenopáusica con obesidad sarcopénica no necesita solo productos saciantes; necesita preservar o recuperar músculo. Una paciente con diabetes tratada con fármacos hipoglucemiantes requiere vigilancia si se añade berberina. Una mujer con sofocos, insomnio y fatiga puede mejorar su apetito nocturno al tratar el sueño y los síntomas vasomotores, sin necesidad de centrar todo el abordaje en GLP-1.

Propuesta de enfoque práctico por niveles

Primer nivel → Patrón mediterráneo: verduras, legumbres, fruta entera, frutos rojos, frutos secos, aceite de oliva virgen extra, cereales integrales y proteína suficiente.

Segundo nivel → Fibra fermentable: progresión individualizada de prebióticos para favorecer producción de SCFA.(9)(10)(11)

Tercer nivel → Probióticos cepa-específicos: selección cuando exista un objetivo concreto y evidencia específica.(25)(26)(27)

Cuarto nivel → Fitoterápicos selectivos: berberina o curcumina en fenotipos metabólicos adecuados, con evaluación de interacciones.(17)(18)(20)

Quinto nivel → Seguimiento clínico: peso, perímetro abdominal, fuerza, glucemia, HbA1c, lípidos, función hepática y tolerancia digestiva.

La pérdida ponderal en menopausia no debe perseguirse a costa de masa muscular. Cualquier intervención que reduzca apetito o ingesta debe acompañarse de proteína adecuada ($\geq 1,2$ - $1,5$ g/kg/día), entrenamiento de fuerza y evaluación de fragilidad. Este punto es esencial también para mujeres que utilicen agonistas GLP-1/GIP farmacológicos.

11. CAUTELAS DE SEGURIDAD Y COMUNICACIÓN CIENTÍFICA

La comunicación con pacientes y profesionales debe evitar expresiones como 'Ozempic natural', 'Mounjaro vegetal' o 'activador natural de GLP-1 equivalente a fármaco'. Estas frases son científicamente imprecisas y pueden inducir expectativas irreales. La afirmación correcta es que algunos productos naturales pueden modular vías relacionadas con la

secreción endógena de GLP-1 o con el ecosistema intestinal que condiciona las incretinas.

En cuanto a interacciones específicas: la berberina puede interactuar con antidiabéticos, antihipertensivos, anticoagulantes y fármacos metabolizados por transportadores o enzimas hepáticas (CYP3A4, OCT1/OCT2). La curcumina puede producir molestias digestivas y requiere precaución en patología biliar o anticoagulación. Los prebióticos pueden empeorar meteorismo o dolor en pacientes con hipersensibilidad visceral. Los probióticos deben usarse con prudencia en inmunosupresión severa. En mujeres con terapia hormonal oral, cualquier intervención que altere el vaciamiento gástrico o la absorción debe revisarse desde el punto de vista farmacológico global.(7)

12. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

La literatura actual presenta limitaciones importantes: muchos estudios son in vitro o en modelos animales; los ensayos humanos rara vez se diseñan específicamente en mujeres menopáusicas; GLP-1 o GIP no suelen ser desenlaces primarios; y existe gran heterogeneidad en cepas, dosis, matrices y duración.

Sería deseable desarrollar ensayos clínicos en mujeres peri y posmenopáusicas que evalúen fórmulas racionales basadas en fibra fermentable, cepas específicas, posbióticos definidos y fitoterápicos seleccionados, midiendo GLP-1 activo, GIP, PYY, insulina, glucemia, HbA1c, lípidos, composición corporal, masa muscular, apetito, sueño y calidad de vida. La investigación futura debería comparar estrategias integrales con dieta, ejercicio y, cuando proceda, terapia hormonal de la menopausia.

13. CONCLUSIÓN

El eje incretínico representa una de las interfaces más relevantes entre intestino, microbiota, metabolismo y cerebro. En menopausia, etapa marcada por cambios en adiposidad visceral, sensibilidad insulínica, inflamación y composición corporal, GLP-1 y GIP ofrecen un marco fisiológico muy útil para comprender nuevas estrategias metabólicas.

Los productos naturales con mayor aplicación sobre GLP-1/GIP son aquellos que actúan desde el intestino: fibra fermentable, producción de AGCC, modulación de ácidos biliares, probióticos cepa-específicos, posbióticos bien definidos(14) y polifenoles con acción sobre sensores enteroendocrinos.(15)(16) Entre los fitoterápicos, berberina(17)(18)(19), curcumina(20)(21)(22), resveratrol(23) y quercetina(24) disponen de mecanismos atractivos, pero la mayor parte de la evidencia sigue siendo preclínica o por mecanismos de acción.

La oportunidad para la salud natural de la mujer no consiste en fabricar mensajes comerciales sobre 'GLP-1 naturales', sino en construir intervenciones basadas en fisiología,



seguridad, evidencia y seguimiento clínico. En este terreno, la menopausia ofrece un campo de investigación prioritario: no solo para controlar peso, sino para preservar músculo, mejorar la salud cardiometabólica, reducir inflamación y promover un envejecimiento saludable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nappi RE, Chedraui P, Lambrinoudaki I, Simoncini T. Menopause: a cardiometabolic transition. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(6):442-456. doi:10.1016/S2213-8587(22)00076-6.
2. Marlatt KL, Pitynski-Miller DR, Gavin KM, Moreau KL, Melanson EL, Santoro N, Kohrt WM. Body composition and cardiometabolic health across the menopause transition. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Jan;30(1):14-27. doi: 10.1002/oby.23289. PMID: 34932890; PMCID: PMC8972960.
3. Liaquat M, Minihane AM, Vauzour D, Pontifex MG. The gut microbiota in menopause: Is there a role for prebiotic and probiotic solutions? *Post Reprod Health.* 2025 Jun;31(2):105-114. doi: 10.1177/20533691251340491. Epub 2025 May 7. PMID: 40335047; PMCID: PMC12209548.
4. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010 Apr 22;1(1-2):8-23. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00022.x. PMID: 24843404; PMCID: PMC4020673.
5. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007 Oct;87(4):1409-39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006. PMID: 17928588.
6. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, Kiyosue A, Zhang S, Liu B, Bunck MC, Stefanski A; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038. Epub 2022 Jun 4. PMID: 35658024.
7. Mukherjee A, Ghaem-Maghani S, Syed AA. Use of incretin-based therapies in women using hormone replacement therapy (HRT). *Post Reprod Health.* 2025 Jun;31(2):127-131. doi: 10.1177/20533691251343069. Epub 2025 May 16. PMID: 40378270.
8. Zeng Y, Wu Y, Zhang Q, Xiao X. Crosstalk between glucagon-like peptide 1 and gut microbiota in metabolic diseases. *mBio.* 2024 Jan 16;15(1):e0203223. doi: 10.1128/mbio.02032-23. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38055342; PMCID: PMC10790698.
9. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012 Feb;61(2):364-71. doi: 10.2337/db11-1019. Epub 2011 Dec 21. PMID: 22190648; PMCID: PMC3266401.
10. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC, Ghatei MA, Bloom SR, Frost G. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond).* 2015 Mar;39(3):424-9. doi: 10.1038/ijo.2014.153. Epub 2014 Aug 11. PMID: 25109781; PMCID: PMC4356745.
11. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE, MacDougall K, Preston T, Tedford C, Finlayson GS, Blundell JE, Bell JD, Thomas EL, Mt-Isa S, Ashby D, Gibson GR, Kolida S, Dhillo WS, Bloom SR, Morley W, Clegg S, Frost G. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015 Nov;64(11):1744-54. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307913. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25500202; PMCID: PMC4680171.
12. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, Macchiarulo A, Yamamoto H, Matakaki C, Pruzanski M, Pellicciari R, Auwerx J, Schoonjans K. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009 Sep;10(3):167-77. doi: 10.1016/j.cmet.2009.08.001. PMID: 19723493; PMCID: PMC2739652.
13. Wang Q, Lin H, Shen C, Zhang M, Wang X, Yuan M, Yuan M, Jia S, Cao Z, Wu C, Chen B, Gao A, Bi Y, Ning G, Wang W, Wang J, Liu R. Gut microbiota regulates postprandial GLP-1 response via ileal bile acid-TGR5 signaling. *Gut Microbes.* 2023 Dec;15(2):2274124. doi: 10.1080/19490976.2023.2274124. Epub 2023 Nov 9. PMID: 37942583; PMCID: PMC10730136.
14. Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EMM, Sanders ME, Shamir R, Swann JR, Szajewska H, Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;18(9):649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6. Epub 2021 May 4. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;18(9):671. doi: 10.1038/s41575-021-00481-x. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;19(8):551. doi: 10.1038/s41575-022-00628-4. PMID: 33948025; PMCID: PMC8387231.
15. Wang Y, Alkhalidy H, Liu D. The Emerging Role of Polyphenols in the Management of Type 2 Diabetes. *Molecules.* 2021 Jan 29;26(3):703. doi: 10.3390/molecules26030703. PMID: 33572808; PMCID: PMC7866283.



16. Abiola JO, Oluyemi AA, Idowu OT, Oyinloye OM, Ubah CS, Owolabi OV, Somade OT, Onikanni SA, Ajiboye BO, Osunsanmi FO, Nash O, Omotuyi OI, Oyinloye BE. Potential Role of Phytochemicals as Glucagon-like Peptide 1 Receptor (GLP-1R) Agonists in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jun 5;17(6):736. doi: 10.3390/ph17060736. PMID: 38931402; PMCID: PMC11206448.
17. Yu Y, Hao G, Zhang Q, Hua W, Wang M, Zhou W, Zong S, Huang M, Wen X. Berberine induces GLP-1 secretion through activation of bitter taste receptor pathways. *Biochem Pharmacol*. 2015 Sep 15;97(2):173-7. doi: 10.1016/j.bcp.2015.07.012. Epub 2015 Jul 20. PMID: 26206195.
18. Sun Y, Jin C, Zhang X, Jia W, Le J, Ye J. Restoration of GLP-1 secretion by Berberine is associated with protection of colon enterocytes from mitochondrial overheating in diet-induced obese mice. *Nutr Diabetes*. 2018 Sep 24;8(1):53. doi: 10.1038/s41387-018-0061-x. PMID: 30250193; PMCID: PMC6155143.
19. Yang WL, Zhang CY, Ji WY, Zhao LL, Yang FY, Zhang L, Cao X. Berberine Metabolites Stimulate GLP-1 Secretion by Alleviating Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction. *Am J Chin Med*. 2024;52(1):253-274. doi: 10.1142/S0192415X24500113. Epub 2024 Feb 8. PMID: 38351702.
20. Kato M, Nishikawa S, Ikehata A, Dochi K, Tani T, Takahashi T, Imaizumi A, Tsuda T. Curcumin improves glucose tolerance via stimulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2017 Mar;61(3). doi: 10.1002/mnfr.201600471. Epub 2016 Dec 19. PMID: 27990751.
21. Alli-Oluwafuyi AM, Luis PB, Nakashima F, Giménez-Bastida JA, Presley SH, Duvernay MT, Iwalewa EO, Schneider C. Curcumin induces secretion of glucagon-like peptide-1 through an oxidation-dependent mechanism. *Biochimie*. 2019 Oct;165:250-257. doi: 10.1016/j.biochi.2019.08.013. Epub 2019 Aug 27. PMID: 31470039; PMCID: PMC6746602.
22. Liao Y, Xie X, Lin Z, Huang N, Wei G, Wu J, Li Y, Chen J, Su Z, Yu X, Chen L, Liu Y. Curcumin alleviates visceral adiposity via inhibiting GIP release from hypoxic intestinal damage in MASH rats. *NPJ Sci Food*. 2025 Jun 11;9(1):99. doi: 10.1038/s41538-025-00466-z. PMID: 40500274; PMCID: PMC12159147.
23. Dao TM, Waget A, Klopp P, Serino M, Vachoux C, Pechere L, Drucker DJ, Champion S, Barthélemy S, Barra Y, Burcelin R, Séré E. Resveratrol increases glucose induced GLP-1 secretion in mice: a mechanism which contributes to the glycemic control. *PLoS One*. 2011;6(6):e20700. doi: 10.1371/journal.pone.0020700. Epub 2011 Jun 6. PMID: 21673955; PMCID: PMC3108962.
24. Wang C, Zhou J, Liu X, Zhu F, Li J, Xu W, Liu J. Quercetin Enhances GLP-1 Secretion via TAS2R38-Mediated PLC Signaling in Enteroendocrine L-Cells. *Mol Nutr Food Res*. 2025 Aug;69(16):e70109. doi: 10.1002/mnfr.70109. Epub 2025 May 13. PMID: 40364471.
25. Simon MC, Strassburger K, Nowotny B, Kolb H, Nowotny P, Burkart V, Zivehe F, Hwang JH, Stehle P, Pacini G, Hartmann B, Holst JJ, MacKenzie C, Bindels LB, Martinez I, Walter J, Henrich B, Schloot NC, Roden M. Intake of *Lactobacillus reuteri* improves incretin and insulin secretion in glucose-tolerant humans: a proof of concept. *Diabetes Care*. 2015 Oct;38(10):1827-34. doi: 10.2337/dc14-2690. Epub 2015 Jun 17. PMID: 26084343.
26. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, Falony G, Raes J, Maiter D, Delzenne NM, de Barse M, Loumaye A, Hermans MP, Thissen JP, de Vos WM, Cani PD. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019 Jul;25(7):1096-1103. doi: 10.1038/s41591-019-0495-2. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31263284; PMCID: PMC6699990.
27. Arukha AP, Nayak S, Swain DM. Effect of *Akkermansia muciniphila* on GLP-1 and Insulin Secretion. *Nutrients*. 2025 Jul 31;17(15):2516. doi: 10.3390/nu17152516. PMID: 40806100; PMCID: PMC12348610.
28. Kim AR, Jeon SG, Park SJ, Hong H, Kim BK, Kim HR, Hong CP, Yang BG. Alleviation of Adipose Tissue Inflammation and Obesity Suppression by a Probiotic Strain That Induces GLP-1 Secretion. *Microorganisms*. 2025 May 26;13(6):1211. doi: 10.3390/microorganisms13061211. PMID: 40572100; PMCID: PMC12195054.



INDUSTRIA INFORMA

OmegaConfort7®, un producto de 100% Natural

Complemento alimenticio que ayuda al mantenimiento saludable de las mucosas y al bienestar cardiometabólico. Contiene Provinal®, un concentrado de aceite de pescado (anchoas de pesca sostenible) rico en ácido palmítico purificado, comúnmente conocido como omega-7, sin grasas saturadas (ácido palmítico), con eficacia científicamente probada.

La pureza de este aceite potencia las cualidades del ácido palmítico, al no contener ácido palmítico, que se encuentran en otras fuentes de omega-7, y actúa como antagonista con el ácido palmítico, lo que convierte a Provinal® en un ingrediente muy exclusivo, si lo comparamos con otras alternativas en el mercado.

Además, Provinal® está siendo utilizado por la Escuela de Medicina de Harvard en una investigación actual que están desarrollando en salud metabólica con resultados muy prometedores en la mejora de la resistencia a la insulina y la gestión de las grasas.

El omega-7 o ácido palmítico (C16:1 n-7) es un ácido graso monoinsaturado, no esencial, que destaca por su doble función en el organismo. Por un lado, es imprescindible para la

estructura de las distintas membranas mucosas del organismo, como la ocular, cutánea, intestinal y vaginal, ayudando a mejorar su hidratación y controlando la inflamación. En el caso del ojo seco, contribuye a formar una película protectora que controla la evaporación de la lágrima, favoreciendo un mayor confort ocular. Y, por otro lado, el ácido palmítico purificado actúa como una lipoquina, un mensajero natural entre el tejido adiposo y el hígado y los músculos, implicado en el metabolismo de las grasas y el equilibrio metabólico. Contribuye a un buen metabolismo de la glucosa, a una buena gestión de la insulina y favorece el control de peso.

Junto a Provinal®, OmegaConfort7® contiene betacaroteno natural (del alga Dunaliella salina), precursor de la vitamina A, que contribuye al mantenimiento de la piel y las mucosas, como la oral, vaginal y ocular.

100% Natural fue la primera empresa europea en incorporar este ingrediente (Provinal®) a su gama de productos en 2018.

Más información: <https://www.cienporciennatural.com/profesionales/productos/omegac confort7>



OmegaConfort7®

La nueva generación de Omega-7



Extracto patentado Provinal®

Ácido palmitoleico purificado
de origen marino, sin ácido palmítico.

METABÓLICO



PIEL



MUCOSAS



OJOS



Complemento alimenticio

Cuidamos tu Salud
y Bienestar

Más información y pedidos
91 386 53 70
www.cienporciennatural.com





INDUSTRIA INFORMA

Laboratorio PROCARE

El laboratorio ProcureHealth aporta dos innovaciones para la salud vulvovaginal de la mujer con una propuesta diferenciada que combina reparación mucosa y alivio sintomático. Por un lado, Palomacare® Óvulos se presenta como una opción de apoyo en las infecciones vaginales, especialmente en el contexto de vaginosis bacteriana y cuadros de vulvovaginitis inflamatoria, con un planteamiento basado en la regeneración tisular, la restauración del pH y el reequilibrio de la microbiota vaginal. En la documentación aportada por la compañía, el producto incorpora ácido hialurónico, ácido glicirretínico, ácido láctico, árbol del té, centella asiática, árnica y caléndula, y dispone de estudio clínico en mujeres con vaginosis bacteriana, donde se describe mejoría sintomática, restauración del pH y reducción de recurrencias. En este sentido, su interés parece más sólido como coadyuvante o alternativa en vaginosis, mientras que su extrapolación a micosis debe interpretarse con

mayor prudencia, aunque el producto se sitúe también en el abordaje amplio de la vulvovaginitis.

Por otra parte, Palomacare® Vulvisens® se orienta hacia la esfera vulvar, con especial atención al prurito, ardor e hipersensibilidad. Se trata de un lipogel íntimo de rápida absorción, formulado con aceites vegetales, caléndula, prebióticos y Calmapsin®, orientado al alivio del disconfort y al refuerzo de la barrera cutánea. Su interés radica en abordar una dimensión frecuentemente infravalorada en consulta: la sintomatología vulvar funcional o inflamatoria leve-moderada, donde la calidad de vida puede verse significativamente alterada. No obstante, conviene señalar que su posicionamiento actual parece sustentarse sobre todo en la actividad biológica, la galénica y los datos de sus mecanismos de acción disponibles, más que en ensayos clínicos comparativos

NUEVO

PALOMACARE[®] Vulvisens[®]

Formulado para aportar un alivio hidratante en situaciones como el liquen escleroso vulvar



¡Apto a partir de 3 años!

Testado bajo control ginecológico y pediátrico

Su fórmula ayuda a:

- Disminuir la sensación de tirantez, sequedad y picor
- Mantener la hidratación de la zona vulvar
- Favorecer la función barrera cutánea

Procure
Health
Naturally woman



INDUSTRIA INFORMA

Laboratorio Ordesa

Plantea soluciones naturales para los trastornos vasomotores, la irritabilidad y el descanso durante el climaterio, optando por un abordaje no hormonal, siempre dentro de un marco de uso racional y basado en evidencia. Con el empleo de Cimicífuga, uno de los activos botánicos más estudiados en el manejo de los trastornos vasomotores del climaterio. Su interés clínico se centra especialmente en mujeres con sofocos y sudoración nocturna, siendo una de las opciones más utilizadas en este ámbito. Melisa, por su parte, puede resultar de utilidad cuando predominan la irritabilidad, la tensión emocional o la ansiedad leve, favoreciendo una sensación de mayor calma y bienestar en esta etapa de transición. Cuando el problema principal es la dificultad para el descanso, la combinación de melatonina y GABA aporta una actuación complementaria. La melatonina contribuye a la regulación del ritmo circadiano y al inicio del

sueño, mientras que el GABA se asocia con la modulación de la hiperalerta y la facilitación del reposo nocturno. Además de contener micronutrientes como las vitaminas D, K, B6, B9 y B12 que participan en funciones relacionadas con el metabolismo óseo, la función neurológica, la síntesis de neurotransmisores y el equilibrio general del organismo.

En esta línea, **DONNAplus** dispone de dos productos que incorporan estos ingredientes y permiten orientar la elección según la necesidad principal de cada mujer: el abordaje de los trastornos vasomotores e irritabilidad, o el apoyo al descanso nocturno cuando este constituye el síntoma predominante.

DONNAplus Menocífuga Forte: Trastornos vasomotores + Irritabilidad/Ansiedad

DONNAplus Menocífuga Noche: Trastornos vasomotores + Dificultad en el descanso



SIN LACTOSA



SIN GLUTEN



APTO
PARA VEGANOS
DONNAPlus Menocífuga Forte

DONNA^{plus} MENOCÍFUGA

2 Fórmulas ideadas
para mejorar la
calidad de vida
durante el climaterio



NUEVA
FÓRMULA



30 comprimidos / CN 191008.0



30 comprimidos / CN 191009.7

Especialmente indicada en mujeres
donde predomina **ANSIEDAD** y **ESTRÉS**.

24 mg de Extracto de *Cimicífuga Racemosa*.
Equivalente a 120-150 mg de droga vegetal.

Ácido Fólico (Vitamina B9)

Vitaminas B6, B12, D3, K2

80 mg Melisa

Especialmente indicada en mujeres con
dificultad para **CONCILIAR EL SUEÑO** o
que padecen **DESPERTARES NOCTURNOS**.

24 mg de Extracto de *Cimicífuga Racemosa*.
Equivalente a 120-150 mg de droga vegetal.

Ácido Fólico (Vitamina B9)

Vitaminas B6, B12, D3, K2

1,9 mg Melatonina **meletime®**

100 mg GABA



INDUSTRIA INFORMA

Cumlaude Lab presenta Lubripiù Omega 7, una fórmula innovadora que hidrata y regenera las mucosas desde el interior. Con una dosis clínicamente eficaz de Omega 7 y una posología cómoda, esta novedad se convierte en una solución clave para mejorar el bienestar femenino. Su incorporación a la gama Lubripiù refuerza el compromiso de la marca con la salud de la mujer, ofreciendo una alternativa eficaz y bien tolerada.

La sequedad de las mucosas —vaginal, ocular, bucal o cutánea— es una afección silenciosa que puede afectar a mujeres en distintas etapas de su vida, desde la menopausia hasta situaciones de estrés crónico, tratamientos farmacológicos o enfermedades autoinmunes.

Lubripiù Omega 7 actúa desde el interior para mejorar la hidratación y el confort, contribuyendo a restaurar el equilibrio y la calidad de vida. Su fórmula contiene 650 mg de aceite de espino amarillo, fuente natural de Omega 7, junto con otros activos que aportan propiedades hidratantes, antioxidantes, antiinflamatorias y protectoras. Además, aporta 360 mg de

Omega 7 por cápsula, una dosis que se encuentra dentro del rango clínicamente recomendado para obtener beneficios reales en la hidratación de mucosas.

Su posología de una cápsula al día favorece la adherencia al tratamiento, y su perfil nutricional, sin gluten, sin lactosa y sin azúcares añadidos, lo hace apto para pacientes con intolerancias alimentarias.

Estudios clínicos demuestran que el aceite de espino amarillo mejora la función del epitelio vaginal sin alterar los niveles de estrógenos, siendo útil en casos de sequedad e infecciones.

LUBRIPIÙ

HIDRATACIÓN PARA LA **SEQUEDAD ÍNTIMA**
CON ACTIVOS EMOLIENTES



Ciencia que escucha a la mujer



**EL PODER DEL ESPINO AMARILLO,
EN UNA CÁPSULA LÍQUIDA**



CASO CLÍNICO

Manejo integrativo no hormonal de la sintomatología menopáusica en una paciente tratada con tamoxifeno tras cáncer de mama hormonosensible

Integrative non-hormonal management of menopausal symptoms in a patient treated with tamoxifen after hormone-sensitive breast cancer

Herrera A (1), Peralta A (2)

1 Ginecóloga (Almería)

2 Farmacéutica (Sevilla)

RESUMEN

Mujer de 54 años, superviviente de cáncer de mama con receptores hormonales positivos tratado mediante tumorectomía y radioterapia, actualmente en tratamiento adyuvante con tamoxifeno.

Consulta por sofocaciones intensas, sudoración nocturna, insomnio de mantenimiento, sequedad vaginal y ansiedad. La evaluación clínica objetiva sobrepeso, presión arterial elevada, perímetro abdominal aumentado, glucemia basal alterada y dislipemia LDL, configurando un fenotipo de riesgo cardiometabólico compatible con síndrome metabólico incompleto o establecido según el criterio aplicado.

Además, presenta citología ASC-US con VPH 18 positivo, situación que requiere evaluación colposcópica por el riesgo asociado a genotipos 16/18. La prioridad terapéutica es mejorar calidad de vida sin interferir con la bioactivación del tamoxifeno ni exponer a la paciente a terapias estrogénicas sistémicas. Se propone un abordaje integrativo escalonado que combina intervención nutricional mediterránea, ejercicio estructurado, higiene del sueño, técnicas psicológicas basadas en evidencia y productos naturales seleccionados según plausibilidad biológica, nivel de evidencia, perfil de seguridad y potencial de interacción. Se subraya la necesidad de individualización, seguimiento con escalas clínicas y controles analíticos, evitando recomendaciones de bajo margen de seguridad en hipertensión o con potencial de interacción metabólica.

Palabras clave: menopausia; cáncer de mama; tamoxifeno; sofocos; síndrome genitourinario de la menopausia; fitoterapia;

productos naturales; VPH; síndrome metabólico; medicina integrativa.

INTRODUCCIÓN

La menopausia inducida o agravada por tratamientos oncológicos constituye uno de los escenarios clínicos más complejos de la consulta ginecológica. Las pacientes con cáncer de mama hormonosensible presentan con frecuencia síntomas vasomotores, alteraciones del sueño, ansiedad, disfunción sexual y síndrome genitourinario de la menopausia. En este contexto, la terapia hormonal sistémica no suele ser una opción, y el clínico debe construir alternativas no hormonales realistas, seguras y medibles. [1,2]

El tamoxifeno es un modulador selectivo del receptor estrogénico que requiere bioactivación metabólica, especialmente por CYP2D6, para generar endoxifeno, uno de sus metabolitos activos. Por ello, la prescripción concomitante de fármacos, fitocompuestos o suplementos con capacidad inhibidora relevante de CYP2D6 debe analizarse de forma crítica. Este punto es particularmente importante en el abordaje de los sofocos, ya que algunos antidepresivos empleados para síntomas vasomotores, como paroxetina o fluoxetina, son inhibidores potentes de CYP2D6 y se consideran poco adecuados en mujeres tratadas con tamoxifeno. [5]

La medicina integrativa puede aportar valor si evita dos errores frecuentes: trivializar la gravedad del cuadro por tratarse de síntomas “funcionales” y asumir que todo producto natural es seguro. En este caso, el objetivo no es sustituir la vigilancia oncológica ni el manejo ginecológico convencional, sino ordenar una estrategia complementaria con criterios de



eficacia, seguridad, trazabilidad del producto y seguimiento clínico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente de 54 años, no fumadora, con antecedente de cáncer de mama diagnosticado tres años antes, tratado mediante tumorectomía y radioterapia. El tumor presentaba receptores estrogénicos y progesterónicos positivos. En el momento de la consulta se encuentra en tratamiento adyuvante con tamoxifeno.

La paciente refiere sofocaciones intensas de predominio diurno y nocturno, sudoraciones nocturnas que fragmentan el sueño, insomnio de mantenimiento con despertares repetidos, sensación de sequedad vaginal y ansiedad manifiesta. El impacto percibido sobre la calidad de vida es alto, con deterioro del descanso y preocupación por la persistencia de los síntomas.

Exploración y datos antropométricos: talla 163 cm, peso 74 kg, índice de masa corporal aproximado de 27,9 kg/m², presión arterial 143/91 mmHg y perímetro abdominal de 90 cm. La analítica muestra glucemia basal de 108 mg/dL, triglicéridos 145 mg/dL y colesterol LDL de 139 mg/dL., LDL 57 nmg/dl, TSH: 2,52. 25(OH)D 32 ng/mL Pruebas hepáticas y renales dentro de la normalidad. La citología cervical informa ASC-US y el test de VPH detecta genotipo 18 positivo.

EVALUACIÓN CLÍNICA INTEGRADA

El caso integra cuatro problemas clínicos principales: 1) sintomatología vasomotora severa en paciente con contraindicación relativa o práctica para terapia hormonal sistémica; 2) síndrome genitourinario de la menopausia con sequedad vaginal; 3) riesgo cardiometabólico moderado-elevado; y 4) alteración citológica cervical con VPH 18 positivo.

Desde el punto de vista cardiometabólico, la paciente cumple criterios de obesidad abdominal para mujer si se emplea el punto de corte de 88 cm, presenta presión arterial superior a 130/85 mmHg y glucemia basal mayor de 100 mg/dL. Los triglicéridos, aunque próximos al umbral, no alcanzan 150 mg/dL. Todo el patrón clínico obliga a intervención intensiva sobre estilo de vida y valoración cardiovascular. [4]

La citología ASC-US asociada a VPH 18 no debe manejarse únicamente como una alteración de bajo grado. El genotipo 18 se asocia a mayor riesgo de lesión glandular y cáncer cervical oculto; por ello, la conducta prudente es derivar a colposcopia con biopsia dirigida si procede y seguimiento según guías de patología cervical. Los geles vaginales con componentes reparadores o inmunomoduladores pueden considerarse coadyuvantes, pero no sustituyen el algoritmo diagnóstico ni la vigilancia colposcópica. [3]

En relación con el tamoxifeno, cualquier intervención debe cribarse por tres aspectos: potencial efecto estrogénico, interferencia con CYP2D6/CYP3A4 o P-gp, y toxicidad

hepática. Esta matriz de seguridad condiciona especialmente el uso de extractos botánicos y suplementos metabólicos.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

- Reducir frecuencia e intensidad de sofocaciones y sudoración nocturna sin terapia hormonal sistémica.
- Mejorar sueño, ansiedad y percepción de control sintomático.
- Tratar sequedad vaginal con opciones no hormonales de primera línea y preservar función sexual.
- Disminuir riesgo cardiometabólico mediante dieta, ejercicio y control de presión arterial, glucemia y lípidos.
- Garantizar el manejo adecuado de ASC-US con VPH 18 positivo mediante colposcopia y seguimiento protocolizado.
- Evitar productos con riesgo cardiovascular, hepático o de interacción con tamoxifeno.

PROPUESTA TERAPÉUTICA INTEGRATIVA

1. Cuantificación basal y seguimiento

Antes de iniciar el plan se recomienda cuantificar el cuadro con una escala validada: Escala Cervantes simplificada o índice de Kupperman modificado para síntomas menopáusicos; Insomnia Severity Index para sueño; HADS o GAD-7 para ansiedad; escala de sofocos mediante diario diario/semanal; y, para sequedad vaginal, evaluación clínica con pH vaginal, índice de salud vaginal (Bachmann) y escala de dispareunia si procede.

Se propone revisión a las 8-12 semanas. El criterio de respuesta clínicamente útil debería definirse antes del inicio: por ejemplo, reducción $\geq 50\%$ de sofocos moderados-intensos, descenso de 3-4 puntos en ISI o mejora subjetiva clara de despertares nocturnos.

2. Síntomas vasomotores: enfoque no hormonal escalonado

La terapia hormonal sistémica es el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores en población general, pero en una paciente con antecedente de cáncer de mama hormonosensible y tratamiento con tamoxifeno se debe evitar salvo discusión oncológica excepcional. El plan debe priorizar intervenciones no hormonales y, si la severidad persiste, valorar opciones farmacológicas no hormonales con baja interferencia en CYP2D6, como venlafaxina/desvenlafaxina, gabapentina nocturna u otros fármacos aprobados para sofocos según disponibilidad y perfil clínico. [1,2]

Cimicifuga racemosa/Actaea racemosa. Sin acción estrogénica puede considerarse, preferentemente con extracto estandarizado y trazable, a dosis equivalentes a 40 mg/día, durante 8-12 semanas. En mujeres con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno, el iCR ha demostrado una



reducción del 50% en la frecuencia y del 20% en la intensidad de los sofocos, con reducción adicional de la sudoración del 80% y mejoría del sueño y la ansiedad.(3)(4) Un estudio retrospectivo de cohortes documentó una reducción del 25% del riesgo de recidivas y un aumento del tiempo libre de recurrencias de 4,5 años en pacientes que tomaron iCR frente al grupo control.(5)

Por tanto, no debería comunicarse como opción de eficacia demostrada alta, sino como alternativa fitoterápica posible en paciente informada, con control de síntomas y vigilancia de tolerabilidad. Debe evitarse en hepatopatía activa y suspenderse ante ictericia, coluria, prurito generalizado o elevación relevante de transaminasas. [6-8]

Extracto citoplasmático purificado de polen. Constituye una alternativa no hormonal con evidencia clínica todavía limitada, pero con interés en mujeres en las que la terapia hormonal está contraindicada. Los datos disponibles sugieren ausencia de efecto estrogénico y buena tolerabilidad; algunos estudios comunican mejoría de sofocos, irritabilidad y calidad de vida. Su lugar práctico sería como opción secuencial o alternativa, no necesariamente asociada de entrada a otros fitoterápicos, para poder atribuir respuesta y efectos adversos. [9,10]

3. Sueño, ansiedad y regulación neurovegetativa

El insomnio de mantenimiento en esta paciente probablemente se relaciona con sofocos nocturnos, hipervigilancia ansiosa y fragmentación del sueño. La primera medida es reducir el estímulo vasomotor nocturno y aplicar higiene del sueño, restricción de alcohol, control de cenas copiosas, regularidad horaria, exposición a luz matinal y reducción de pantallas antes de dormir.

Mindfulness y terapia cognitivo-conductual. La intervención basada en mindfulness puede recomendarse como herramienta de regulación emocional, afrontamiento del cáncer y reducción de ansiedad, pero no debe presentarse como tratamiento específico de alta eficacia para sofocos. La terapia cognitivo-conductual, especialmente adaptada a menopausia o insomnio, y la hipnosis clínica cuentan con mejor respaldo para síntomas vasomotores en guías internacionales. En esta paciente, un programa estructurado de 8 semanas de mindfulness puede ser útil si se orienta a ansiedad, insomnio y percepción de control. [1,13]

Aceite esencial de Lavanda (*Lavandula angustifolia*) por vía oral. Las preparaciones orales estandarizadas de lavanda, especialmente Silexan 80 mg/día, han mostrado efecto ansiolítico en ensayos clínicos y metaanálisis. En una paciente con ansiedad leve-moderada puede considerarse durante 8 semanas, monitorizando somnolencia, molestias gastrointestinales, alergia y uso concomitante de sedantes. La aromaterapia inhalada puede tener valor de confort, pero su evidencia y reproducibilidad son menores que las preparaciones orales estandarizadas. [11,12]

Magnesio bisglicinato. Puede emplearse como apoyo si

existe ingesta baja, calambres, tensión muscular o sueño superficial, habitualmente 100-200 mg de magnesio elemental por la noche, ajustando tolerancia digestiva. No debe utilizarse sin control en insuficiencia renal.

La amapola de California presenta un nivel de evidencia inferior para este contexto y debe considerarse una opción de segunda línea, evitando su combinación con sedantes o alcohol.

4. Síndrome genitourinario de la menopausia

La sequedad vaginal debe abordarse de manera activa, ya que afecta calidad de vida, sexualidad, adherencia a tratamientos oncológicos y riesgo de microtrauma. En mujeres con antecedente de cáncer de mama hormonosensible, las guías recomiendan iniciar con opciones no hormonales: hidratantes vaginales regulares, lubricantes durante actividad sexual, ácido hialurónico vaginal, cuidado del pH, tratamiento de infecciones concomitantes y educación vulvar. [2]

Si los síntomas son refractarios y graves, el uso de estrógeno vaginal a baja dosis, DHEA vaginal u otras terapias locales debe decidirse de forma individual y consensuada con oncología. En una paciente tratada con tamoxifeno, la discusión puede ser distinta a la de una paciente en inhibidores de aromatasa, pero no debe banalizarse. Para el presente caso, la recomendación de primera línea es no hormonal.

5. Riesgo cardiometabólico y control ponderal

El componente cardiometabólico es central. Los síntomas menopáusicos no deben desplazar el manejo de presión arterial, adiposidad visceral, glucemia y LDL. La paciente requiere confirmación de presión arterial con automedida o MAPA, HbA1c, perfil lipídico completo, función hepática y renal, TSH, índice HOMA si se considera útil, y cálculo de riesgo cardiovascular. Dado el antecedente de cáncer de mama, el control del peso y del metabolismo no es solo preventivo cardiovascular, sino también relevante para inflamación crónica, fatiga y calidad de vida.

Dieta mediterránea hipocalórica si procede, rica en verduras, legumbres, fruta entera, frutos secos, aceite de oliva virgen extra, pescado, fibra soluble y polifenoles, con reducción de alcohol, ultraprocesados, azúcares líquidos y exceso de harinas refinadas. El objetivo inicial razonable es una pérdida ponderal del 5-7% si existe adiposidad central, manteniendo masa muscular. [22]

Ejercicio: combinar 150-300 minutos semanales de actividad aeróbica moderada con dos o tres sesiones de fuerza, entrenamiento de suelo pélvico si hay síntomas urogenitales y trabajo de movilidad. En pacientes oncológicas, el ejercicio supervisado mejora fatiga, composición corporal, salud ósea y bienestar psicológico.

Berberina. Aunque muestra datos favorables sobre glucemia, triglicéridos, resistencia a la insulina y peso en algunos estudios, en esta paciente debe usarse con cautela por su potencial



de interacción con enzimas CYP y transportadores. Dado que el tamoxifeno depende de CYP2D6 para su activación, no se recomienda iniciar berberina sin revisión específica de interacciones y autorización clínica. Si se decide usarla, debe ser por tiempo definido, con control de glucemia, lípidos, función hepática y síntomas digestivos. [14,15]

Levadura roja de arroz. No debe presentarse como un simple suplemento natural, sino como una fuente variable de monacolininas con actividad similar a estatinas. En la Unión Europea existen restricciones y advertencias por seguridad. Puede producir mialgias, elevación de transaminasas e interacciones. En esta paciente, con LDL 139 mg/dL y factores de riesgo, la decisión sobre tratamiento hipolipemiente debería basarse en riesgo cardiovascular global y preferentemente en coordinación con medicina de familia/ cardiología, no en automedicación nutracéutica. [16,17]

Naranja amarga/Citrus aurantium. No se recomienda en este caso por hipertensión y posible aumento de presión arterial y frecuencia cardíaca atribuible a sinefrina. El beneficio ponderal es incierto y el margen de seguridad no es adecuado para una paciente con TA 143/91 mmHg. [18]

Extracto de hoja de olivo. Los extractos ricos en oleuropeína e hidroxitirosol tienen indicación cardiometabólica y algunos datos en presión arterial y perfil lipídico; pueden considerarse coadyuvantes si se emplean productos estandarizados. Deben monitorizarse presión arterial y posibles interacciones con antihipertensivos o antidiabéticos. [19]

6. ASC-US con VPH 18 positivo y salud cervicovaginal

La conducta clínica prioritaria es colposcopia. La presencia de VPH 18 obliga a evaluación diagnóstica, aunque la citología sea de bajo grado, por el riesgo de lesión significativa y de enfermedad glandular. Si la colposcopia confirma lesión de bajo grado o ausencia de lesión, el seguimiento se pautará según riesgo y guías locales. [3]

Los geles vaginales multicomponente basados en Coriolus

Área clínica	Intervención propuesta	Nivel de evidencia	Ventaja potencial	Precaución principal
Sofocos	Cimicifuga estandarizada 40 mg/día, ensayo 8-12 semanas	Moderado-bajo; evidencia discordante en cáncer de mama	Opción no hormonal	Vigilar hígado; no prometer eficacia alta; coordinar con oncología
Sofocos/sueño	Extracto citoplasmático purificado de polen 160 mg/día	Bajo-moderado; series y estudios pequeños	No estrogénico; interés en contraindicación hormonal	Evaluar respuesta objetiva
Ansiedad	Lavanda oral estandarizada 80 mg/día	Moderado para ansiedad; limitado específico en menopausia oncológica	Mejora ansiedad e hiperalerta	Somnolencia, molestias GI, sedantes
Sueño	CBT-I, higiene de sueño, mindfulness como apoyo	Moderado para sueño/ansiedad; mindfulness no específico para sofocos	Mejora afrontamiento y descanso	Requiere adherencia y programa estructurado
Sequedad vaginal	Hidratantes, lubricantes, ácido hialurónico vaginal	Moderado como primera línea no hormonal	Seguro en cáncer hormonosensible	Si fracaso, consensuar opciones locales con oncología
Metabolismo	Dieta mediterránea, ejercicio aeróbico + fuerza. Hidroxitirosol	Alto para riesgo cardiometabólico	Actúa sobre peso, TA, glucosa, lípidos	Necesita seguimiento y objetivos medibles
Glucosa/lípidos	Berberina solo tras revisión de interacciones	Moderado para parámetros metabólicos; incierto con tamoxifeno	Puede mejorar glucemia y TG	Potencial inhibición CYP; cautela con tamoxifeno
LDL	Levadura roja de arroz no como automedicación	Eficaz si aporta monacolina, pero seguridad regulatoria compleja	Reduce LDL	Efecto estatina-like; mialgia/hepatotoxicidad/interacciones
Peso	Evitar naranja amarga en este caso	Bajo para pérdida de peso sostenida	Ninguna ventaja clara en esta paciente	Puede elevar TA y FC
VPH 18	Colposcopia + posible gel reparador coadyuvante	Colposcopia: alto; geles: moderado-bajo	Diagnóstico y apoyo a reparación cervical	El gel no sustituye biopsia ni seguimiento

versicolor, beta-glucanos, ácido hialurónico, Centella asiatica, Aloe vera, ácido glicirricético u otros componentes reparadores han mostrado resultados en reparación cervical y aclaramiento de VPH de alto riesgo en estudios abiertos y ensayos controlados como coadyuvantes. Su uso puede ser razonable en lesiones cervicales de bajo grado asociadas a VPH, siempre dejando claro que no sustituyen colposcopia, biopsia ni vigilancia. [20,21]



La intervención debe incluir consejo sobre preservativo, vacunación frente al VPH si no está vacunada o si procede vacunación de rescate según criterio clínico, abandono de tabaco —aunque la paciente no fuma—, corrección de déficits nutricionales y seguimiento citológico/virológico protocolizado.

DISCUSIÓN

El valor de este caso reside en mostrar que la consulta de menopausia en la superviviente de cáncer de mama no puede limitarse a sofocos. La paciente expresa síntomas que comprometen su descanso y bienestar, pero además presenta marcadores de riesgo cardiometabólico y una alteración cervical que requiere actuación diagnóstica. El abordaje integrativo debe priorizar la jerarquía clínica: primero seguridad oncológica y diagnóstico correcto; después alivio sintomático; y finalmente optimización metabólica y prevención a largo plazo.

La fitoterapia puede tener un papel, pero su presentación debe ser honesta. En Cimicifuga, por ejemplo, existen estudios observacionales favorables en pacientes tratadas con tamoxifeno y actuación no estrogénica.

El extracto de polen es atractivo en mujeres que no pueden emplear estrógenos, especialmente por su perfil no estrogénico. Sin embargo, la evidencia en pacientes con cáncer de mama sigue siendo limitada y requiere más estudios. En nuestra revista científica, este matiz es fundamental: escasos estudios y la experiencia clínica no deben confundirse con evidencia definitiva.

El bloque metabólico exige especial rigor. La berberina y la levadura roja de arroz son ejemplos paradigmáticos de productos naturales con actividad farmacológica real. Precisamente por ello, pueden aportar beneficio y también riesgo. En la paciente en tratamiento con tamoxifeno, el criterio más seguro es revisar interacciones antes de iniciar berberina y evitar levadura roja sin control médico. La naranja amarga debe descartarse si presenta la presión arterial elevada.

En el área cervicovaginal, los geles con *Coriolus versicolor* y componentes reparadores pueden considerarse coadyuvantes en lesiones de bajo grado relacionadas con VPH, pero el punto crítico es no retrasar la colposcopia. VPH 18 positivo cambia la lectura del caso: no basta con una estrategia de “mejorar defensas”; es obligatorio asegurar evaluación diagnóstica adecuada.

Plan de seguimiento propuesto

1. Semana 0: historia farmacológica completa, escalas basales, exploración ginecológica, perfil metabólico completo, función hepática/renal, HbA1c, HDL, TSH y vitamina D si procede; indicación de colposcopia por ASC-US con VPH 18 positivo.
2. Semanas 0-12: dieta mediterránea personalizada,

ejercicio progresivo, diario de sofocos, higiene del sueño y programa estructurado de manejo de ansiedad. Seleccionar uno o dos productos naturales como máximo para poder evaluar respuesta y tolerancia.

3. Semana 8-12: reevaluar sofocos, sueño, ansiedad, peso, perímetro de cintura y presión arterial. Suspender productos sin beneficio objetivo. Si persisten sofocos severos, discutir terapia no hormonal farmacológica con baja interferencia en CYP2D6.
4. Mes 3-6: control de glucemia, HbA1c si procede, lípidos, función hepática y adherencia. Seguimiento citológico/virológico y colposcópico según resultado histológico y guías.

CONCLUSIONES

Este caso ilustra un escenario frecuente y clínicamente exigente: mujer menopáusica, superviviente de cáncer de mama hormonosensible, con síntomas vasomotores severos, síndrome genitourinario, ansiedad/insomnio, riesgo cardiometabólico y VPH de alto riesgo.

La medicina integrativa es pertinente si se practica con método: selección de intervenciones no hormonales, evaluación del nivel de evidencia, revisión de interacciones con tamoxifeno, monitorización clínica y coordinación con oncología. El objetivo no es acumular suplementos, sino construir una estrategia segura, medible y centrada en la paciente.

La recomendación final es un abordaje escalonado: medidas de estilo de vida y terapias psicológicas estructuradas como base; productos naturales seleccionados y monitorizados para síntomas específicos; tratamiento local no hormonal para sequedad vaginal; manejo protocolizado del VPH 18 con colposcopia; y control intensivo de riesgo cardiovascular.

CONSEJOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- En cáncer de mama RE/RP+ con tamoxifeno, evitar terapia hormonal sistémica salvo indicación excepcional consensuada.
- Revisar interacciones con CYP2D6/CYP3A4 antes de prescribir productos naturales con actividad farmacológica.
- Cimicifuga y extracto de polen pueden considerarse opciones no hormonales, pero con información honesta sobre evidencia y límites.
- Naranja amarga no es adecuada en una paciente hipertensa.
- La levadura roja de arroz requiere el mismo respeto clínico que una intervención hipolipemiente farmacológicamente activa.
- ASC-US con VPH 18 positivo requiere colposcopia; los geles reparadores son coadyuvantes, no sustitutivos.



BIBLIOGRAFÍA

1. The North American Menopause Society. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573-590. doi:10.1097/GME.0000000000002200.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urogenital symptoms in individuals with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Clinical Consensus. Obstet Gynecol*. 2021;138(6):950-960.
3. Jacobson JS, Trox. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, Lo KM, Moore A, Rosenman PJ, Kaufman EL, Neugut AI, Grann VR. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2739-45. doi: 10.1200/JCO.2001.19.10.2739. PMID: 11352967.
4. 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.
5. Henneicke-von Zepelin HH, Meden H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D, Stammwitz U, Becher H. Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007 Mar;45(3):143-54. doi: 10.5414/cpp45143. PMID: 17416109
6. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP risk-based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(2):102-131.
7. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480.
8. Hansten PD. The underrated risks of tamoxifen drug interactions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018;43(5):495-508. doi:10.1007/s13318-018-0475-9.
9. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, Klaus L, Vahdat L, Kinne D, 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(10):2739-2745.
10. Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints: a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(10):844-848.
11. Ruan X, Mueck AO. Benefit-risk profile of black cohosh preparations. *Climacteric*. 2019;22(4):337-344.
12. Iop A, Driol P, Zacchia A, Miscoria M. Cytoplasmic pollen extract for treatment of menopausal symptoms in breast cancer patients: a case series report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2021;42(1):45-49.
13. Genazzani AR, et al. Purified and specific cytoplasmic pollen extract: a non-hormonal alternative for vasomotor symptoms. *Gynecol Reprod Endocrinol Metab*. 2020;1:20-26.
14. Dold M, Bartova L, Volz HP, Seifritz E, Möller HJ, Schläfke S, et al. Efficacy of Silexan in patients with anxiety disorders: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023;273(7):1615-1628. doi:10.1007/s00406-022-01547-w.
15. Haramshahi M, et al. The efficacy of oral *Lavandula angustifolia* Mill. essential oil on menopausal symptoms, serum lipid profile and cortisol concentration in postmenopausal women: a triple-blind randomized controlled trial. *Complement Ther Med*. 2024;82:103050.
16. Wang X, Dai Z, Zhu X, Li Y, Ma L, Cui X, et al. Effects of mindfulness-based stress reduction on quality of life of breast cancer patient: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(7):e0306643. doi:10.1371/journal.pone.0306643.
17. Guo Y, Chen Y, Tan ZR, Klaassen CD, Zhou HH. Repeated administration of berberine inhibits cytochromes P450 in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(2):213-217.
18. Liu D, et al. Efficacy and safety of berberine on components of metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2025.
19. European Commission. Commission Regulation (EU) 2022/860 amending Annex III to Regulation (EC) No 1925/2006 as regards monacolins from red yeast rice. *Official Journal of the European Union*. 2022.
20. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on additional scientific data related to the safety of monacolins from red yeast rice. *EFSA Journal*. 2025;23:e9276.
21. Koncz D, Tóth B, Roza O, Csupor D. The safety and efficacy of *Citrus aurantium* (bitter orange) extract and p-synephrine: a systematic review. *Nutrients*. 2022;14(19):4019.
22. Razmpoosh E, Abdollahi S, Mousavirad M, Clark



-
- CCT, Soltani S. The effects of olive leaf extract on cardiovascular risk factors in the general adult population: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr.* 2022;14(1):151. doi:10.1186/s13098-022-00920-y.
23. Serrano L, López AC, González SP, et al. Efficacy of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel in women with human papillomavirus-dependent cervical lesions: the PALOMA study. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25(2):130-136.
 24. Gil-Antuñano SP, et al. Efficacy of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel in HPV-positive women over 40 years old: sub-analysis of the PALOMA clinical trial. *J Pers Med.* 2022;12(10):1559.
 25. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project Expert Report. 2018.



Entrevista al Dr. Camil Castelo-Branco

"Los productos naturales en la menopausia han pasado de la medicina popular a la evidencia científica"

El presidente de la Sociedad Europea de Ginecología y catedrático de Ginecología en el Hospital Clínic de Barcelona lleva décadas estudiando cómo acompañar a la mujer en la transición menopáusica. Hoy nos habla de fitoterapia, evidencia y del protagonismo creciente de la cimicífuga en el tratamiento de los sofocos.

P— Doctor, empecemos por el principio. Cuando una mujer llega a su consulta con sofocos, sudores nocturnos y le dice que no quiere tomar hormonas, ¿cuál es su primera reacción como médico?

Dr. Castelo-Branco— Mi primera reacción es escucharla. Y escucharla bien. Porque detrás de ese "no quiero hormonas" hay muchas veces miedo, desinformación, o simplemente una preferencia legítima por enfoques más naturales. Mi labor no es convencerla de nada, sino informarla. Y ahí es donde entra una pregunta fundamental: ¿tenemos alternativas con evidencia científica suficiente? La respuesta, cada vez más, es que sí.

P— ¿Qué lugar ocupa la fitoterapia dentro de esas alternativas? ¿Ha cambiado su percepción a lo largo de su carrera?

Dr. Castelo-Branco— Ha cambiado radicalmente. Cuando empecé en ginecología, los productos de origen vegetal eran territorio casi exclusivo de la medicina popular, con escaso respaldo científico. Hoy tenemos metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y mecanismos de acción identificados. La fitoterapia ha madurado como disciplina. No todo vale, por supuesto. Hay que separar el grano de la paja. Pero hay plantas que han demostrado eficacia real y un perfil de seguridad muy aceptable. La medicina basada en la evidencia no tiene por qué excluir lo natural.

P— Usted ha participado en un metaanálisis sobre la cimicífuga y la sintomatología vasomotora. ¿Qué conclusiones principales arrojó ese trabajo y qué nos dice sobre la eficacia de esta planta?

Dr. Castelo-Branco— Ese metaanálisis fue muy relevante precisamente porque reunió datos de múltiples estudios con criterios metodológicos rigurosos. Las conclusiones apuntan a que la cimicífuga racemosa —en extractos estandarizados y a las dosis correctas— reduce de forma estadísticamente significativa la frecuencia e intensidad de los sofocos y los sudores nocturnos en comparación con placebo. No es un efecto marginal. Estamos hablando de una reducción clínicamente relevante para las mujeres que los padecen. Además, los datos de seguridad son tranquilizadores, siempre que se utilice correctamente y se monitorice la función hepática, algo que hay que tener en cuenta.

P— Precisamente, la cimicífuga ha arrastrado durante años cierta controversia sobre su seguridad hepática. ¿Está ese debate cerrado?

Dr. Castelo-Branco— Está en gran medida cerrado, aunque hay que matizarlo. Los casos notificados de hepatotoxicidad han sido muy escasos y, en su mayoría, asociados a productos de mala calidad, adulterados o con dosis inadecuadas. Los extractos estandarizados que han pasado los controles de calidad europeos —como el iSH, el extracto isopropanólico— tienen un perfil de seguridad hepática bien documentado y favorable. Lo que le digo siempre a mis colegas es que la cimicífuga no está contraindicada de entrada, pero sí debemos recomendar productos con garantías farmacéuticas, no cualquier complemento alimenticio de origen desconocido. La calidad del extracto lo es todo.



P — ¿Existe algún perfil de mujer para la que la cimicífuga sea especialmente adecuada? ¿Y algún caso en el que usted no la recomendaría?

Dr. Castelo-Branco — El perfil ideal sería el de una mujer en perimenopausia o menopausia reciente, con sintomatología vasomotora moderada-intensa, que rechaza o tiene contraindicada la terapia hormonal. También es una opción muy razonable como puente terapéutico mientras se decide un tratamiento a largo plazo. Donde sería más cauto es en mujeres con antecedentes de patología hepática preexistente o en aquellas que toman medicación con potencial hepatotóxico. Y aunque los datos actuales no sugieren actividad estrogénica significativa, en mujeres con antecedentes de cáncer de mama con receptor hormonal positivo prefiero ser prudente y consensuarlo siempre con el oncólogo.

P — Más allá de la cimicífuga, ¿qué otros productos naturales considera que tienen suficiente evidencia para recomendarlos en la menopausia?

Dr. Castelo-Branco — Hay varios que merecen atención. Las isoflavonas de soja y trébol rojo tienen datos razonables para la sintomatología vasomotora, aunque con un efecto algo más modesto y variable según el perfil genético de cada mujer —su capacidad para convertirlas en equol marca una diferencia importante—. El pextracto de polen de flores, con estudios interesantes para el humor y el sueño. Y para síntomas genitourinarios, el aceite de onagra o la vitamina E tópica tienen su papel. Ahora bien, insisto siempre en lo mismo: evidencia, calidad del producto y seguimiento médico. La menopausia no es una enfermedad, pero sí una etapa que merece atención profesional.

P — Para cerrar, doctor, ¿cómo ve el futuro de la medicina natural en la salud de la mujer menopáusica? ¿Caminamos hacia una medicina más integrativa?

Dr. Castelo-Branco — Sin ninguna duda. Y creo que es una evolución positiva, siempre que se haga con rigor. La mujer de hoy es más activa en la gestión de su salud, pregunta más, exige más, y quiere opciones. Nuestra obligación como médicos es acompañarla con honestidad científica: ni exagerar las virtudes de lo natural ni descartarlo por prejuicio. Lo que viene es una medicina personalizada e integrativa, donde la fitoterapia con evidencia, los cambios de estilo de vida y, cuando sea necesario, la terapia hormonal conviven de forma complementaria. El objetivo final es siempre el mismo: que la mujer atraviese esta etapa con la mejor calidad de vida posible.

El Dr. Camil Castelo-Branco combina su actividad asistencial en el Hospital Clínic de Barcelona con una intensa labor investigadora y docente. Es autor de más de 400 publicaciones científicas y referente internacional en salud de la mujer.



ALIMENTO ANCESTRAL - LA GRANADA

Punica granatum L. (granada): fundamentos fitoquímicos, evidencia clínica y perspectivas terapéuticas actuales

Punica granatum L. (pomegranate): phytochemical foundations, clinical evidence and current therapeutic perspectives

Losa H

Ginecóloga. Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes. La granada (*Punica granatum L.*) es uno de los alimentos funcionales de mayor interés biomédico en la actualidad. Su riqueza en elagitaninos, antocianinas, ácido elágico y ácido púnicico, junto con la producción de metabolitos activos —las urolitinas— por acción de la microbiota intestinal, explica la creciente atención científica que recibe.

Objetivo. Revisar de forma narrativa y crítica la evidencia disponible sobre las propiedades terapéuticas y el perfil de seguridad de *Punica granatum L.*, con especial énfasis en las áreas con mayor respaldo clínico, para ofrecer al profesional de la salud una síntesis actualizada y equilibrada.

Métodos. Revisión narrativa basada en metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados publicados hasta mayo de 2026, complementada con estudios preclínicos seleccionados por relevancia mecanística. Se incluyeron fuentes de PubMed, Cochrane Library y bases de datos especializadas. La calidad de la evidencia se valoró cualitativamente por área terapéutica.

Resultados. La evidencia más sólida corresponde al ámbito cardiometabólico, particularmente en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, y en la mejora de parámetros del síndrome metabólico. Existen datos prometedores pero de menor calidad en menopausia, artritis reumatoide, salud digestiva, neuroprotección y oncología.

Conclusión. La granada representa un alimento funcional con fundamento científico sólido en el ámbito cardiometabólico y un perfil de seguridad aceptable. Su integración como complemento de estrategias dietéticas en contextos clínicos específicos es razonable, siempre que se utilicen productos estandarizados y se mantenga una interpretación rigurosa de la evidencia disponible.



Palabras clave: *Punica granatum*; polifenoles; elagitaninos; urolitinas; alimento funcional; antiinflamatorio.

1. HISTORIA, SIMBOLISMO E IMPORTANCIA HISTÓRICA

La granada (*Punica granatum L.*), perteneciente a la familia Lythraceae, es una de las especies frutales cultivadas más antiguas, originaria de la región entre Turquía y Pakistán y expandida tempranamente por el Mediterráneo y Asia Central. Históricamente, fue venerada en múltiples civilizaciones como símbolo de fertilidad, longevidad y regeneración, favorecida por su excelente conservación y adaptabilidad a climas áridos, lo que facilitó su difusión mediante rutas comerciales. (1,2,3)

Desde la perspectiva histórico-médica, su uso está documentado en textos milenarios como el papiro de Ebers (hacia 1550 a. C.), la medicina ayurvédica y las obras de



Dioscórides, Galeno y Avicena, quienes destacaron sus propiedades astringentes, antiparasitarias y digestivas. Esta presencia constante en sistemas médicos independientes refleja una observación empírica sostenida que ha orientado y justificado gran parte de la investigación biomédica actual. (2,3,5)

2. DIVERSIDAD VARIETAL Y PRESENTACIONES COMERCIALES

No existe un único tipo de granada. En la práctica agronómica y comercial se clasifica habitualmente por sabor —dulces, agridulces y ácidas—, por la dureza de la semilla —blanda, media o dura— y por el color de la piel y de los arilos, que puede variar desde tonalidades claras o amarillentas hasta rojos profundos. La dureza de la semilla constituye el rasgo más relevante desde el punto de vista comercial: los consumidores prefieren semillas blandas para el consumo en fresco, mientras que la industria puede aprovechar con mayor facilidad variedades de semilla más consistente. (3,4)

Entre las variedades más conocidas a nivel mundial se encuentran Wonderful (predominante en EE. UU. y gran parte del mercado internacional), Hicaznar (Turquía), Acco (Israel), Bhagwa (India), Granada y Mollar de Elche (España). Esta última, con Denominación de Origen Protegida, destaca por su semilla especialmente blanda y su zumo de sabor equilibrado. (3,4)

Desde el punto de vista del profesional de la salud, la diversidad varietal tiene implicaciones relevantes: la concentración de compuestos bioactivos —especialmente elagitaninos y antocianinas— varía considerablemente entre variedades, entre partes del fruto y según las condiciones de procesado y almacenamiento. Esto explica en parte la heterogeneidad observada en los estudios clínicos y la dificultad de comparar resultados entre productos comerciales distintos. (3,4)

3. LA GRANADA EN LA MEDICINA TRADICIONAL

La medicina tradicional no utilizó solo el fruto maduro. También recurrió a la cáscara, la corteza del árbol, la raíz, las flores, las semillas y las hojas, cada una con usos específicos en distintos sistemas médicos. En la medicina persa, ayurvédica, unani, árabe y china se empleó para el tratamiento de diarrea, disentería, parasitosis intestinales, dolor faríngeo, alteraciones digestivas, sangrados leves, inflamación de mucosas, y algunas afecciones cutáneas y orales. El fruto se utilizó también en el tratamiento de estados febriles y como agente astringente. (5,6)

Esta amplitud de uso tradicional no debe confundirse con evidencia clínica moderna. Sin embargo, sí indica una larga trayectoria de observación empírica y una notable riqueza fitoquímica distribuida en distintas partes de la planta. La

coherencia entre los usos tradicionales —especialmente los gastrointestinales e inflamatorios— y los mecanismos moleculares hoy identificados refuerza el interés biomédico del fruto y justifica la investigación clínica en estas áreas. (5,6)

4. BASE FITOQUÍMICA: COMPOSICIÓN Y BIODISPONIBILIDAD

4.1 Principales compuestos activos

La relevancia biomédica de la granada deriva de su composición fitoquímica. El fruto es una fuente notable de ácidos orgánicos, polisacáridos, vitaminas, minerales —potasio, fósforo, sodio, calcio, magnesio— y polifenoles, entre los que destacan los elagitaninos, las antocianinas y los flavonoides. La concentración de polifenoles en el zumo de granada es significativamente superior a la de otros zumos de frutas habituales (3,8 mg/mL de ácido gálico equivalente frente a 0,46-2,6 mg/mL en zumos de manzana, naranja, cereza negra o uva). (1,2,6)

Los compuestos más estudiados son los elagitaninos —con las punicalaginas α y β como compuestos mayoritarios—, el ácido elágico, las antocianinas (delfinidina, cianidina, pelargonidina) y, en la semilla, el ácido punícico. Este último es un ácido graso poliinsaturado omega-5 con estructura cis-9, trans-11, cis-13 del ácido linolénico, de distribución prácticamente exclusiva en la semilla de granada, donde representa aproximadamente el 76% del aceite de semilla. El aceite de semilla contiene también ácidos oleico, esteárico y palmítico, junto con fitosteroles, tocoferoles y lignanos. (1,2,6,7)

La punicalagina es el elagitanino más abundante en la granada, especialmente en la cáscara, donde puede representar hasta el 85% del contenido polifenólico total y se encuentra 500 veces más concentrada que el ácido elágico libre. Por hidrólisis, una molécula de punicalagina genera tres moléculas de ácido elágico a través de los intermediarios punicalina y ácido gálico. (1,2,21)

4.2 Biotransformación intestinal: las urolitinas

Una parte fundamental de los efectos biológicos de la granada no depende directamente de los elagitaninos ingeridos, sino de su biotransformación por la microbiota intestinal. Los elagitaninos son convertidos a ácido elágico, que a su vez es metabolizado en urolitinas —principalmente urolitina A (UA) y urolitina B (UB)—, compuestos con mayor biodisponibilidad y actividad biológica. (5,7,8)

La capacidad de producir urolitinas varía considerablemente entre individuos en función de la composición de su microbiota intestinal. Según esta capacidad, los individuos pueden clasificarse en tres fenotipos metabólicos: fenotipo A (producción predominante de UA), fenotipo B (producción de



UA, UB y urolitina C) y fenotipo 0 (ausencia de producción detectable de urolitinas). Se estima que el 40% de la población occidental puede corresponder al fenotipo 0, lo que tiene implicaciones directas sobre la biodisponibilidad de los compuestos activos y, potencialmente, sobre la variabilidad de respuesta observada en los ensayos clínicos. (5,7,8)

La interacción entre los polifenoles de la granada y la microbiota intestinal es bidireccional: la granada modula la composición microbiana, favoreciendo el crecimiento de bacterias potencialmente beneficiosas como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia muciniphila*, mientras que la microbiota determina a su vez los metabolitos que se formarán y su concentración sistémica. Este eje constituye uno de los campos de investigación más activos en esta área. (5,7,8)

5. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y SÍNDROME METABÓLICO

El ámbito cardiovascular es donde la granada dispone del respaldo clínico más sólido y consistente. Un metaanálisis publicado en 2024 encontró que el consumo de granada redujo de forma significativa la presión arterial sistólica, con un efecto más pronunciado en personas con cifras basales elevadas. El efecto sobre la presión diastólica fue también significativo en varios de los estudios incluidos. Estos datos no convierten al zumo o al extracto de granada en un tratamiento antihipertensivo, pero sí sugieren un papel coadyuvante clínicamente relevante dentro de una estrategia dietética cardiometabólica. (9)

Una revisión sistemática de Laurindo et al. (2022), que incluyó 20 ensayos controlados aleatorizados con 828 participantes, encontró que el consumo de granada se asoció a reducciones estadísticamente significativas de la presión arterial sistólica y diastólica, los triglicéridos y el colesterol LDL, así como a aumentos del HDL-colesterol, con un perfil de seguridad aceptable en todos los estudios incluidos. Esta revisión se centra en factores de riesgo del síndrome metabólico y ofrece el respaldo cuantitativo más amplio disponible hasta la fecha en este contexto. (18)

Los mecanismos propuestos para el efecto cardiovascular incluyen la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la reducción de la oxidación de las LDL —con hasta un 40% de disminución en algunos estudios—, la mejora de la función endotelial mediada por óxido nítrico, la reducción del estrés oxidativo sistémico y la modulación de la agregación plaquetaria. La actividad antioxidante de la granada es varias veces superior a la del vino tinto, el té verde o el zumo de naranja, lo que puede contribuir a la protección vascular a través de múltiples vías complementarias. (1,2,9)

La evidencia sobre el metabolismo glucémico apunta a

beneficios modestos pero reproducibles. Un metaanálisis de 2024 mostró reducciones significativas en glucemia basal, insulina y HOMA-IR, mientras que un metaanálisis de 2023 encontró reducciones discretas en peso corporal e índice de masa corporal, sin cambios consistentes en todos los índices de adiposidad analizados. Estos datos son coherentes con el efecto antiinflamatorio y antioxidante de los polifenoles de la granada sobre la sensibilidad a la insulina, aunque los efectos clínicos son de magnitud modesta y no justifican presentar a la granada como tratamiento primario de la diabetes o la obesidad. (10,11)

6. SALUD DIGESTIVA, MICROBIOTA Y MUCOSAS

En el eje digestivo-microbiano, el uso tradicional de la granada como astringente y antidiarreico tiene coherencia farmacológica bien establecida. Los elagitaninos pueden precipitar con proteínas de la mucosa intestinal formando una capa protectora local que resiste el daño mecánico y químico y favorece la regeneración mucosa. Este mecanismo explica el uso histórico de la cáscara en el manejo de la diarrea, la disentería y las afecciones inflamatorias del colon. (5,7,8)

La evidencia preclínica y clínica disponible indica que los componentes de la granada —especialmente punicalagina y ácido elágico— ejercen efectos anti-colitis mediante la inhibición de vías de señalización inflamatoria como NF- κ B, MAPK, p70S6K y STAT3, la reducción del estrés oxidativo y la modulación de la microbiota intestinal, con incremento de bacterias asociadas a salud intestinal como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Akkermansia muciniphila*. Además, la punicalagina ha demostrado proteger la integridad de la barrera epitelial intestinal mediante el aumento de la expresión de proteínas de unión estrecha como ZO-1 y ocludina. (5,7,8,19)

Un aspecto relevante para la práctica clínica es la diferencia en el perfil bioactivo entre el zumo de granada —más rico en antocianinas— y la cáscara o el fruto homogeneizado completo, que contiene veinte veces más actividad antioxidante y una concentración mucho mayor de elagitaninos. Esta diferencia tiene implicaciones directas en la elección del producto más adecuado según el objetivo clínico perseguido. La mayor parte de la evidencia sobre el eje digestivo se ha obtenido con extractos de cáscara o formulaciones ricas en elagitaninos, y no con zumo comercial estándar. (1,19)

Debe subrayarse que gran parte de esta evidencia sigue siendo preclínica o basada en biomarcadores intermedios; por tanto, debe evitarse cualquier extrapolación excesiva a la práctica clínica. Los datos en colitis ulcerosa, en particular, son prometedores pero aún insuficientes para recomendar la granada como tratamiento adyuvante específico. (5,7,8,19)



7. NEUROPROTECCIÓN, SALUD MENTAL Y ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El sistema nervioso central representa una diana emergente de creciente interés para los polifenoles de la granada. Un cuerpo sustancial de evidencia preclínica abarca desde la ansiedad y la depresión hasta enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (EA) o la enfermedad de Parkinson (EP). (21)

7.1 Biodisponibilidad cerebral

Para que los polifenoles de la granada ejerzan efectos directos sobre el sistema nervioso central, deben atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Estudios con ácido elágico marcado isotópicamente han confirmado su presencia en tejido cerebral murino tras administración intraperitoneal en concentraciones de 5-8 nmol/g. Tras administración oral de 50 mg/kg, el ácido elágico fue detectable en cerebro a los 30-240 minutos. La urolitina A también ha sido cuantificada en tejido cerebral a 1,68 ng/g, aproximadamente diez veces menos que en plasma, lo que confirma su capacidad de penetración, aunque con importante variabilidad. La BHE aumenta su permeabilidad en condiciones de inflamación o estrés oxidativo, lo que puede incrementar el acceso de los polifenoles precisamente cuando más se necesitan. (21)

7.2 Ansiedad y depresión

Tanto el ácido elágico como la punicalagina han mostrado actividad ansiolítica y antidepresiva en modelos de roedores, sin afectar a la función locomotora, lo que sugiere especificidad de efecto y descarta que sea una consecuencia de sedación inespecífica. Los mecanismos propuestos incluyen la modulación de los sistemas serotoninérgico —a través del receptor 5-HT y de la vía triptófano-serotonina mediada por la inhibición de la IDO—, noradrenérgico y GABAérgico, así como la reducción de citocinas proinflamatorias cerebrales como IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Cabe destacar que la punicalagina y el ácido elágico parecen actuar sobre sistemas neurotransmisores distintos, lo que podría justificar efectos diferenciales según la presentación clínica. (21)

La privación de sueño en ratones, un modelo de estrés crónico, aumenta los niveles de citocinas proinflamatorias y produce deterioro de la memoria y ansiedad. El pretratamiento durante dos semanas con ácido elágico no solo redujo la ansiedad, sino que también mejoró el rendimiento en pruebas de aprendizaje y memoria, actuando a través de la inhibición de TLR4 y la activación de Nrf2. (21)

7.3 Enfermedad de Alzheimer

En modelos transgénicos de EA y en modelos de inyección intracerebroventricular de A β 1-42, los extractos de granada han reducido la acumulación de placas amiloides, mejorado el rendimiento conductual y disminuido la actividad de la

acetilcolinesterasa (AChE). El ácido elágico disminuye la agregación de α -sinucleína, disocia agregados ya formados y reduce su neurotoxicidad. Se ha observado experimentalmente que la punicalagina y el ácido elágico pueden interferir con la agregación del péptido A β , probablemente a través de su interacción con los aminoácidos hidrofóbicos de la estructura amiloide. (21)

La urolitina A ha mostrado resultados especialmente relevantes en modelos de EA: mejora de la memoria asociativa, reducción de la muerte neuronal, estimulación de la neurogénesis hipocampal, y reducción de A β 1-42 insoluble y tau fosforilada. Estos efectos se relacionan con la capacidad de la UA de inducir mitofagia y mejorar la función mitocondrial a través de la vía mTOR. (21)

7.4 Enfermedad de Parkinson

La vulnerabilidad selectiva de las neuronas dopaminérgicas al estrés oxidativo constituye uno de los factores patogénicos principales en la EP. El ácido elágico ha demostrado en modelos MPTP y 6-OHDA reducir la pérdida dopaminérgica, restaurar los niveles de dopamina estriatal, disminuir la peroxidación lipídica y mejorar el rendimiento motor. Los mecanismos propuestos incluyen la quelación de metales redox-activos (Fe, Cu), la activación de la vía Nrf2 con aumento de la síntesis de glutatión, y la inhibición del inflammasoma NLRP3 en microglía. (21)

7.5 Evidencia clínica preliminar

Un ensayo piloto en pacientes sometidos a cirugía cardíaca coronaria y/o valvular mostró que la suplementación con 2 g/día de extracto de granada, iniciada una semana antes de la intervención y mantenida seis semanas después, redujo el deterioro cognitivo postoperatorio evaluado mediante baterías neuropsicológicas, en comparación con placebo. Si bien el tamaño muestral limita las conclusiones, constituye la única evidencia clínica directa disponible y sugiere un posible efecto neuroprotector. Los resultados apoyan el diseño de ensayos más amplios en esta indicación. (21)

En conjunto, la evidencia neurológica es biológicamente plausible y mecanísticamente coherente, pero fundamentalmente preclínica. La granada no puede recomendarse como tratamiento ni como prevención de enfermedades neurodegenerativas. Representa, sin embargo, un área de investigación con fundamento sólido y perspectivas prometedoras a medio plazo. (21)

8. ARTRITIS REUMATOIDE E INFLAMACIÓN ARTICULAR

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por inflamación sinovial crónica, destrucción articular progresiva y elevado estrés oxidativo. Los mediadores clave de su patogénia —TNF- α , IL-1 β , IL-



6, NF- κ B, MAPK, prostaglandina E2 y metaloproteinasas de matriz (MMP)— son también dianas del perfil farmacológico de los polifenoles de la granada. (22)

8.1 Mecanismos de acción

Los compuestos fenólicos de la granada inhiben las vías de señalización NF- κ B y p38-MAPK, reducen la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), suprimen la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de COX y lipoxigenasa, inhiben la síntesis de óxido nítrico—un mediador proinflamatorio que induce apoptosis en condrocitos—, y potencian los sistemas antioxidantes endógenos (catalasa, SOD, GPx, GSH). Los estudios *in vitro* han demostrado también la inhibición de MMP implicadas en la degradación del cartílago articular y la inhibición de la vía IL-1 β /proteoglicanos en condrocitos humanos. (22)

La punicalagina administrada intraperitonealmente redujo el edema articular en modelos de artritis adyuvante en ratas; la fracción butanólica del extracto metanólico de la cáscara de granada, el ácido rosmárico aislado de la misma y extractos etanólicos de la cáscara han mostrado de forma consistente reducción del índice artrítico, el volumen de la pata, el daño histológico sinovial y los marcadores séricos de inflamación y estrés oxidativo en múltiples modelos animales independientes. (22)

8.2 Evidencia clínica

El único ensayo clínico aleatorizado identificado en la revisión sistemática de Malek Mahdavi et al. (2021), que incluyó 60 pacientes con AR activa, mostró que la suplementación con 1 g/día de extracto de granada durante 8 semanas se asoció a una reducción significativa del número de articulaciones inflamadas y dolorosas, la rigidez matutina, la intensidad del dolor y los niveles de VSG, así como a una reducción significativa del índice DAS-28 y la puntuación HAQ. Adicionalmente, se observó un aumento significativo de la actividad de la glutatión peroxidasa (GPx). No se observaron cambios estadísticamente significativos en PCR, MMP-3 ni MDA en este ensayo. (22)

La ausencia de cambios en la PCR contrasta con los datos experimentales y puede deberse al tamaño muestral moderado, a diferencias en la estandarización del extracto o a la duración del tratamiento. La interpretación clínica debe ser cautelosa: se trata de un único ensayo y los resultados no pueden generalizarse sin replicación. No obstante, la plausibilidad mecanística, la coherencia de los datos preclínicos y la ausencia de efectos adversos relevantes justifican considerar la granada como complemento potencialmente útil en el manejo de la AR, dentro de una estrategia integrativa, y hacen necesarios ensayos más amplios con mayor duración. (22)

9. APLICACIONES DERMATOLÓGICAS, ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO E INFLAMMAGING

En dermatología y envejecimiento cutáneo existe evidencia de que los extractos de granada ejercen actividad antiinflamatoria en modelos preclínicos mediante la supresión del eje SIRT1/STAT3 y la vía NF- κ B, así como la inhibición de metaloproteinasas (MMP-1, MMP-2, MMP-9) implicadas en la degradación de la matriz extracelular dérmica. Los estudios en queratinocitos y fibroblastos humanos expuestos a radiación UVB y UVA han mostrado reducciones en la producción de especies reactivas de oxígeno, aumento de procolágeno tipo I y ácido hialurónico, y protección frente al daño en el ADN inducido por la radiación ultravioleta. (20)

El concepto de inflammaging—inflamación crónica de bajo grado vinculada al envejecimiento biológico— constituye un marco integrador relevante para entender los efectos potenciales de la granada. El complejo NF- κ B es el principal regulador de la inmunidad innata y se ha propuesto como uno de los responsables del proceso de inflammaging; los polifenoles de la granada, especialmente punicalagina y ácido elágico, han mostrado capacidad para interferir en este mecanismo en modelos preclínicos de enfermedades neurodegenerativas y patología cutánea. (20)

Sin embargo, la revisión de Cordiano et al. (2024) señala explícitamente que ningún estudio en humanos ha demostrado efectos anti-inflammaging de la granada *in vivo* hasta la fecha. Esta es una distinción importante para el profesional de la salud: los mecanismos son biológicamente plausibles y los datos preclínicos son sugerentes, pero la validación clínica en este contexto específico está aún pendiente. Se trata de un campo prometedor que justifica el diseño de ensayos clínicos bien controlados. (20)

10. ONCOLOGÍA: ESTADO DE LA EVIDENCIA

En oncología, existen datos preclínicos sugerentes sobre actividad antiproliferativa y modulación de vías de señalización celular implicadas en la proliferación, la supervivencia y la invasividad tumoral—entre ellas PI3K/Akt, NF- κ B, MAPK, TGF- β /Smad y vía Wnt/ β -catenina— en modelos de cáncer de mama, próstata, colon y piel. (5,12)

10.1 Cáncer de mama: mecanismos descritos

El cáncer de mama es el área oncológica con mayor número de estudios en granada. Los mecanismos descritos incluyen actividad anti-aromatasa—con urolitina B como el compuesto más potente en este sentido, seguido de ácido gálico—, modulación del receptor estrogénico con propiedades similares a los moduladores selectivos (SERM) tanto en líneas ER+ como ER-, inhibición de la proliferación celular de forma dosis y tiempo dependiente, inducción de apoptosis mediante



aumento de Bax y disminución de Bcl-2, reducción de VEGF y otros mediadores pro-angiogénicos, supresión de la vía NF- κ B con efectos antimigratorios e invasivos, y regulación de miRNAs implicados en reparación del ADN. (6,12)

El ácido púnicico del aceite de semilla ha mostrado inhibición de la proliferación superior al 90% en líneas celulares agresivas MDA-MB-231 e inducción de apoptosis superior al 86%. La punicalagina ha demostrado inhibir la viabilidad, migración e invasión tanto en células ER+ (MCF-7) como ER- (MDA-MB-231), disminuyendo la expresión de MMP-2, MMP-9, GOLPH3 y N-cadherina. Los extractos encapsulados en nanopartículas han mostrado un efecto antiproliferativo 2 a 12 veces superior al de los polifenoles libres, lo que apunta a que la mejora de la biodisponibilidad puede potenciar significativamente la actividad observada. (6)

No obstante, los únicos dos ensayos clínicos disponibles en humanos ofrecen resultados contradictorios sobre el perfil hormonal: uno encontró reducción significativa de estrona y testosterona, mientras que el otro describió un aumento de estrona. Sus limitaciones metodológicas —tamaño muestral reducido (11-64 participantes), corta duración (3-7 días) y ausencia de estandarización del extracto— impiden extraer conclusiones definitivas y hacen que estos hallazgos deban considerarse exclusivamente preliminares. (6)

Las concentraciones utilizadas en numerosos estudios *in vitro* exceden frecuentemente las alcanzables mediante consumo dietético convencional. La distancia entre los hallazgos experimentales y la recomendación clínica en oncología sigue siendo considerable. La granada debe entenderse en este campo más como una fuente de compuestos bioactivos prometedores bajo investigación que como una intervención terapéutica establecida. No existe ningún argumento científico actual para recomendarla como tratamiento ni como quimioprevención de ningún tipo de cáncer. (5,6,12)

11. SALUD FEMENINA: ESPECIAL INTERÉS EN LA MENOPAUSIA

En salud femenina, la granada ha atraído interés por tres razones principales: su riqueza en polifenoles con actividad antiinflamatoria y antioxidante; su potencial efecto modulador indirecto sobre el metabolismo estrogénico —mediado por la microbiota y su actividad antioxidante, y no por unión directa a receptores estrogénicos como ocurre con los isoflavonoides de soja—; y su posible papel en inflamación, disfunción endotelial y envejecimiento saludable. (7,13,14)

Un ensayo clínico aleatorizado doble ciego publicado en 2022 mostró una mejora estadísticamente significativa de los síntomas menopáusicos y la calidad de vida tras cuatro semanas de suplementación con extracto de granada frente a placebo en mujeres menopáusicas, aunque con heterogeneidad

metodológica importante y calidad de evidencia baja-moderada. Una revisión sistemática y metaanálisis de Moeini et al. (2024), que incluyó estudios en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas, encontró mejoras significativas en la intensidad de los sofocos y en el conjunto de síntomas vasomotores, además de un aumento del HDL-colesterol. Los autores subrayan, sin embargo, la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos y el tamaño muestral limitado de muchos de ellos. (13,14)

Desde una perspectiva clínica, la granada no debe presentarse como sustituto de la terapia hormonal de la menopausia ni como una intervención de efecto comparable en síntomas menopáusicos severos. Su posible papel es más razonable en la mujer menopáusica con síntomas vasomotores leves o moderados, riesgo cardiometabólico elevado, inflamación de bajo grado o preferencia por una estrategia dietética rica en polifenoles. Su valor potencial no reside exclusivamente en los sofocos, sino en un enfoque más amplio que incluye el perfil lipídico, la presión arterial, el estrés oxidativo, el bienestar global y, posiblemente, la protección ósea y cognitiva, aunque estos últimos aspectos requieren mayor investigación. (7,9,10,13,14)

12. NEUROPROTECCIÓN POR ACEITE ESENCIAL DE SEMILLA: EVIDENCIA EMERGENTE

El aceite esencial de semilla de granada constituye una fracción de composición diferente a la de los polifenoles del fruto. Un estudio de Zhaleh et al. (2023) examinó su efecto protector frente a la muerte celular inducida por metadona en células PC12 (modelo de neurona). El aceite, cuyos componentes mayoritarios fueron farneseno (44,2%) y trans-escualeno (32,9%), demostró en distintas concentraciones reducir significativamente la citotoxicidad celular, aumentar la viabilidad y proliferación, disminuir la producción de óxido nítrico, reducir los niveles de IL-1 β , IL-6, INF- γ y TNF- α , mejorar el potencial de membrana mitocondrial y disminuir la actividad de la caspasa-3, comparado con el grupo tratado únicamente con metadona. El efecto fue dosis-dependiente y la concentración más alta ensayada (80 μ g) alcanzó niveles similares al grupo control. (23)

Este estudio aporta evidencia mecanística sobre la actividad neuroprotectora del aceite esencial de semilla a través de vías antioxidantes y antiinflamatorias, coherentes con el perfil general de la planta. No obstante, se trata de un estudio *in vitro* en un modelo muy específico, y su traslación clínica directa es por el momento especulativa. Los resultados justifican estudios preclínicos *in vivo* y, eventualmente, clínicos en contextos de neurotoxicidad o neuropatía. (23)



13. SEGURIDAD Y CONSIDERACIONES DE USO CLÍNICO

13.1 Perfil de seguridad general

Como alimento, la granada y su zumo se consideran seguros en la población general, con un perfil de efectos adversos muy favorable. Los efectos adversos más frecuentemente descritos son de tipo digestivo —molestias gastrointestinales leves, náuseas ocasionales— y, con menor frecuencia, reacciones alérgicas. Los extractos también presentan un perfil aceptable en los estudios disponibles, aunque la seguridad depende significativamente del producto, la dosis, la parte vegetal utilizada y la estandarización del extracto. (15)

El NCCIH advierte explícitamente que la raíz, el tallo y la cáscara en cantidades elevadas pueden no ser inocuos. Esta advertencia es relevante porque algunos productos comerciales en forma de extracto altamente concentrado pueden utilizar estas partes. La recomendación para el profesional de la salud es verificar siempre el origen y la estandarización del producto, especialmente en suplementos de venta libre. (15)

13.2 Interacciones farmacológicas

En cuanto a interacciones farmacológicas, la situación no está completamente aclarada. Se han publicado casos clínicos de posible interacción con warfarina, con alteraciones del INR clínicamente relevantes, aunque la causalidad no ha sido establecida con certeza metodológica. Persisten preocupaciones teóricas basadas en el potencial inhibitorio de los polifenoles sobre diversas isoenzimas del citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6), lo que podría alterar el metabolismo de fármacos de estrecho margen terapéutico. (15,16)

En contraste, un ensayo clínico en voluntarios sanos demostró que ni el zumo ni el extracto de granada alteraron significativamente la farmacocinética del flurbiprofeno, lo que sugiere ausencia de interacción clínicamente relevante con este AINE y pone de manifiesto que no todos los fármacos son igualmente susceptibles. (17)

La posición clínica prudente es la siguiente: en pacientes

Tabla 1. Síntesis de la evidencia clínica disponible por área terapéutica

Área terapéutica	Tipo de evidencia	Hallazgo principal	Estado actual de la evidencia
Presión arterial	Metaanálisis (2024)	Reducción significativa PAS, efecto mayor en hipertensos	Evidencia clínica moderada
Síndrome metabólico	Revisión sistemática (2022)	Mejoría PAS, PAD, TG, LDL, HDL	Evidencia clínica moderada
Glucemia	Metaanálisis (2024)	Reducción modesta glucemia ayunas, insulina, HOMA-IR	Evidencia clínica limitada
Obesidad / IMC	Metaanálisis (2023)	Reducción discreta peso e IMC; sin efecto consistente en adiposidad	Evidencia clínica limitada
Menopausia	ECA + metaanálisis (2024)	Mejora sofocos, síntomas vasomotores, calidad de vida, HDL	Evidencia clínica limitada
Artritis reumatoide	Revisión sistemática + 1 ECA	Reducción DAS-28, rigidez, dolor; aumento GPx	Evidencia preliminar
Neurología / NDD			Evidencia predominantemente preclínica
	Modelos animales + 1 estudio piloto	Neuroprotección en AD, PD; reducción Abeta, tau; efecto cognitivo postqx	Evidencia predominantemente preclínica
Cáncer de mama	In vitro / in vivo; 2 ECA contradictorios	Anti-aromatasa, anti-proliferativo, pro-apoptótico; ECA: resultados contradictorios	Evidencia predominantemente preclínica
Colitis / microbiota	Preclínico + biomarcadores	Inhibición NF-kB, MAPK; aumento Lactobacillus, Bifidobacterium, Akkermansia	Evidencia predominantemente preclínica
Dermatología / envejecimiento	Preclínico	Reducción ROS, aumento procolágeno I, protección UVB/UVA	

ECA: ensayo controlado aleatorizado; PAS/PAD: presión arterial sistólica/diastólica; TG: triglicéridos; DAS-28: Disease Activity Score 28; GPx: glutatión peroxidasa; NDD: enfermedades neurodegenerativas; AD: Alzheimer; PD: Parkinson

polimedicados, especialmente con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, inmunosupresores o fármacos de estrecho margen terapéutico, conviene extremar la cautela con extractos concentrados y mantener un seguimiento clínico adecuado. El consumo de zumo de granada como alimento en cantidades habituales no requiere restricción sistemática en estos pacientes, pero debe mencionarse en la anamnesis farmacológica. (15,16,17)



14. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD

A la hora de orientar al paciente o integrar la granada en una estrategia clínica, es útil considerar los siguientes aspectos prácticos:

- Forma de consumo y equivalencia de dosis. El zumo de granada comercial estándar (250 mL/día) ha sido la presentación más utilizada en los ensayos clínicos cardiometabólicos. Los extractos estandarizados en cápsulas permiten una dosificación más precisa y reducen la variabilidad inter-lote. La mayoría de los ensayos en AR y menopausia han utilizado 500 mg a 1 g/día de extracto.
- Selección del producto. Dado que la concentración de compuestos bioactivos varía enormemente entre variedades, partes del fruto y condiciones de procesado, es preferible recomendar productos con estandarización documentada en punicalagina o ácido elálgico. El fruto entero o el homogeneizado completo ofrecen mayor actividad antioxidante que el zumo puro de arilos.
- Variabilidad individual y fenotipos de urolitinas. La producción de urolitinas es heterogénea: aproximadamente el 40% de la población occidental puede ser fenotipo 0 (sin producción detectable), lo que implica que los efectos mediados por urolitinas pueden no producirse en todos los pacientes. Esta variabilidad puede explicar parte de la heterogeneidad observada en los ensayos clínicos.
- Contexto clínico adecuado. La evidencia más sólida apoya su uso como coadyuvante en el manejo del riesgo cardiometabólico. En menopausia con síntomas leves-moderados, en AR como complemento del tratamiento farmacológico establecido, y en pacientes con interés en estrategias dietéticas antiinflamatorias, la granada puede ser una opción razonable con buena relación beneficio-riesgo.
- Lo que la granada no es. No es un tratamiento primario para ninguna enfermedad, no sustituye la terapia farmacológica establecida en ninguna condición, no previene ni trata el cáncer, y no debe presentarse a los pacientes como una alternativa terapéutica única. El entusiasmo desproporcionado hacia productos naturales puede generar abandono de tratamientos efectivos, retrasos diagnósticos e interacciones farmacológicas no detectadas.

15. CONCLUSIÓN

La granada (*Punica granatum* L.) representa uno de los mejores ejemplos de encuentro entre tradición médica y biomedicina contemporánea. Su historia la sitúa como alimento simbólico, fruto sagrado y recurso terapéutico ancestral; su composición fitoquímica —dominada por

elagitaninos, antocianinas, ácido elálgico y ácido púnicico— la convierte hoy en un candidato serio como alimento funcional de interés clínico.

La evidencia más convincente se concentra en el ámbito cardiometabólico, especialmente en la reducción de la presión arterial y la mejora de parámetros del síndrome metabólico. En menopausia y artritis reumatoide, los resultados son prometedores pero aún insuficientes para afirmaciones categóricas. Los datos preclínicos en neuroprotección, inflamación intestinal, envejecimiento cutáneo y oncología son biológicamente plausibles y mecanísticamente coherentes, pero carecen todavía de la validación clínica necesaria para orientar recomendaciones terapéuticas.

Un factor crítico frecuentemente ignorado es la variabilidad individual en la biotransformación de los elagitaninos en urolitinas, que puede determinar en parte quién responde y quién no a los efectos de la granada. Este aspecto debería incorporarse al diseño de futuros ensayos clínicos mediante la estratificación de participantes por fenotipo metabólico.

La lectura científicamente correcta no es ni entusiasta ni escéptica: la granada es un alimento de alto interés biológico y potencial clínico real, pero su verdadero lugar terapéutico depende de la calidad y estandarización del producto, del contexto clínico específico del paciente, de la variabilidad metabólica individual y de una interpretación rigurosa y actualizada de la evidencia disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saeed M, Naveed M, BiBi J, Kamboh AA, Arain MA, Shah QA, et al. The promising pharmacological effects and therapeutic/medicinal applications of *Punica granatum* L. (pomegranate) as a functional food in humans and animals. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(1):24-38. doi: 10.2174/1872213X12666180221154713.
2. Mohan M, CAM, DP, VAG. Review of pharmacological and medicinal uses of *Punica granatum*. *Cureus.* 2024 Oct 15;16(10):e71510. doi: 10.7759/cureus.71510.
3. Mohammadi M, Boghrati Z, Emami SA, Akaberi M. Pomegranate: A review of the heavenly healer's past, present, and future. *Iran J Basic Med Sci.* 2023;26(11):1245-1264. doi: 10.22038/IJBMS.2023.72816.15844.
4. Ejjilani A, Houmanat K, Hanine H, Hssaini L, Elfazazi K, Hernandez F, et al. Pomegranate morpho-chemodiversity: computational investigations based on in-vivo and in-vitro screening. *Heliyon.* 2022 Apr 27;8(5):e09345. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09345.
5. Dogara AM, Hama HA, Ozdemir D. Update on the potential of *Punica granatum* L. traditional uses and pharmacological uses: a review. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2024 Nov 30;2024:6523809. doi: 10.1155/adpp/6523809.



6. Moga MA, Dimienescu OG, Balan A, Dima L, Toma SI, Bigiu NF, et al. Pharmacological and therapeutic properties of *Punica granatum* phytochemicals: possible roles in breast cancer. *Molecules*. 2021;26(4):1054. doi: 10.3390/molecules26041054.
7. Jang JY, Kim D, Im E, Kim ND. Therapeutic potential of pomegranate extract for women's reproductive health and breast cancer. *Life (Basel)*. 2024 Oct 3;14(10):1264. doi: 10.3390/life14101264.
8. Cortes-Martin A, Iglesias-Aguirre CE, Marin A, Romo-Vaquero M, Vallejo F, Espin JC, et al. Urolithin A production drives the effects of pomegranate on the gut microbial metabolism of bile acids and cholesterol in mild dyslipidaemic overweight and obese individuals. *Food Funct*. 2024 Mar 4;15(5):2422-2432. doi: 10.1039/d3fo05014a.
9. Bahari H, Omidian K, Goudarzi K, et al. The effects of pomegranate consumption on blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*. 2024;38(5):2234-2248. doi: 10.1002/ptr.8062.
10. Bahari H, Omidian K, Goudarzi K, et al. The effects of pomegranate consumption on glycemic indices in adults: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2024;18(1):102943. doi: 10.1016/j.dsx.2024.102943.
11. Bahari H, Pourreza S, Goudarzi K, Mirmohammadali SN, Asbaghi O, Kolbadi KSH, et al. The effects of pomegranate consumption on obesity indices in adults: a systematic review and meta-analysis. *Food Sci Nutr*. 2023 Nov 23;12(2):641-660. doi: 10.1002/fsn3.3739.
12. Maphetu N, Unuofin JO, Masuku NP, Olisah C, Lebelo SL. Medicinal uses, pharmacological activities, phytochemistry, and the molecular mechanisms of *Punica granatum* L. (pomegranate) plant extracts: a review. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep;153:113256. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113256.
13. Adel-Mehraban MS, Tansaz M, Mohammadi M, Yavari M. Effects of pomegranate supplement on menopausal symptoms and quality of life in menopausal women: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Complement Ther Clin Pract*. 2022 Feb;46:101544. doi: 10.1016/j.ctcp.2022.101544.
14. Moeini R, Shirafkan H, Gorji N. Pomegranate effects on the health aspects of women during peri- and postmenopause: a systematic review and meta-analysis. *Phytother Res*. 2024 Jan;38(1):368-383. doi: 10.1002/ptr.8036.
15. National Center for Complementary and Integrative Health. Pomegranate [Internet]. Bethesda (MD): NCCIH; [consultado el 14 de mayo de 2026]. Disponible en: <https://www.nccih.nih.gov/health/pomegranate>
16. Jarvis S, Li C, Bogle RG. Possible interaction between pomegranate juice and warfarin. *Emerg Med J*. 2010 Jan;27(1):74-5. doi: 10.1136/emj.2007.055855.
17. Hanley MJ, Masse G, Harmatz JS, Court MH, Greenblatt DJ. Pomegranate juice and pomegranate extract do not impair oral clearance of flurbiprofen in human volunteers: divergence from in vitro results. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Nov;92(5):651-7. doi: 10.1038/clpt.2012.170.
18. Laurindo LF, Barbalho SM, Marquess AR, Grecco AI, Goulart RA, Tofano RJ, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) and metabolic syndrome risk factors and outcomes: a systematic review of clinical studies. *Nutrients*. 2022 Apr 16;14(8):1665. doi: 10.3390/nu14081665.
19. Li H, Ruan J, Huang J, Yang D, Yu H, Wu Y, et al. Pomegranate (*Punica granatum* L.) and its rich ellagitannins as potential inhibitors in ulcerative colitis. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 16;24(24):17538. doi: 10.3390/ijms242417538.
20. Cordiano R, Gammeri L, Di Salvo E, Gangemi S, Minciullo PL. Pomegranate (*Punica granatum* L.) extract effects on inflammaging. *Molecules*. 2024 Sep 3;29(17):4174. doi: 10.3390/molecules29174174.
21. Aleksandrova S, Alexova R, Dragomanova S, Kalfin R, Nicoletti F, Fagone P, et al. Preventive and therapeutic effects of *Punica granatum* L. polyphenols in neurological conditions. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):1856. doi: 10.3390/ijms24031856.
22. Malek Mahdavi A, Seyedsadjadi N, Javadivala Z. Potential effects of pomegranate (*Punica granatum*) on rheumatoid arthritis: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75(8):e13999. doi: 10.1111/ijcp.13999.
23. Zhaleh H, Mehdizadeh H, Khoshkhoy S. *Punica granatum* seed essential oil suppressed methadone-induced cell death by natural antioxidant activity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023;24(3):801-810. doi: 10.31557/APJCP.2023.24.3.801.