



“TRABAJO FINAL INTEGRADOR”

Tema: LAS ISOFLAVONAS ¿SON UNA ALTERNATIVA A LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN EL CLIMATERIO?

Carrera: LICENCIATURA EN NUTRICIÓN.

Presentado por: MORAVEC MAURO DAVID.

Diciembre de 2010

INDICE

	Pág.
Resumen/Abstract.....	3
1. Introducción.....	4
1.1 Objetivos general.....	5
1.2 Objetivos específicos.....	5
2. Marco teórico.....	5
2.1. Menopausia.....	5
2.2. Sintomatología.....	6
2.3. Tratamiento (TRH).....	6
2.4. Tipos de estrógenos utilizados en TRH.....	7
2.5. Vías de administración de la TRH.....	7
2.6. Beneficios de la TRH.....	7
2.7. Indicaciones de la TRH.....	7
2.8. Riesgos de la TRH.....	8
2.9. Efectos secundarios de la TRH.....	8
2.10. Contraindicaciones de la TRH.....	9
2.11. Fitoestrógenos.....	10
2.12. Isoflavonas.....	10
2.13. Estructura química.....	10
2.14. Alimentos fuentes de isoflavonas.....	11
2.15. Recomendación diaria.....	12
2.16. Estado del arte.....	12
3. Metodología.....	14
4. Análisis de datos.....	14
4.1. Mecanismo de acción de las isoflavonas.....	14
4.2. Metabolismo de las isoflavonas.....	15
4.3. Efectos clínicos de la isoflavona.....	16
5. Conclusiones.....	22
6. Bibliografía	23
7. Anexos.....	28
7.1. Entrevistas.....	29
7.2. Tablas de composición química de isoflavonas en alimentos.....	33

LAS ISOFLAVONAS

¿SON UNA ALTERNATIVA A LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN EL CLIMATERIO?

Autor: Moravec M.

Institución: Universidad Isalud.

Email: moravecmaurod@yahoo.com.ar

Resumen

Introducción: Uno de los fenómenos más importantes en la vida de la mujer es el referente al climaterio, este es un período en el que tiene lugar la desaparición de la función reproductiva, cambios en la secreción de hormonas sexuales, signos y síntomas, donde la mujer sufre una serie de modificaciones clínicas que afectan tanto la calidad de vida como su expectativa. *Objetivos:* Evaluar el uso de isoflavonas como una alternativa al tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) en el climaterio. *Materiales y métodos:* El presente estudio es descriptivo, retrospectivo, de tipo transversal. *Resultados:* Messina realiza un meta-análisis de varios trabajos sobre la incidencia de diversos síntomas de la menopausia vinculados al consumo de soja y/o a la suplementación con isoflavonas, encontrando que la efectividad de los mismos en la reducción de los síntomas menopáusicos está relacionada al consumo de soja. *Conclusiones:* Este trabajo indica que las opciones no hormonales naturales utilizadas para el tratamiento de la menopausia como los fitoestrógenos isoflavonas, demostraron clínicamente tener alguna efectividad para aliviar los síntomas del climaterio.

Palabras clave: Isoflavonas, climaterio, THR, menopausia.

Abstract

Introduction: One of the most important in the life of the woman is the reference to the climacteric; this is a period in which occurs loss of reproductive function, changes in sex hormone secretion, symptoms and signs, where woman undergoes a series of clinical changes that affect both the quality of life and their expectations. *Objectives:* To evaluate the use of isoflavones as an alternative to hormone replacement therapy (HRT) in climacteric. *Materials and methods:* This study is descriptive, retrospective, cross-type. *Results:* Messina performed a meta-analysis of several studies on the incidence of various symptoms of menopause linked to the consumption of soy and/or supplementation with isoflavones, found that their effectiveness in reducing menopausal symptoms is related to soy consumption. *Conclusions:* This study indicates that the options are not natural hormone used to treat menopause isoflavones as phytoestrogens, have proved clinically effective in relieving some menopause symptoms.

Keywords: isoflavones, menopause, HRT, menopause.

1- INTRODUCCIÓN:

Uno de los fenómenos más importantes en la vida de la mujer es el referente al climaterio, que incluye peri menopausia, menopausia y posmenopausia, siendo un período en el que tiene lugar la desaparición de la función reproductiva, cambios en la secreción de hormonas sexuales (estrógenos), signos y síntomas, donde la mujer sufre una serie de modificaciones clínicas que afectan tanto la calidad de vida como su expectativa.

La expectativa de vida del ser humano en el año 1900 era de 47 años, lo que significa que muchas de las mujeres de ese tiempo no vivían la menopausia¹. Hoy la expectativa de vida es de 74 años² y se puede incrementar a 85 años en las próximas dos décadas, es decir, muchas vivirán una tercera parte de su vida después de la menopausia. Sin embargo, no está claro si pueda ser satisfactorio vivir estos años adicionales. Un estudio realizado por (Schwartzmann, L. 2003)³, indica que el incremento en años de vida no siempre está asociado a una mejor calidad de la misma, dados los cambios físicos, mentales y sociales que se desencadenan con la edad.

La terapia hormonal de reemplazo (TRH) en base a estrógeno-progesterona se ha usado ampliamente durante los últimos 15 años demostrando ser eficaz en la reducción de los síntomas climatéricos⁴. Sin embargo, a pesar de las grandes ventajas demostradas de la TRH, en Estados Unidos y España, sólo 35-40% de las mujeres alguna vez la inician y sólo un 15-20% de ellas continúan su uso por largo tiempo⁵⁶, ya que hay numerosas razones para esto, dentro de ellas, el costo y la renuencia a recibir un fármaco que se considera interfiere con un proceso "natural"⁷.

Muchas de las enfermedades propias de las sociedades occidentales son dependientes de las hormonas y los estudios epidemiológicos han llevado a establecer una estrecha asociación entre la incidencia de enfermedades y la carencia de cierto tipo de vegetales en la dieta. Las investigaciones en nutrición han podido establecer los beneficios que para la salud puede generar una intervención dietaria. Se ha podido establecer que la dieta humana contiene, además de los macro y micro nutrientes, una serie de compuestos no nutrientes bioactivos, de origen vegetal, que pueden ser importantes para la salud, conocidos como fitoquímicos. Entre éstos, los fitoestrógenos constituyen un grupo de compuestos no esteroideos, que pueden comportarse como agonistas o antagonistas de los estrógenos. Uno de los principales fitoestrógenos con importancia en nutrición y que puede tener relevancia sobre la salud humana son las isoflavonas, cuya acción esteroide radica inicialmente en su similitud estructural con los estrógenos.

¹ Abadi,S.: Conocimientos Sobre climaterio .Menopausia y Climaterio. 1999; (1) Pp. 1-2. http://www.cnm.gov.ar/revista/r5/r5_1

² INDEC. Indicadores demográficos. Esperanza de vida por sexo y jurisdicción 2000/2001. http://www.indec.mecon.ar/principal.asp?id_tema=163

³ Schwartzmann, L. Calidad de vida relacionada con la salud: Aspectos conceptuales. . 2003; 9 (2): 09-21.

⁴ Barrett-Connor E. *BMJ*.1998; 317: 457-461.

⁵ Navarro D. *Rev Cubana Endocrinol* 2001; 12 (2): 124-7

⁶ Keating NL, Cleary PD et al. *Ann Intern Med*.1999; 130: 545-553.

⁷ Coope J, Marsh J. *Maturitas*. 1992; 15:151-158.

1.1- **OBJETIVOS GENERALES:**

Evaluar el uso de isoflavonas como una alternativa al tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) en el climaterio.

1.2- **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- ✓ Identificar los tipos de isoflavonas que existen y las hormonas utilizadas en TRH.
- ✓ Especificar la estructura de las isoflavonas.
- ✓ Determinar alimentos fuentes de isoflavonas.
- ✓ Conocer los beneficios del tratamiento de reemplazo hormonal (TRH).
- ✓ Describir el mecanismo de acción de las isoflavonas y el de las hormonas utilizadas en el TRH.

2- **MARCO TEORICO**

2.1- **MENOPAUSIA**

La **menopausia** es la última etapa de un proceso biológico en el cual los ovarios gradualmente producen niveles menores de las hormonas sexuales, estrógeno, progesterona y testosterona. Para el momento en que el periodo de la menopausia se completa la producción de hormonas disminuye significativamente produciendo signos y síntomas vasomotores, osteoporosis y trastornos cardiovasculares. La menopausia se divide en⁸:

- a) **Peri menopausia:** Desde el inicio de los síntomas climatéricos hasta la menopausia.
- b) **Menopausia:** Última menstruación.
- c) **Posmenopausia:** Incluye todo el periodo de tiempo que transcurre luego de la última menstruación.

La menopausia puede producirse por diferentes motivos:

Menopausia natural: Cese definitivo de la menstruación como expresión de la pérdida de la capacidad reproductiva del ovario. Su diagnóstico es retrospectivo y se hará después de un periodo de amenorrea mayor a 12 meses.

Menopausia precoz: Aquella menopausia natural que ocurre antes de los 40 años de edad.

⁸ Asociación argentina para el estudio del climaterio (AAPEC). Generalidades de la menopausia. Mitos y verdades. 2005; 2; 2-3 http://www.aapec.org/com_generalidades1.htm

Menopausia artificial: Daño gonadal irreversible inducido por radioterapia, quimioterapia o exéresis quirúrgica⁹.

2.2- **Sintomatología:**

A CORTO PLAZO

- Sofocones.
- Trastornos en el sueño.
- Trastornos psicológicos: Irritabilidad, ansiedad, angustia.
- Dificultad en la concentración, aprendizaje y memoria.
- Sequedad de piel y mucosas.
- Disminución del deseo sexual.

A LARGO PLAZO

- Mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Mayor riesgo de desarrollar osteoporosis.
- Mayor riesgo de padecer otras patologías (ej.: Enfermedad de Alzheimer). (op. Cit, 6, pág. 4).

2.3- **TRATAMIENTO**

Tratamiento de reemplazo hormonal (TRH)

La TRH proporciona evidentes beneficios en cuanto al alivio de los síntomas durante el climaterio, además se produce una mayor esperanza de calidad de vida, también se ha reportado que constituye una profilaxia contra la osteoporosis¹⁰.

Para la valoración clínica se realiza un estudio integral para el climaterio y la menopausia que consiste en:

- Evaluación hormonal.
- Evaluación ósea.
- Evaluación Cardiovascular.
- Evaluación bioquímica.
- Evaluación oncológica.
- Evaluación general y nutricional¹¹.

Existen diversos esquemas de tratamiento para el síndrome climatérico que pueden ser dirigidos según la sintomatología que presente la paciente con menopausia precoz, menopausia que aparece en el momento esperado, o bien para tratar síntomas tardíos de vaginitis senil o uretritis y los específicos para osteoporosis¹².

⁹ Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. Climaterio y Menopausia. 2º Consenso Cubano Sobre Climaterio y Menopausia 2006, dic. 14-15; Habana, Cuba.

¹⁰ Novak, E: Ginecología. 12ª. Edición. México: Edit. Interamericana, 1,997. Cap. 29.

¹¹ Stivensen, J.: Manifestaciones del climaterio y la menopausia. 27 abril 1999; 3: 1-2. <http://www.hospitalariodelalosa.com.mx/menopausia.html>.

¹² Speroff L.: The Menopause: a signal for the future. New York. Raven Dress. 1,994. (6). 1-8.

2.4- Tipos de estrógenos utilizados en TRH

Fisiológicos: Estradiol, Estrona, y Estriol.

Naturales conjugados: Contienen como principales componentes los sulfatos o ésteres de estrona, equilina y equilenina.

Sintéticos: Etinilestradiol, mestranol y dietilestilbestrol¹³.

2.5- Vías de administración de la TRH

Las más usuales son: la vía oral, transdérmica y parenteral en ese orden, también geles percutáneos, implantes¹⁴.

2.6- Beneficios de la TRH

Los mayores beneficios que las mujeres obtienen de la TRH son el alivio de¹⁵:

- Los sofocones.
- Los sudores fríos.
- Las dificultades para dormir.
- La resequedad vaginal.
- La ansiedad.
- Prevención de la osteoporosis.

2.7- Indicaciones de la TRH

Las recomendaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) para el año 2004 sobre el uso de hormonas en la menopausia son¹⁶:

- Presencia de síntomas vasomotores moderados o severos.
- Atrofia vulvo-vaginal (lo que implica el inicio de tratamiento con productos tópicos locales).
- Osteoporosis en mujeres con riesgo elevado de fracturas.
- Usar la menor dosis y durante el menor tiempo posible la TRH.

¹³ Heminki E. Brambilla DJ. Use of estrogens among middle - aged. U.S. Massachusetts women: DICP. 1,991. (1). 418-423.

¹⁴ Gómez T., G.: Menopausia terapia cíclica Vs. Terapia Continua. 1,999. (2). 1-4. <http://www.encolombia.com/menoII-vol-II-menopausia-terapia.htm>.

¹⁵ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007111.htm>

¹⁶ Basilio F. Buceta A. Indicaciones actuales de la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio femenino. Revista argentina de osteología. 2004; 3 (3): 16-22.

2.8- Riesgos de la TRH

Estudios clínicos controlados como el HERS II (Heart and Estrogen- Progestin replacement Therapy) y el WHI (Women's Health Initiative) demostraron que la TRH posee los siguientes riesgos para la salud:

- Enfermedad Cardiovascular: Los estudios HERS¹⁷, HERS II¹⁸ y WHI¹⁹ encontraron un aumento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al uso de TRH por lo que se concluyó que: no debe prescribirse TRH para prevención primaria, ni secundaria de enfermedad cardiovascular.
- Trombo-embolismo venoso: En el estudio HERS²⁰, el riesgo relativo (RR) es de 2.78 (IC 95% 0,89-8,74) y en el WHI el RR es de 2.13 (IC 95% 1,39-3,25), el riesgo absoluto es de 27-32 casos por 100.000 mujeres/año de uso de TRH, esto evidencia un aumento de trombo-embolismo venoso en mujeres que utilizan TRH.
- Cáncer de mama: El WHI es el primer ensayo clínico que ha demostrado que la TRH con estrógenos más progestágenos aumenta la incidencia de cáncer de mama. Ahora también se sabe que los cánceres asociados al tratamiento con estrógenos más progestágenos son de peor pronóstico²¹.
- Cáncer de endometrio: Las mujeres que solo usan estrógenos tienen un aumento en el RR de 2,3 en el riesgo de cáncer de endometrio²².
- Litiasis biliar: Este riesgo es mayor si la TRH se administra vía oral.
- Función cognitiva: En el estudio WHIMS (The Whomens Health Initiative Memory Study) incluido dentro de la rama suspendida estrógenos-progesterona del WHI, los resultados comprobaron un significativo aumento del riesgo de deterioro cognitivo en pacientes sometidas a TRH en relación a las sometidas a placebo²³.

2.9- Efectos secundarios de la TRH

Los efectos secundarios de la TRH que demostraron los estudios HERS II y WHI fueron los siguientes:

- Sangrado.
- Cefalea.

¹⁷ Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Reggs B et al. Randomized trial of estrogens plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women AMA 1998; 280: 605-613.

¹⁸ Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Non cardiovascular diseases outcomes during 6, 8 years of hormone replacement therapy. Heart and estrogens /progestin replacement study.Follow up (HERS II) JAMA 2002; 288:58-66.

¹⁹ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of estrogens plus progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA 2002; 288: 321-333.

²⁰ NEW ZEALAND GUIDELINES GROUP. The appropriate Prescribing Hormone Replacement Therapy. 2001: 3; 1-111.

²¹ Chelbowski RT, Susan LH, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al. Influence of estrogens plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289 (24): 3243-53.

²² Grady D, Gibretsadik T, Kerlekorskik, Ernester V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta- analysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 304-313.

²³ Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, and Brunner RL, et al. Effect of estrogens plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289 (20): 2663-72.

- Mastalgia.
- Náuseas.
- Síndrome premenstrual.
- Depresión.
- Insomnio.
- Retención de líquidos.
- Distensión abdominal.
- Cambios en el estado de ánimo.

Un cambio en la dosis o en la forma de administración de la TRH puede aliviar estos efectos secundarios.

2.10- **Contraindicaciones de la TRH**

Las contraindicaciones para el inicio de la TRH son las aceptadas en el Primer Consenso Multidisciplinario sobre evaluación y tratamiento del climaterio femenino²⁴, contraindicadas en:

- Mujeres embarazadas.
- Enfermedad hepática crónica o activa.
- Historia de cáncer de ovario, endometrio o mama.
- Pancreatitis.
- Antecedente de melanoma maligno.
- Hemorragia uterina inexplicable.
- Diabetes mellitus con daño vascular.
- Hipertensión arterial severa y con enfermedad de órgano diana.
- En aquella mujer que no lo desee.
- Hipertrigliceridemia severa (igual o mayor a 300 mg/dl).

Las contraindicaciones relativas son:

- Leiomioma uterino.
- Historia de enfermedad tromboembólica.
- Hipertrigliceridemia.
- Trastornos convulsivos.

²⁴ Aycaguer L, Bogdan M, Lorenzo J, Carozzi R, Carvalho C, Castro B, et al. Primer Consenso Multidisciplinario sobre evaluación y tratamiento del climaterio femenino. Montevideo: 1996: 1; 4-15.

2.11- FITOESTRÓGENOS

Se entiende por **fitoestrógenos** a los compuestos no esteroideos derivados de las plantas que poseen una débil actividad estrogénica, estos comprenden 4 grupos químicos: lignanos, isoflavonas, cumestanos y lactonas del ácido resorcílico, siendo el grupo más estudiado y de nuestro interés el de las **isoflavonas**, principalmente las derivadas de la soja como son: Genisteína, Daidzeína y Gliciteína²⁵.

2.12- ISOFLAVONAS

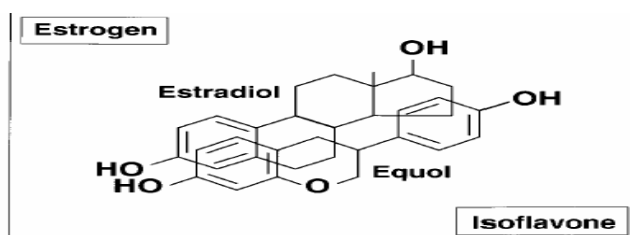
Las isoflavonas son parte de una subclase de un grupo mayor y ubicuo de *fitoquímicos* (o también llamados *fitoestrógenos*) llamados *flavonoides*^{26 27}.

Éstas sustancias naturales, son consideradas por su estructura como *fitoestrógenos*; nombre genérico para definir a dichas clases de compuestos que son no esteroides, difenólicos, que poseen una estructura química similar a la que presentan los estrógenos humanos²⁸, conjuntamente con los *lignanos* y *cumestanos*, siendo las isoflavonas los más potentes de los tres en relación a su efecto sobre la salud humana.²⁹

2.13- Estructura química:

Las *isoflavonas* poseen una estrecha similitud en la estructura química con los estrógenos. El anillo fenolito es el elemento clave de la estructura que permite ligarse a los receptores estrogénicos^{30 31}. (Ver fig. 1)

Fig.1. Comparación superpuesta entre la estructura de las (Equol) y los estrógenos (Estradiol) donde se muestra las similitudes entre las dos moléculas²⁰.



Fuente: Duncan, AM; Phipps, WR. Actualidad en fitoestrógenos. Department of Biology and Nutritional Science. University of Canada.

²⁵ Alvernia S. Gil-Antuñano S. Fitoestrógenos y la salud de la mujer. Menopausia. 2006. (19): 1-2. <http://www.encolombia.com/meno6100-fitoestro.htm>

²⁶ Messina, Mark. Atributos nutricionales de la soja. Parte II:Revisión de la soja y de las Isoflavonas.2003; 1: 2-9.

²⁷ Lic. Urbietta, L. Isoflavonoides. Julio 2002; 2: 35-40. <http://www.fuedin.com.ar>.

²⁸ Duncan, A. Phyto-estrogens. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003; 17 (2): 253. 71.

²⁹ Duncan, AM; Phipps, WR. Actualidad en fitoestrógenos. Department of Biology and Nutritional Science. University of Canada. 2000; 29: 125-179.

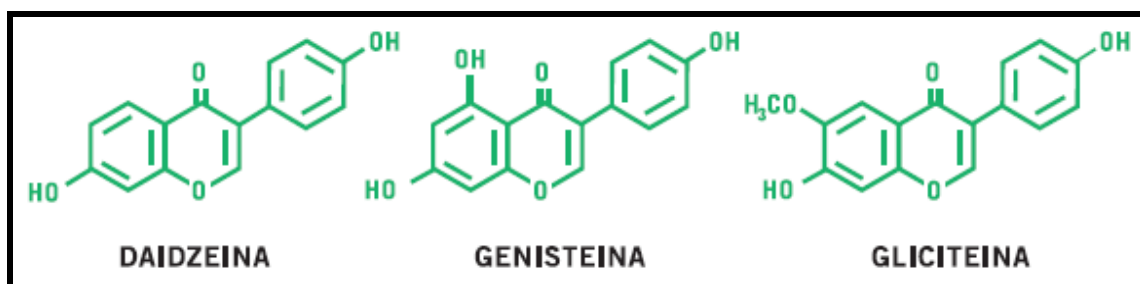
³⁰ Kenneth D.R., Setchell, Cassidy Aedin. Dietary Isoflavones: Biological Efecte and Relevance to Human Health. J.Nutr. 1999; 129: 758S-767S.

³¹ Setchell,K.D.R., Phytoestrogens: biochemistry, physiology, and implication for health of soy isoflavones. Am. J. Clin. Nutr.1998; 68: 1333S-1346S.

Existen 230 tipos de *isoflavonas*, de las cuales 3 de ellas son las de mayor importancia clínica: Daidzeína (4',7-dihidroxisoiflavona), Genisteína (4',5,7-trihidroxiisoflavona) y Gliciteína (7,4'-dihidroxi-6-metoxiisoflavona), A partir de estos se construyen las formas maloniles, acetiles y glucósidos.

Las mismas poseen compuestos que contienen uno o varios grupos hidroxilos unidos a un anillo aromático. (Ver fig. 2)

Fig.2. Estructura química de las isoflavonas³².



Fuente: Messina, Mark J. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am. J. Of Clin. Nutrition.* 1999, 70, (3), 439S-450S.

2.14- Alimentos fuentes de isoflavonas

Existen por lo menos 220 especies de vegetales que contienen isoflavonas, también se las encuentra disponibles como suplementos y se utilizan como fortificadores^{33 34}.

La mayor concentración de isoflavonas en semillas comestibles se encontró en la raíz de *Pueraria lobata*, seguida por la soja y el garbanzo. Todas las especies de poroto de soja analizadas resultaron ser las fuentes más ricas de genisteína, el fitoestrógeno biológicamente más activo. En todas las legumbres analizadas, las cantidades de genisteína excedieron a las de daidzeína. Analizando harina de centeno, grano de centeno fraccionado y muestras de pan de centeno y otros cereales se encontraron solo trazas de isoflavonas. Manzur y Adlercreutz en 1998 analizaron muestras de té negro, verde y una variedad negra y encontraron bajos niveles de isoflavonas, además se detectó genisteína y daidzeína en cerveza. El método que Manzur y Adlercreutz utilizó para detectar las isoflavonas consistió en cromatografía líquida de alta performance (HPLC) con detección ultravioleta (UV), que identificó y cuantificó eficazmente las dos isoflavonas analizadas en el estudio: Daidzeína y Genisteína, los resultados obtenidos mostraron una gran variabilidad en el contenido de ambas isoflavonas en los diferentes tipos de té analizados³⁵.

La soja y sus derivados son la mayor fuente de isoflavonas en la dieta y su forma agliconada (sin azúcar) es la más activa biológicamente³⁶. En un estudio realizado por Geber y Harlans se observa que

³² Messina, Mark J. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am. J. Of Clin. Nutrition.* 1999, 70, (3), 439S-450S.

³³ Rickard and Thompson, L. Phytoestrogens and Lignans: Effects on Reproduction and Chronic Disease. *S. Antinutrients and Phytochemicals in Food.* Fereidoon Shahidi EDITOR. Memorial University of Newfoundland. American Chemical Society, Washington DC. 1997; 9: 351-368.

³⁴ Mazur, W., Duke, J., Wahala, K., Rasku, S., and Adlercreutz, H.. Isoflavonoids and lignans in legumes: nutritional and health aspects in humans. *Nutritional Biochemistry* 1998; 9: 193-200.

³⁵ Manzur, W., and Adlercreutz, H. Natural and anthropogenic environmental estrogens: the scientific basis for risk assessment. *Naturally occurring estrogens in food.* *Pure & Appl. Chem.*, 1998; 70 (9), 1759-1776.

³⁶ Cassidy, A., Hanley, B., Lamuela-Raventos R.M. Isoflavones, lignans and stilbenes. Origins, metabolism and potential important to human health. *Journal of the Science of food and agriculture* 2000; 80: 1044-1062.

el contenido de *isoflavonas* en la soja varía dependiendo de la variedad, condiciones de cultivo y crecimiento, año de cosecha así como también de la forma en la que hayan sido procesadas^{37 38}.

Dentro del grano las *isoflavonas* se distribuyen de diferente manera en su interior, se hallan concentradas en el germen, menos concentradas se encuentran en los cotiledones, pero el aporte total mas importante viene de estos, ya que los cotiledones suponen el 90 % del grano, en la testa se encuentran en pequeñas concentraciones³⁹.

A continuación en las diferentes tablas se muestra la composición química y el contenido en isoflavonas de diversos alimentos: (**ver tablas en anexo**).

2.15- Recomendación diaria

A través de diversos estudios realizados por (Navarro, M. Montalban, E. 2000 y Brown, BD. Thomas, W. 2002), se pudo determinar que la recomendación diaria de isoflavonas es de 30 a 50 mg al día, ya que la misma se determinó como dosis segura^{40 41}.

Según el tercer informe del Panel de Expertos sobre Detección, Evaluación y Tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (ATP III), el cual constituye las pautas clínicas actualizadas del National Cholesterol Education Program (NCEP) para la evaluación y manejo del colesterol, determinó que la recomendación de isoflavonas es de 40-50 mg al día⁴².

2.16- ESTADO DEL ARTE

La teoría en la que se basan para decir que el uso de isoflavonas puede ser una alternativa al tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) en el climaterio deriva de una serie de estudios actuales donde los resultados demostraron tener una acción benéfica en el tratamiento clínico de la misma.

Un ensayo clínico doble ciego reciente con resultado positivo fue presentado por el **Prof. Martin Imhof** del Hospital Universitario de Korneuburg, Austria (Imhof 2008). En este ensayo controlado con placebo, que incluyó a pacientes del Universitario Charité en Berlín, 192 mujeres con un mínimo inicial de 7 sofocoes al día fueron tratadas durante 12 semanas con 100 mg de isoflavonas o glucósidos por día (que corresponde aproximadamente a 60 mg de agliconas) o con placebo (Imhof et al. 2008). El estudio evaluó todos los días el número de sofocoes y la mejora de la gravedad en la escala de Greene Climaterio (GCS). Después de 12 semanas de tratamiento doble ciego 176 mujeres continuaron el estudio en una fase abierta 12 semanas de seguimiento, todas ellas con extracto de soja. Al final de la fase doble ciego el número de sofocoes, así como la severidad de los síntomas, se redujeron significativamente, después de 12 semanas, la reducción de la frecuencia alcanzó el 43% y ninguno de los parámetros de seguridad señaló un efecto adverso. En concreto, sobre el total de 24 semanas del estudio no hubo un impacto negativo, esto demuestra que el extracto de soja es eficaz y seguro. (Imhof et al. 2008)⁴³.

³⁷ Geber, M. Le soja, trésor de vie: propriétés nutritionnelles, épidémiologie. 2004; 3: 13-26. <http://museum.agrolis.fr>

³⁸ Harlans, J. Cuarto simposio internacional sobre el rol de la soja en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas. California. 2001; 15: 248-313.

³⁹ Setchell, K.D.R., Nechemias-Zimmer, L., Cai, J., Heubi, J.E. Exposure of infants to phytoestrogens from soy infants formulas. Lancet 1997; 350: 23-27.

⁴⁰ Navarro, M, Montalban, E. Soja: ¿del alimento al medicamento? Sociedad española. Alimentación y Nutrición Básica y Aplicada. 2000; 3 (3): 116-118.

⁴¹ Brown BD, Thomas W, Hutchins A, Martini MC, Slavin JL. Types of dietary fat and soy minimally affect hormones and biomarkers associated with breast cancer risk in premenopausal women. Nutr Cancer 2002; 43 (1): 22-30.

⁴² NCEP. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III Guidelines. 2001.

⁴³ Imhof M, Schmidt M. Mejora de los síntomas menopáusicos por isoflavonas de la soja. Simposio de soja. 2009, Dic. 9; Milán, Italia.

Un meta-análisis presentado por el **Prof. Mark Messina** (Messina, 2009), incluyó 15 ensayos controlados aleatorios donde examinó el efecto de las isoflavonas de soja en la frecuencia y severidad de los sofocoes en las mujeres posmenopáusicas. Se administró entre 40 a 100 mg de isoflavonas al día o placebo durante 3 meses, donde fueron registradas la frecuencia y la severidad de los sofocoes en los diferentes ensayos. Once de los quince estudios tuvieron un resultado positivo a favor de la preparación de isoflavonas. El análisis arrojó un resultado positivo donde la frecuencia de los sofocoes se redujo en un 19% por encima del efecto del placebo ($p < 0,0001$) y la gravedad o severidad, incluso en un 21% ($p < 0,004$). Ambos parámetros fueron estadísticamente significativos lo cual es percibido por las mujeres como una clara mejora de su calidad de vida, y permite una recomendación inequívoca de los suplementos de isoflavonas⁴⁴.

Un trabajo presentado por el **Dr. Jaime Urdinola** en el Almuerzo sobre Menopausia (Febrero 23, 2005), en la sala de Juntas de la Asociación Médica de los Andes, Bogotá Colombia. Afirma la preocupación de las mujeres en relación a los riesgos de la terapia hormonal combinada (TH) o con la terapia solo con estrógenos (TE) y con los efectos secundarios de las mismas. Aquellas mujeres que han padecido y sobrevivido al cáncer de mama manifiestan temor al riesgo de presentar una recurrencia de su cáncer, por estas razones, son necesarias las opciones alternativas en las mujeres que prefieren no tomar TH o TE para el tratamiento de sus síntomas ocasionados por la deficiencia estrogénica. Este trabajo se concentra en el manejo y alivio de los síntomas vasomotores que se presentan en el climaterio y llevan a una paciente a consultar con su médico, cuando estos síntomas son severos pueden afectar dramáticamente la calidad de vida de la mujer. A partir de este trabajo se presentan estrategias de salud y productos no hormonales o naturales como las isoflavonas para reducir estos síntomas vasomotores. Las estrategias utilizadas para aliviar los síntomas vasomotores del climaterio están relacionadas con los cambios en el estilo de vida, la realización de ejercicio en forma regular y ejercicios de respiración, los mismos han demostrado ser eficaces sin tener ningún efecto adverso. Los productos no hormonales y naturales utilizados en el estudio son el trébol rojo, la cimicifuga racemosa (black cohosh) y la soja siendo esta última la más segura y eficaz en el alivio de los síntomas vasomotores. El estudio indica en su conclusión que las opciones no hormonales o productos naturales y las estrategias de salud para manejar los síntomas vasomotores de la menopausia han demostrado tener cierta efectividad sin tener efectos secundarios durante el tratamiento a corto plazo⁴⁵.

Estudio publicado en la revista del Hospital J. M. Ramos Mejía (volumen X – N° 2, 2005), por la **Dra. Clelia H. Magaril**, indica que los efectos clínicos de los fitoestrógenos sobre los síntomas menopáusicos, parte del conocimiento que las mujeres orientales con dietas altas en contenido de fitoestrógeno refieren menor sintomatología menopáusica que las mujeres occidentales. Así como otros estudios comparativos (Murkies, 1995), demostraron grandes diferencias en la incidencia de síntomas en las fases pre, peri y postmenopáusica con el uso diario de harina de soja. La indicación principal de las isoflavonas en la mujer climatérica es el tratamiento de los síntomas vasomotores y como consecuencia, el alivio de otros aspectos en la esfera psicoafectiva tales como (sueño, nerviosismo, malestar general, etc.), permitiéndole a la mujer una mejor calidad de vida con un tratamiento que hasta

⁴⁴ Messina M. Las isoflavonas y el alivio de los síntomas vasomotores. Simposio sobre evaluación de la eficacia y seguridad de isoflavonas en las mujeres posmenopáusicas. 2009, Mayo 13-14. Milán, Italia.

⁴⁵ Urdinola J. Productos no hormonales o naturales para el manejo de los síntomas vasomotores de la menopausia. Almuerzo sobre menopausia. 2005, feb. 23. Bogotá, Colombia

el momento no tiene efectos secundarios ni contraindicaciones, pudiendo emplearse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, endometrio o trombosis venosa profunda⁴⁶.

En el 2º consenso realizado por la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología sobre climaterio y menopausia (14,15 diciembre 2006), se utiliza la medicina natural y tradicional (en el cual incluyen a las isoflavonas), para reducir la sintomatología del climaterio en aquellas pacientes que no deseen tratarse con una terapia hormonal o que la tengan contraindicada, dado que las isoflavonas demostraron ser efectivas en el tratamiento de los síntomas vasomotores del climaterio sin presentar efectos adversos para las pacientes (op. cit, 9, pág. 4).

3- ASPECTOS METODOLÓGICO

Diseño: El presente estudio es descriptivo, retrospectivo, de tipo transversal.

4- ANÁLISIS DE DATOS

4.1- Mecanismo de acción de las isoflavonas sobre los receptores estrogénicos (RE)

Este mecanismo de acción común a todos los fitoquímicos, en las isoflavonas se presenta en forma débil. Para esta acción, la estructura difenólica de la genisteína (4', 5', 7' –trihidroxi-isoflavona–) y de la daidzeína (4', 7' –dihidroxi-isoflavona–) es importante, ya que la presencia de los grupos hidroxilos en sus moléculas, como también de los anillos aromáticos, les permite interactuar con el receptor para estradiol, y manifestar respuestas como agonistas o antagonistas estrogénicos⁴⁷. Pero su interacción es débil, por ejemplo: la afinidad de la genisteína por el receptor estrogénico es 100 a 10.000 veces menor que el estradiol⁴⁸.

Se conoce que los receptores α y β tienen una distribución desigual en el organismo: El $R\alpha$, predomina en útero y mama; mientras que el $R\beta$, en tejidos como hueso, cerebro, endotelio vascular y plaquetas, lo cual proporciona un paradigma para comprender la respuesta de estos compuestos con actividad estrogénica⁴⁹. Se tiene que tener en cuenta que, las isoflavonas, tienen distinta “afinidad” hacia estos receptores: la genisteína y la daidzeína son agonistas estrogénicos débiles con respecto al $R\alpha$, con una potencia relativa referente a 17 β -estradiol del 8% y 3%, respectivamente. En cambio, con respecto al $R\beta$, la genisteína tiene una potencia relativa del 36%⁵⁰.

Dada la afinidad de las isoflavonas por los $R\alpha$ y $R\beta$, se entiende el uso de las mismas en el Síndrome Climatérico pero, además, se debe tener en cuenta que los niveles de isoflavonas en suero de los que consumen alimentos de soja, está en el rango micromolar mínimo, es decir, 1.000 veces mayor que los niveles endógenos de estrógeno. Las concentraciones plasmáticas, pueden ser del orden de 10.000 a 20.000 veces la concentración del estradiol circulante.

⁴⁶ Magaril C. Fitoestrógenos estado actual de sus beneficios. Revista del hospital J. M. Ramos Mejía. 2005; 10 (2); 1-10.

⁴⁷ American academy of paediatrics. Committee and nutrition 2003. Prevention of pediatric overweight and obesity. Paediatrics. 2003; 112 (2): 424-30.

⁴⁸ United States Department of Agriculture. Continuing Survey of Food Intakes by Individuals 1998; 6: 32-43.

⁴⁹ USDA Continuing Survey of Food Intakes by Individuals. Available At <http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/Products9496.html#availability> Accessed, 2004; 3; 61-63.

⁵⁰ Ervin RB, Wright JD, Wang Chia-Yih, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of selected minerals for the United States Population: 1999-2000. Advance Data from Vital and Health Statistic. Food and nutrient from CSFII. 2004; 9; 341. Available at <http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/html>.

En realidad, se toma como ejemplo el desarrollo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs): Tamoxifeno y Raloxifeno, los cuales pueden actuar como antagonistas del estradiol en la mama y el endometrio y como agonistas del estradiol en el cerebro, endotelio vascular y hueso⁵¹.

Mediante la utilización de la cristalografía con el receptor R β , se demuestra que la posición espacial que adopta el complejo genisteína-R β -reguladores transcripcionales, es similar al que adopta el R β al interactuar con el raloxifeno⁵². Por lo tanto, serían consideradas moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), considerando además su preferencia para ligarse a los R β , con efectos beneficiosos⁵³.

4.2- Metabolismo de las isoflavonas en el organismo humano

El efecto biológico de las *isoflavonas* depende de su forma química y el metabolismo propio de cada individuo. Las variaciones entre los diferentes sujetos depende del grado de hidrólisis logrado por las bacterias intestinales, el tránsito intestinal, la edad del sujeto, el grupo étnico al que pertenece, tipo de drogas que consume, ph intestinal, la dieta, presencia o no de enfermedades intestinales e inmunidad del huésped⁵⁴.

Hidrólisis

Cuando estos compuestos son ingeridos, los glucósidos de las isoflavonas de soja son hidrolizados por glucosidasas intestinales, produciendo un aumento de las agliconas daidzeína, genisteína y gliciteína. Esta hidrólisis se lleva a cabo en el colon proximal a través de enzimas bacterianas.

Biotransformación

Las agliconas pueden ser absorbidas o metabolizadas a diferentes compuestos símil-hormonas con capacidades para unirse con baja afinidad a los receptores estrogénicos. Así, la genisteína se metaboliza a p-etilfenol y dihidrogenisteína. Mientras que la daidzeína se convierte en *o*-desmetilangolesina, equol y otros metabolitos. Esta vía de metabolización es clínicamente relevante para la eficacia de las isoflavonas de soja debido a que la potencia estrogénica del equol es un orden de magnitud más alta que la de su precursor, la daidzeína.

Conjugación y Excreción

Al igual que los estrógenos, las isoflavonas son conjugadas a través de la circulación enterohepática, luego de ser conjugadas son excretadas por vía renal y biliar. La excreción urinaria máxima de las isoflavonas y sus metabolitos ocurre entre las 24 horas posteriores a la ingesta del alimento. Estudios realizados por (Stechell, K. 2000) y (Watanabe, S. Yamaguchi, M. Adlercreutz, H. et al. 1998) reportaron además, la excreción urinaria de los metabolitos de las isoflavonas como el equol.

La vida media de la daidzeína y genisteína en el plasma sanguíneo es de 7.9 hs en adultos, la concentración pico ocurre 6 a 8 hs después de la administración del compuesto puro; mientras que la mayor parte de las mismas se excreta en las primeras 24 horas^{55 56 57 58 59}.

⁵¹ Supplement to the Journal of the American Dietetic Association. Feeding Infants and Toddlers Study. January 2004; 104(1): 52-61.

⁵² Food and Drug Administration. Food Labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease.1999; 64 (206) [21 CFR Part 101].

⁵³ Xie B, Gilliland FD, Li Y, Rockett HR. Effects of Ethnicity, Family Income, and Education on Dietary Intake among Adolescents. Preventive Medicine. 2003; 36: 30-40.

⁵⁴ Setchell, K.D.R., Phytoestrogens: biochemistry, physiology, and implication for health of soy isoflavones. Am. J. Clin. Nutr.1998; 68: 1333S-1346S.

⁵⁵ Stechell, K. and Cassidy, A.. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. J. Of Nutrition 1999; 129: 758-767.

⁵⁶ Murkies, A., Wilcox, G. and Davis, S. Phytoestrogens. J. of Clin. Endocrinology & Metabolism 1998; 83 (2), 297-303.

4.3- Efectos clínicos de la isoflavona en la menopausia y patologías asociadas

Efectos cardiovasculares

Los efectos de las isoflavonas sobre el sistema cardiovascular son claros. La literatura avala estos conceptos a través de estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos.

En relación con los estudios epidemiológicos (Connor, SL. Sexton, G. 1993 y Keys, A. et al 1984), muestran que la baja incidencia de las enfermedades cardiovasculares (ECV) entre las poblaciones asiáticas que consumen importantes cantidades de fitoestrógenos en la dieta sugiere una acción protectora de estos^{60 61}.

Si consideran los ensayos clínicos Eden, JA. 1996 notó que al administrar 40 mg/día de isoflavonas a 36 mujeres postmenopáusicas durante 12 semanas producía un incremento del 18% en el colesterol HDL, también observo un efecto bifásico dependiente de la dosis, ya que con la administración de 160 mg/día no tuvo efectos sobre el colesterol HDL⁶².

Otro trabajo realizado por Anderson, JW. 1995 consistió en un meta-análisis de 38 ensayos clínicos encontrando consistentemente que el consumo de soja en diversas formas disminuyó de manera significativa el colesterol total, el LDL-colesterol y los triglicéridos. Todos los estudios se refirieron a dietas de contenido energético normal, con una composición de grasa representativa de la dieta occidental y contaron con grupos de control que consumieron dietas de igual composición pero con proteína de origen animal. Las dietas con soja se formularon en todos los casos con proteína de soja únicamente, excluyendo otras proteínas vegetales, en un rango amplio que llegó desde los 17 g/día hasta los 124 g/día, encontrando que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soja (que es especialmente rica en isoflavonas), disminuye el colesterol total en un 9,3%, el colesterol LDL en 12,9%, y los triglicéridos en 10,5%. El análisis estadístico se realizó por dos métodos distintos que arrojaron iguales resultados y mostraron que la mejora de los lípidos séricos fue significativa en todos los casos, pero aun mas cuando los niveles previos ya eran altos⁶³.

La contribución de las isoflavonas en la disminución del riesgo cardiovascular no solo depende de las modificaciones que logra en el perfil lipídico, sino también a su actividad antioxidante. En lo que refiere a su actividad antioxidante (Kurzer, MS. 1997), ha demostrado que la genisteína y la daidzeína inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrogeno y aniones superóxido⁶⁴.

Ruiz-Larrea realizó un estudio en 1997 sobre la potencia antioxidante de algunas isoflavonas, cuantificada como inhibición de radicales libres en fase acuosa, encontrando los siguientes resultados en lo referente a la actividad antioxidante: Genisteína > Daidzeína = Genistín = Biochanina A = Daidzein > Formononetina⁶⁵.

El efecto antioxidante de las isoflavonas se manifiesta en todos los tejidos, ya que los radicales libres son un subproducto producido durante la utilización del oxígeno por parte de la célula, pero en este caso nos interesa resaltar esta acción en relación con la LDL. La oxidación de esta lipoproteína es la

⁵⁷ Stechell K. Absorption and Metabolism of Soy Isoflavones from Food to Dietary Supplements and Adults to Infants. J. of Nutrition. 2000; 130: 654S-655S.

⁵⁸ Andlauer, W. et al. Absorption and metabolism of genistein in isolated rat small intestine. J. of Nutr. 2000; 130: 843-846.

⁵⁹ Watanabe, S., Yamaguchi, M. Soube, T. Miura, T. Arai, Y. Wahala, K. Adlercreutz, H. et. al. Pharmacokinetics of Soybean Isoflavones in Plasma, Urine and Feces of Men after Ingestion of 60 g Baked Soybean Powder (Kinako). J. of Nutr. 1998; 128:1710-1715.

⁶⁰ Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. Circulation 1993;88:2771-9.

⁶¹ Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med 1984;13:141-54.

⁶² Eden JA, Knight DC, Mackey R. Hormonal effects of isoflavones. Presented at the 8th International Congress on the menopause. Sidney. Section D: Abstr 320. 1996.

⁶³ Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Metanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995; 333: 276-82.

⁶⁴ Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. Annu Rev Nutr. 1997;17:353-81.

⁶⁵ Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga J, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. antioxidant activity of Phytoestrogenic isoflavonas. 1997; 26: 63-70.

fase previa a su fagocitosis por parte de los macrófagos, que se transforman por esta acción en células espumosas. Estas células espumosas son la primera etapa en la formación de la placa de ateroma en el endotelio arterial. Las isoflavonas han probado una intensa actividad antioxidante de las moléculas de LDL, especialmente la genisteína, la daidzeína y el equol. En concreto, esto genera que las isoflavonas prevengan el proceso de aterogénesis al margen de sus efectos sobre los lípidos plasmáticos^{66 67}. Sobre estos resultados fue que la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration o FDA) aprobó en 1999 un health claim (declaración de una propiedad nutricional saludable) el uso de la proteína de soja, junto con una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, para la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)⁶⁸. Asimismo el ATP III (Panel Adult Treatment III) debido a las modificaciones que las isoflavonas logran en el perfil lipídico y a su actividad antioxidante, las incluye en sus normas dietoterápicas para el tratamiento de las dislipidemias (op, cit 41, pág. 10). (Ver fig. 3)

Fig. 3 Normas dietoterápicas ATP III para el control de las dislipidemias.

VCT	Ajustado para lograr o mantener peso deseable
Hidratos de carbono	50% a 60% del VCT
Proteínas	15% del VCT
Grasas	25% a 35% del VCT
Saturadas	Menos del 7% del VCT
Monoinsaturadas	hasta 20% del VCT
Poliinsaturadas	hasta 10% del VCT
Ácidos grasos trans	menos del 1% del VCT
Colesterol	menos de 200 mg por día
Polinsaturados/Saturados	1 a 2
Vitaminas	Ac. Fólico: 1 mg/día /Vit. C: 150 mg/día/Vit. E: 400 mg/día
Fibra soluble	10 g a 25 g/día
Isoflavonas	40 mg a 50 mg/día
W6/W3 Ideal	5 a 1
Fitoesteroles	2 g/ día

Fuente: NCEP. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III Guidelines. 2001.

⁶⁶ Hwang J, Sevanian A, Hodis HN, Ursini F. Synergistic inhibition of LDL oxidation by phytoestrogens and ascorbic acid. 2000; 29: 79-89.

⁶⁷ Raines EW, Ross R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. 1995; 125 (3): 624S-30S.

⁶⁸ Food Labeling: Health Claims; Soy Protein and Coronary Heart Disease. In: Federal Register: 1999; 64; 699-733.

Efectos sobre la osteoporosis

La similitud estructural de las isoflavonas con los estrógenos fue sospechada durante mucho tiempo como una explicación al efecto observado de menor incidencia de lesiones óseas atribuibles a la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas en Oriente, sin embargo, el primer trabajo completo publicado sobre uno de los procesos existentes en dicho grupo lo dirigió (Potter, SM. et al) en 1998 y detalló los efectos de la soja en la reabsorción ósea. Este estudio incluyó a 66 mujeres postmenopáusicas las cuales dividió en 2 grupos, al primer grupo se le administró 90 mg/día de isoflavonas y al segundo grupo se le administró placebo. La duración del tratamiento para ambos grupos fue de 24 semanas y los resultados arrojaron un incremento del 2.2% en la densidad mineral ósea lumbar del grupo que consumió 90 mg/día de isoflavonas ($p < 0.05$ vs placebo), pero no se registraron cambios en la densidad mineral ósea del fémur⁶⁹.

Poco después se conocieron otros trabajos en el mismo sentido como el de (Alekel et al) en el año 2000, en el cual se utilizaron preparados con proteína de soja y 80 mg/día de isoflavonas en 69 mujeres tanto pre- como post-menopáusicas durante 24 semanas, encontrando que no hubo cambios significativos en la densidad mineral ósea (DMO) y en el contenido mineral óseo (CMO) lumbar en el grupo que consumió 80 mg/día de isoflavona, pero si hubo una pérdida significativa de DMO y CMO de ($p = 0.01$) en el grupo al que se le administro placebo⁷⁰.

Clifton-Bligh administró isoflavonas 25 mg/día, 57 mg/día y 85 mg/día a 3 grupos de mujeres sintomáticas sobre un total de 46 pacientes que abarcó el estudio por un periodo de 24 semanas, los resultados obtenidos fueron un incremento en la DMO en radio proximal a partir del grupo con 57 mg/día ($p < 0.02$)⁷¹.

En coincidencia con un estudio doble ciego realizado por Morabito et al 2002, en el cual incluyó a 90 mujeres postmenopáusicas subdividiéndolas en 2 grupos, a un grupo se le administró genisteína 54 mg/día y al otro TRH, durante 12 meses. Los resultados fueron un incremento del 3% en la DMO lumbar y un 3.6% en la DMO en fémur ($p < 0.001$) del grupo que consumió 54mg/día de genisteína y un incremento de la DMO de 2.4% en fémur y 3.8% lumbar en el grupo al que se le administró TRH⁷².

Más recientemente Lydekin-Olsen utilizó en un estudio leche de soja, donde administró 85 mg/día de isoflavonas, el estudio abarco a 89 mujeres postmenopáusicas durante un periodo de tiempo de 12 meses y los resultados del estudio fueron un incremento no significativo del 1.1% y 2.2% de la DMO y CMO lumbar respectivamente en el grupo de 85 mg/día de isoflavona, encontrando que hubo una pérdida del 4.2% en la DMO y de 4.3% en la CMO del grupo placebo⁷³.

La evidencia reunida hasta ahora sugiere un efecto deseable sobre la estructura ósea en mujeres postmenopáusicas a partir de una menor excreción urinaria de calcio, ya sea por la menor presencia de aminoácidos azufrados en la proteína de la soja o por efectos aún no determinados de las isoflavonas. Considerando la importancia que la osteoporosis ha adquirido en Occidente la inclusión de la soja en la alimentación, constituiría una herramienta valiosa en su prevención.

⁶⁹ Potter SM, Baum JA, Teng h, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 1375S-1379S.

⁷⁰ Alekel DL et al. Isoflavone rich soy protein isattenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 844-52.

⁷¹ Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavonas extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259-65.

⁷² Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J bone Miner Res* 2002; 17: 1904-12.

⁷³ Lydeking-Olsen E. et al. Isoflavone rich soymilk prevents bone loss in the lumbar spine of post-menopausal women. A 2 year study. *J. Nutr.* 2002; 132: 591S.

Efectos sobre el climaterio

Messina realizó en 2003 un meta-análisis de varios trabajos sobre la incidencia de diversos síntomas de la menopausia vinculados al consumo de soja y/o a la suplementación con isoflavonas, encontrando que la efectividad de los mismos en la reducción de los síntomas menopáusicos está relacionada con su presencia previa, es decir que en mujeres con sofocoes la inclusión de soja en su dieta contribuía a su disminución⁷⁴.

Un estudio doble ciego controlado con placebo realizado por Albertazzi et al 1998, administró 75 mg/día de isoflavonas o placebo a un grupo de 104 mujeres postmenopáusicas con síntomas vasomotores, la duración del tratamiento fue de 12 semanas, encontrando como resultado en el grupo que consumió 75 mg/día de isoflavonas una reducción del 45% de los sofocoes y una reducción del 30% en el grupo placebo, ($p < 0.001$) entre ambos grupos, además describe como principales efectos secundarios los problemas gastrointestinales, especialmente el estreñimiento (48% de las pacientes)⁷⁵.

Washburn realiza en 1999 un estudio doble ciego con un periodo de duración de 18 semanas y 51 mujeres postmenopáusicas con síntomas. A dos grupos de estas mujeres se les administraron 35 mg/día de isoflavonas de soja en una dosis, o en dos dosis diarias y/o placebo. Los resultados fueron una reducción no significativa del número de sofocoes, pero significativa en la intensidad de los grupos de isoflavonas⁷⁶.

Scambia realizó un estudio randomizado y doble ciego, donde valoró el efecto de 50 mg de isoflavonas de soja en tabletas o placebo en 39 pacientes durante 6 semanas. Obteniendo como resultado una reducción de 45% de sofocoes en el grupo de la soja y 25% en el grupo placebo, ($p < 0.001$) entre ambos grupos⁷⁷.

Asimismo, en otro estudio doble ciego realizado por Upmalis et al. en el cual se administraron también 50 mg de isoflavonas de soja o placebo a 177 mujeres postmenopáusicas sintomáticas, durante un periodo de 12 semanas de tratamiento, se observó una reducción del 28% de los sofocoes en el grupo de soja y una reducción del 19% en el grupo placebo, ($p < 0.07$) entre los grupos⁷⁸.

Respecto a la vía de administración de isoflavonas, Colacurci observó una reducción similar de los síntomas neurovegetativos moderados de la menopausia tanto cuando fueron administradas en forma oral y cuando fueron administradas en forma transdérmica⁷⁹.

Considerando que estos efectos, especialmente si se comparan con las terapias de reemplazo hormonal, podrían significar otros riesgos cardiovasculares, un estudio de Teede mostró que una dieta con proteína de soja e isoflavonas no presentó aumento de activación del sistema homeostático, sin hallar actividad estrogénica sobre la coagulación, fibrinólisis, ni endotelio que puedan significar riesgos para la salud de la mujer post-menopáusica⁸⁰.

Un estudio aleatorizado doble ciego realizado en el año 2002 por Drapier-Faure, donde trabajo con 75 mujeres postmenopáusicas sintomáticas administrándoles 70 mg de isoflavonas en tabletas o placebo

⁷⁴ Messina M, Hughes C. Efficacy of soy foods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food*. 2003; 6(1): 1-11.

⁷⁵ Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998;1: 6-11.

⁷⁶ Washburn S, Burke GL, Morgan T. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 7-12.

⁷⁷ Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.

⁷⁸ Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Cone F, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-42.

⁷⁹ Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Franciscis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. Effects of soy isoflavones on menopausal symptoms. *Minerva Ginecol* 2004; 56(5): 407-12.

⁸⁰ Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, McGrath BP, Malan E, Gan TE, Peverill RE. Dietary soy containing phytoestrogens does not activate the hemostatic system in post-menopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2005; 90(4):1936-41.

durante 16 semanas, concluyó con una reducción de los sofocones del 61% en el grupo de la soja y una reducción del 21% en el grupo placebo, ($p < 0.01$) entre los grupos⁸¹.

De acuerdo a las conclusiones o hallazgos encontrados en los estudios anteriormente descriptos se pueden obtener mejorías sintomáticas en forma de una reducción en el número de sofocones diarios, que oscila entre un 30 y un 60% aproximadamente. Es importante constatar que en casi todos los estudios el grupo control también muestra un alivio de los síntomas, expresión de un claro -y por otra parte conocido- efecto placebo, sin embargo generalmente es de menor cuantía (entre el 20 y el 36%) que la observada en el grupo tratado con isoflavonas.

Para ubicarnos en un panorama actual de cómo opinan y que información manejan los profesionales de la salud, se les realizó una entrevista sobre el uso de isoflavonas en el tratamiento climatérico. Al preguntarles según su punto de vista si creen posible la utilización de isoflavonas a modo de reemplazo del actual tratamiento hormonal, respondieron lo siguiente:

- Dra. Crosa M. Ginecóloga miembro de la A. A. P. E. C (Asociación argentina para el estudio del climaterio): *“En mi caso particularmente yo no reemplazo la TRH por las isoflavonas, porque con la TRH consigo mejorar la sintomatología, mejorar aspectos físicos de la paciente como la piel, la vida sexual de una forma rápida y eficaz, también me permite prevenir la osteoporosis que es muy común en este tipo de pacientes y todo eso me ayuda a mejorar la calidad de vida de la misma. Lo que si te puedo decir es que el paciente con climaterio es como un traje a medida ya que el esquema a utilizar, el tiempo, los controles no son para todos igual, uno va encontrando el esquema a utilizar en cada paciente de acuerdo a los resultados que se van generando en el paciente. Lo único que no hacemos en ningún paciente es extender la TRH por más de 10 años y se la utiliza en un promedio de 5 años”*.
- Dr. Gabelas R. Ginecólogo: *“Particularmente lo veo como un tratamiento paralelo al de la hormonoterapia, nuestro objetivo como médicos es poder mejorar la calidad de vida de las pacientes de una forma satisfactoria y segura, en cuanto a la hormonoterapia, casi el 100% de pacientes a las que se le administra logran obtener un buen resultado y creo en que si es administrada de una forma responsable y controlada es el tratamiento más eficaz hoy por hoy para este síndrome”*.

Analizando estas respuestas y las realizadas en la entrevista (ver anexo), se pudo observar que para los profesionales de la salud, aún hay cierto rechazo y desconfianza en la efectividad y seguridad de este tipo de tratamiento con isoflavonas, esto es a la inversa de lo que les sucede a un gran número de mujeres con respecto a la seguridad del la TRH.

Sin embargo, y a pesar de los beneficios indudables de la TRH, son muy pocas las mujeres que están dispuestas a comenzar un tratamiento hormonal y otro gran número de mujeres lo abandonan al poco tiempo de iniciarlo. Como se menciono anteriormente el abandono de la TRH o la negación a comenzarla se debe a diversos factores: Percepción de la menopausia y sus molestias como un hecho natural, miedo a los posibles efectos secundarios del tratamiento, temor a que el mismo pudiera producir cáncer, costos y controles del tratamiento, accesibilidad a los centros de salud y desde ya pacientes que lo tienen contraindicado.

Es por este motivo que la suplementación con isoflavonas tiene una gran aceptación por parte de las mujeres, ya que consideran a las isoflavonas como un producto natural, accesible y de bajo costo.

⁸¹ Drapier-Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-34.

Algunos suplementos de isoflavonas comercializados por laboratorios que se tienen disponibles en el mercado son:

1. Isoflavona compuesta: Laboratorio Lafarmen, envase por 30 comprimidos, cada comprimido contiene isoflavonas (glycine) 60 mg, hidróxido de magnesio 50 mg, carbonato de calcio 50 mg, sulfato de zinc 5 mg y excipientes. La ingesta recomendada es de 1 comprimido por día. El precio oscila en \$46 el envase. Se comercializa en farmacias y dietéticas.
2. Vitatech isoflavonas + calcio 600: Laboratorios Vitatech, envase por 60 comprimidos, cada comprimido contiene isoflavonas 62,5 mg, calcio 600 mg, vitamina c 6,6 mg, vitamina d 2,5 ug. La ingesta recomendada es de 2 comprimidos al día. El precio oscila en \$55 el envase. Se comercializa en farmacias y dietéticas.
3. Garden house isoflavona + calcio: Laboratorio Garden house, envase por 60 comprimidos, cada comprimido contiene isoflavonas 62,5 mg, calcio 600 mg, vitamina c 6,6 mg, vitamina d 200 UI y excipientes. La ingesta recomendada es de 2 comprimidos al día. El precio oscila en \$58 el envase. Se comercializa en farmacias y dietéticas.

Otra forma de cubrir la dosis terapéutica o el requerimiento diario de isoflavonas para disminuir la sintomatología del climaterio, es a través del consumo de productos naturales (op, cit. 26. pág. 10):

Consumo diario: (40 mg de isoflavonas aprox.)

- Granos de soja 30 gr = ½ taza tamaño té (cocidos).
- Harina de soja 30 gr = 2 cucharadas tamaño sopa.
- Leche de soja 200 cc = 1 vaso mediano.
- Milanesa de soja 150 gr.
- Brotes de soja 100 gr = 2 tazas tamaño té.

Consumo 3 veces por semana:

- Granos de soja 60 gr = 1 taza tamaño té (cocidos).
- Brotes de soja 300 gr = 2 platos hondos.
- Harina de soja 60 gr = ¾ taza tamaño té.
- Leche de soja 400 cc = 2 vasos medianos.
- Tofu 100 gr = 1 porción tamaño cassette.

Esta es una forma de cubrir la dosis terapéutica con productos naturales modificando los hábitos alimentarios de las pacientes y es prácticamente accesible a toda la población que atraviesa por esta etapa.

5- CONCLUSIONES

Este trabajo indica que las opciones no hormonales naturales utilizadas para el tratamiento de la menopausia como los fitoestrógenos isoflavonas demostraron clínicamente tener alguna efectividad para aliviar los diferentes síntomas del climaterio, a su vez demostraron ser beneficiosos al disminuir el riesgo de padecer patologías cardiovasculares a través del aumento de HDL-c, la disminución de las LDL-c, los triglicéridos y la reducción de la progresión de placa aterosclerótica, como también lograr un beneficio a la salud ósea de la mujer, por reducir el riesgo de osteoporosis al disminuir la pérdida de densidad ósea de la columna en las mujeres postmenopáusicas.

En cuanto a mi punto de vista y experiencia en las pasantías hospitalarias comparto la idea que manifestaron los médicos entrevistados en este trabajo de que los pacientes responden de formas diferentes a un mismo tratamiento, por lo cual considero que es responsabilidad del equipo de salud brindarle las diferentes alternativas de tratamiento, los beneficios y efectos secundarios posibles en una primera instancia a las pacientes, para que puedan elegir conjunto con el médico el tratamiento a seguir. Puede que la eficacia de las isoflavonas no sea superior a los medicamentos farmacológicos que hoy se emplean en el tratamiento del climaterio, pero a mi parecer constituyen una alternativa de primera línea para las pacientes que tienen contraindicada la terapia de reemplazo hormonal o que no desean administrarse hormonas.

Es en ese gran grupo de mujeres que no quieren hacer los tratamientos tradicionales de TRH, bien porque les produce temor, porque no los toleran, o porque los tienen contraindicado, que las isoflavonas tienen su campo de acción más claro. En todas ellas las isoflavonas representan una alternativa eficaz (especialmente para los sofocores), y segura, siendo muy bien aceptados por las pacientes, ya que no ven en las isoflavonas un tratamiento farmacológico o riesgoso para su salud.

El tratamiento con isoflavonas también podría ser una buena opción para aquellos clínicos que no disponen de la seguridad, experiencia, medios y controles necesarios para el manejo de la TRH. Ante esta situación, el manejo de las isoflavonas es una alternativa posible, dado que no requieren de experiencia previa, de ningún control específico, ni de contraindicaciones. Cabe recordar que cualquier tratamiento que quiere ser útil debe cumplir con dos cualidades: La eficacia y la tolerancia, ya que el más eficaz de los tratamientos no será útil si no se logra tolerar. Así como en cuanto a la eficacia se podrá decir que la TRH es superior a las isoflavonas, en lo que respecta a la tolerancia ocurre exactamente al revés.

Es por esto que previamente al tratamiento con isoflavonas, o durante él, no es necesario ningún tipo de control en especial. Únicamente se deberá llevar a cabo los controles que se estimen necesarios para la edad o las patologías previas que pudiera tener la paciente.

La experiencia acumulada hasta el momento con las isoflavonas, nos demostró que la respuesta clínica se obtiene alrededor de las 12 semanas de tratamiento (aproximadamente). En caso de que las pacientes no refieran una mejoría se deberá pensar en una dosis insuficiente para esa paciente o en una mala absorción (como se menciono anteriormente, la absorción y activación de las isoflavonas es compleja y en ellas las bacterias intestinales intervienen de una forma decisiva).

Teniendo en cuenta que las isoflavonas han logrado resultados satisfactorios, que no poseen efectos adversos serios durante el tratamiento y que han mejorado la calidad de vida de las mujeres que transitan por esta etapa, podemos concluir en que la indicación de isoflavonas como una alternativa “natural” al tratamiento de reemplazo hormonal convencional es posible.

6- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Abadi,S.: Conocimientos Sobre climaterio .Menopausia y Climaterio. 1999; (1) Pp. 1-2.
http://www.cnm.gov.ar/revista/r5/r5_1
- 2- INDEC. Indicadores demográficos. Esperanza de vida por sexo y jurisdicción 2000/2001.
http://www.indec.mecon.ar/principal.asp?id_tema=163
- 3- Schwartzmann, L. Calidad de vida relacionada con la salud: Aspectos conceptuales. . 2003; 9 (2): 09-21. ISSN 0717-9553.
- 4- Barrett-Connor E. *BMJ*.1998; 317: 457-461.
- 5- Navarro D. *Rev Cubana Endocrinol* 2001; 12 (2): 124-7.
- 6- Keating NL, Cleary PD et al. *Ann Intern Med*.1999; 130: 545-553.
- 7- Coope J, Marsh J. *Maturitas*.1992; 15:151-158.
- 8- Asociación argentina para el estudio del climaterio (AAPEC). Generalidades de la menopausia. Mitos y verdades. 2005; 2; 2-3 http://www.aapec.org/com_generalidades1.htm
- 9- Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. Climaterio y Menopausia. 2º Consenso Cubano Sobre Climaterio y Menopausia 2006, dic. 14-15; Habana, Cuba.
- 10- Novak, E: Ginecología. 12ª. Edición. México: Edit. Interamericana, 1,997. Cap. 29.
- 11- Stivensen, J.: Manifestaciones del climaterio y la menopausia. 27 abril 1999; 3: 1-2.
<http://www.hospitalariodelalosa.com.mx/menopausia.html>.
- 12- Speroff L.: The Menopause: a signal for the future. New York. Raven Dress. 1,994. (6). 1-8.
- 13- Heminki E. Brambilla DJ. Use of estrogens among middle - aged. U.S. Massachusetts women: DICP. 1,991. (1). 418-423.
- 14- Gómez T., G.: Menopausia terapia cíclica Vs. Terapia Continua. 1,999. (2). 1-4.
<http://www.encolombia.com/menolI-vol-II-menopausia-terapia.htm>.
- 15- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007111.htm>
- 16- Basilio F. Buceta A. Indicaciones actuales de la terapia hormonal de reemplazo en el climaterio femenino. *Revista argentina de osteología*. 2004; 3 (3): 16-22.
- 17- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Reggs B et al. Randomized trial of estrogens plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women *AMA* 1998; 280: 605-613.
- 18- Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Non cardiovascular diseases outcomes during 6, 8 years of hormone replacement therapy. Heart and estrogens /progestin replacement study.Follow up (HERS II) *JAMA* 2002; 288:58-66.
- 19- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of estrogens plus progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

- 20- NEW ZEALAND GUIDELINES GROUP. The appropriate Prescribing Hormone Replacement Therapy. 2001: 3; 1-111.
- 21- Chelbowski RT, Susan LH, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et al. Influence of estrogens plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 289 (24): 3243-53.
- 22- Grady D, Gibretsadik T, Kerlekorskik, Ernester V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta- analysis. Obstet Gynecol 1995; 85: 304-313.
- 23- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, and Brunner RL, et al. Effect of estrogens plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289 (20): 2663-72.
- 24- Aycaguer L, Bogdan M, Lorenzo J, Carozzi R, Carvalho C, Castro B, et al. Primer Consenso Multidisciplinario sobre evaluación y tratamiento del climaterio femenino. Montevideo: 1996: 1; 4-15.
- 25- Alvernia S. Gil-Antuñano S. Fitoestrógenos y la salud de la mujer. Menopausia. 2006. (19): 1-2. <http://www.encolombia.com/meno6100-fitoestro.htm>
- 26- Messina, Mark. Atributos nutricionales de la soja. Parte II:Revisión de la soja y de las Isoflavonas.2003; 1: 2-9.
- 27- Lic. Urbietta, L. Isoflavonoides. Julio 2002: 2; 35-40. <http://www.fuedin.com.ar>.
- 28- Duncan, A. Phyto-estrogens. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003; 17 (2): 253. 71.
- 29- Duncan, AM; Phipps, WR. Actualidad en fitoestrógenos. Department of Biology and Nutritional Science. University of Canada. 2000; 29: 125-179.
- 30- Kenneth D.R., Setchell, Cassidy Aedin. Dietary Isoflavones: Biological Effect and Relevance to Human Health. J.Nutr. 1999; 129: 758S-767S.
- 31- Setchell,K.D.R., Phytoestrogens: biochemistry, physiology, and implication for health of soy isoflavones. Am. J. Clin. Nutr.1998; 68: 1333S-1346S.
- 32- Messina, Mark J. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. Am. J. Of Clin. Nutrition, 1999, 70, (3), 439S-450S.
- 33- Rickard and Thompson, L. Phytoestrogens and Lignans: Effects on Reproduction and Chronic Disease.S. Antinutrients and Phytochemicals in Food. Fereidoon Shahidi EDITOR. Memorial University of Newfoundland. American Chemical Society, Washington DC.1997; 9: 351-368.
- 34- Mazur, W., Duke, J., Wahala, K., Rasku, S., and Adlercreutz, H.. Isoflavonoids and lignans in legumes: nutritional and health aspects in humans. Nutritional Biochemistry 1998; 9: 193-200.
- 35- Manzur, W., and Adlercreutz, H. Natural and anthropogenic environmental estrogens: the scientific basis for risk assessment. Naturally occurring estrogens in food. Pure & Appl. Chem., 1998; 70 (9), 1759-1776.
- 36- Cassidy, A., Hanley,B., Lamuela-Raventos R.M. Isoflavones, lignans and stilbenes. Origins, metabolism and potential important to human health. Journal of the Science of food and agriculture. 2000; 80: 1044-1062.
- 37- Geber,M. Le soja, trésor de vie: propriétés nutritionnelles, épidémiologie. 2004; 3: 13-26. <http://museum.agrolis.fr>
- 38- Harlans, J. Cuarto simposio internacional sobre el rol de la soja en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas. California. 2001; 15: 248-313.

- 39- Setchell, K.D.R., Nechemias-Zimmer, L., Cai, J., Heubi, J.E. Exposure of infants to phytoestrogens from soy infants formulas. *Lancet* 1997; 350: 23-27.
- 40- Navarro, M, Montalban, E. Soja: ¿del alimento al medicamento? *Sociedad española. Alimentación y Nutrición Básica y Aplicada* 2000; 3 (3): 116-118.
- 41- Brown BD, Thomas W, Hutchins A, Martini MC, Slavin JL. Types of dietary fat and soy minimally affect hormones and biomarkers associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Nutr Cancer* 2002; 43 (1): 22-30.
- 42- NCEP. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III Guidelines. 2001.
- 43- Imhof M, Schmidt M. Mejora de los síntomas menopáusicos por isoflavonas de la soja. Simposio de soja. 2009, Dic. 9; Milán, Italia.
- 44- Messina M. Las isoflavonas y el alivio de los síntomas vasomotores. Simposio sobre evaluación de la eficacia y seguridad de isoflavonas en las mujeres posmenopáusicas. 2009, Mayo 13-14. Milán, Italia.
- 45- Urdinola J. Productos no hormonales o naturales para el manejo de los síntomas vasomotores de la menopausia. Almuerzo sobre menopausia. 2005, feb. 23. Bogotá, Colombia
- 46- Magaril C. Fitoestrógenos estado actual de sus beneficios. *Revista del hospital J. M. Ramos Mejía.* 2005; 10 (2); 1-10.
- 47- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition 2003. Prevention of Pediatric Overweight and Obesity. *Pediatrics.* 2003; 112(2): 424-30.
- 48- United States Department of Agriculture. Continuing Survey of Food Intakes by Individuals 1998; 6: 32-43.
- 49- USDA Continuing Survey of Food Intakes by Individuals. Available At <http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/Products9496.html#availability> Accessed, 2004: 3; 61-63.
- 50- Ervin RB, Wright JD, Wang Chia-Yih, Kennedy-Stephenson J. Dietary intake of selected minerals for the United States Population: 1999-2000. *Advance Data from Vital and Health Statistic. Food and nutrient from CSFII.* 2004; 9; 341. Available at <http://www.barc.usda.gov/bhnrc/foodsurvey/html>.
- 51- Supplement to the Journal of the American Dietetic Association. Feeding Infants and Toddlers Study. January 2004; 104(1): 52-61.
- 52- Food and Drug Administration. Food Labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. 1999; 64 (206) [21 CFR Part 101].
- 53- Xie B, Gilliland FD, Li Y, Rockett HR. Effects of Ethnicity, Family Income, and Education on Dietary Intake among Adolescents. *Preventive Medicine.* 2003; 36: 30-40.
- 54- Setchell, K.D.R., Phytoestrogens: biochemistry, physiology, and implication for health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 1333S-1346S.
- 55- Stechell, K. and Cassidy, A.. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J. Of Nutrition* 1999; 129: 758-767.
- 56- Murkies, A., Wilcox, G. and Davis, S. Phytoestrogens. *J. of Clin. Endocrinology & Metabolism* 1998; 83 (2), 297-303.
- 57- Stechell K. Absorption and Metabolism of Soy Isoflavones from Food to Dietary Supplements and Adults to Infants. *J. of Nutrition.* 2000; 130: 654S-655S.

- 58- Andlauer, W. et al. Absorption and metabolism of genistein in isolated rat small intestine. *J. of Nutr.* 2000; 130: 843-846.
- 59- Watanabe, S., Yamaguchi, M. Soube, T. Miura, T. Arai, Y. Wahala, K. Adlercreutz, H. et. al. Pharmacokinetics of Soybean Isoflavones in Plasma, Urine and Feces of Men after Ingestion of 60 g Baked Soybean Powder (Kinako). *J. of Nutr.* 1998; 128:1710-1715.
- 60- Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993; 88: 2771-9.
- 61- Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13: 141-54.
- 62- Eden JA, Knight DC, Mackey R. Hormonal effects of isoflavones. Presented at the 8th International Congress on the menopause. Sidney. Section D: Abstr 320. 1996.
- 63- Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Metanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
- 64- Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr.* 1997;17: 353-81.
- 65- Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga J, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. antioxidant activity of Phytoestrogenic isoflavonas. 1997; 26: 63-70.
- 66- Hwang J, Sevanian A, Hodis HN, Ursini F. Synergistic inhibition of LDL oxidation by phytoestrogens and ascorbic acid. 2000; 29: 79-89.
- 67- Raines EW, Ross R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. 1995; 125 (3): 624S-30S.
- 68- Food Labeling: Health Claims; Soy Protein and Coronary Heart Disease. In: Federal Register: 1999; 64; 699-733.
- 69- Potter SM, Baum JA, Teng h, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in post-menopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998; 68: 1375S-1379S.
- 70- Alekel DL et al. Isoflavone rich soy protein isattenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 844-52.
- 71- Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavonas extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259-65.
- 72- Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J bone Miner Res* 2002; 17: 1904-12.
- 73- Lydeking-Olsen E. et al. Isoflavone rich soymilk prevents bone loss in the lumbar spine of post-menopausal women. A 2 year study. *J. Nutr.* 2002; 132: 591S.
- 74- Messina M, Hughes C. Efficacy of soy foods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food.* 2003; 6(1): 1-11.
- 75- Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 1: 6-11.

- 76- Washburn S, Burke GL, Morgan T. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 7-12.
- 77- Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
- 78- Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Cone F, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-42.
- 79- Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Franciscis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. Effects of soy isoflavones on menopausal symptoms. *Minerva Ginecol* 2004; 56(5): 407-12.
- 80- Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, McGrath BP, Malan E, Gan TE, Peverill RE. Dietary soy containing phytoestrogens does not activate the hemostatic system in post-menopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2005; 90(4):1936-41.
- 81- Drapier-Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-34.

7- **“ANEXOS”**

- Entrevistas.
- Tablas de composición química.

7.1- ENTREVISTA (MODELO)

Debido a las características de mi investigación elijo este método para poder profundizar más en los contenidos, ya que se trata de un trabajo que es muy específico y solo puede estar dirigido a un grupo reducido de profesionales.

Según Mayntz el tipo de preguntas a realizar tienen que ser claras y abiertas. Se deberá tener en cuenta también el contexto y las formas en donde se realizara para no influir en las respuestas del entrevistado.

- 1) ¿Ha leído, participado o realizado algún trabajo profesional sobre fitoquímicos como la isoflavonas?

- 2) ¿Algún paciente le ha planteado la posibilidad de tomar o estar tomando algún suplemento con isoflavonas?

- 3) ¿Qué opinión le merece la utilización de compuestos naturales como las isoflavonas en pacientes con climaterio?

- 4) ¿Según su punto de vista, considera posible la utilización de isoflavonas a modo de reemplazo del actual tratamiento hormonal?

ENTREVISTA N° 1

Nombre: Dra. Mónica Crosa.

Profesión: Médica ginecóloga, miembro de la A.AP.E.C. (Asociación argentina para el estudio del climaterio).

- 1) ¿Ha leído, participado o realizado algún trabajo profesional sobre fitoquímicos como la isoflavonas?

Conozco del tema por haber leído investigaciones y por haber asistido a congresos donde se ha tratado el tema, pero no realice ningún trabajo sobre las mismas.

- 2) ¿Algún paciente le ha planteado la posibilidad de tomar o estar tomando algún suplemento con isoflavonas?

Si, algunos pacientes me consultan sobre la toma de suplementos multivitamínicos que contienen isoflavonas y otros ya habían comenzado a tomarlos sin consultar.

- 3) ¿Qué opinión le merece la utilización de compuestos naturales como las isoflavonas en pacientes con climaterio?

Mira en cuanto a lo referente a mi experiencia los pacientes que consumieron estos suplementos han referido una clara mejoría en cuanto a la sintomatología del climaterio como una reducción en el número de bochornos, en las sudoraciones, pero es muy dependiente del paciente ya que no en todos mis pacientes obtuve ese resultado.

- 4) ¿Según su punto de vista, considera posible la utilización de isoflavonas a modo de reemplazo del actual tratamiento hormonal?

En mi caso particularmente yo no reemplazo la TRH por las isoflavonas por que con la TRH consigo mejorar la sintomatología, mejorar aspectos físicos de la paciente como la piel, la vida sexual de una forma rápida y eficaz, también me permite prevenir la osteoporosis que es muy común en este tipo de pacientes y todo eso me ayuda a mejorar la calidad de vida de la misma. Lo que si te puedo decir es que el paciente con climaterio es como un traje a medida ya que el esquema a utilizar, el tiempo, los controles no son para todos igual, uno va encontrando el esquema a utilizar en cada paciente de acuerdo a los resultados que se van generando en el paciente. Lo único que no hacemos en ningún paciente es extender la TRH por más de 10 años y se la utiliza en un promedio de 5 años.

ENTREVISTA N° 2

Nombre: Dr. Gabelas R.

Profesión: Medico gineco-obstetra.

- 1) ¿Ha leído, participado o realizado algún trabajo profesional sobre fitoquímicos como la isoflavonas?

No he realizado trabajos de investigación sobre este tema, pero si he leído algunas investigaciones.

- 2) ¿Algún paciente le ha planteado la posibilidad de tomar o estar tomando algún suplemento con isoflavonas?

Si, en los últimos años se incremento la cantidad de pacientes que plantean estar tomando suplementos de este tipo, ya que por la divulgación de internet, las dietéticas y demás medios los pacientes tienen acceso a este tipo de información y a los suplementos de por sí.

- 3) ¿Qué opinión le merece la utilización de compuestos naturales como las isoflavonas en pacientes con climaterio?

En cuanto a mi experiencia en los consultorios comprobé que han tenido ciertos resultados positivos en el alivio de los síntomas climatéricos, pero es muy dependiente de las pacientes, ya que algunas pacientes que consumieron estos suplementos no obtuvieron un resultado positivo.

- 4) ¿Según su punto de vista, considera posible la utilización de isoflavonas a modo de reemplazo del actual tratamiento hormonal?

Particularmente lo veo como un tratamiento paralelo al de la hormonoterapia, nuestro objetivo como medico es poder mejorar la calidad de vida de las pacientes de una forma satisfactoria y segura, en cuanto a la hormonoterapia, casi el 100% de pacientes a las que se le administra logran obtener un buen resultado y creo en que si es administrada de una forma responsable y controlada es el tratamiento más eficaz hoy por hoy para este síndrome.

ENTREVISTA N° 3

Nombre: Dra. Fitipaldi N.

Profesión: Medica ginecóloga.

- 1) ¿Ha leído, participado o realizado algún trabajo profesional sobre fitoquímicos como la isoflavonas?

Si, asistí a congresos y también he leído trabajos científicos sobre el mismo.

- 2) ¿Algún paciente le ha planteado la posibilidad de tomar o estar tomando algún suplemento con isoflavonas?

Me han planteado tomar estos suplementos y otras pacientes ya se encontraban tomándolos cuando se presentaron a las consultas.

- 3) ¿Qué opinión le merece la utilización de compuestos naturales como las isoflavonas en pacientes con climaterio?

A mi parecer creo que aun falta poder determinar mejor un estándar de tratamiento con este tipo de suplementos, pero en una buena cantidad de pacientes que tenían una sintomatología leve la toma de estos suplementos fueron efectivas pudiendo reducir considerablemente los síntomas vasomotores que se dan en la menopausia.

- 4) ¿Según su punto de vista, considera posible la utilización de isoflavonas a modo de reemplazo del actual tratamiento hormonal?

En determinadas situaciones creo que es posible, como dije antes hay mujeres que con la toma de estos suplementos han mejorado considerablemente su calidad de vida, pero considero que se debe evaluar el caso en particular, ya que hay mujeres que tienen una manifestación de la sintomatología bastante más severa y que a su vez tienen factores de riesgo que deben ser manejados con prioridad y la única forma segura que se tiene hoy para estos casos es el reemplazo hormonal.

Tablas de composición química:

En el siguiente enlace: http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isfl_tbl.pdf