

Los beneficios de las isoflavonas en el climaterio

Revisión bibliográfica

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autora: María de la Sierra Banegas del Prado
Director: Joan Francesc Mir

Marzo-julio 2019



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

Índice

Resumen.....	5
Abstract	6
1. Introducción	7
2. Objetivos	12
3. Metodología.....	13
3.1 Base de datos.....	13
3.2. Palabras y estrategia de búsqueda.....	13
3.3 Criterios de selección de los documentos	13
3.4. Sistema de lectura crítica	14
4. Resultados.....	15
4.1 Estudios seleccionados	16
4.2 Exposición de los resultados en tablas.....	17
4.3 Exposición de los resultados en función de los objetivos	23
5. Discusión.....	25
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	30
6.1 Limitaciones y fortalezas	30
6.2. Nuevas líneas de investigación	30
7. Conclusiones.....	32
8. Bibliografía.....	33

Abreviaturas

CEE: Estrógeno equino conjugado

DM: Diabetes Mellitus

E2V: valerato de estradiol

FSH: Hormona foliculoestimulante

GCS: Escala Climatérica Greene

HTA: Hipertensión arterial

LH: Hormona luteína

MRS: Menopause Ranting Scale.

PSM: Postmenopausia.

SB: Sin Beneficios

SDD: sin dosis definida.

TRH: Terapias de reemplazo hormonal

TT: tratamiento

UOC: Universitat Oberta de Catalunya

+: positivos

Resumen

Los fitoestrógenos son unas sustancias naturales que se encuentra en los alimentos de origen vegetales, especialmente en la familia de las leguminosas. Existe más de 4000 tipos de fitoestrógenos, clasificados en cuatro familias, pero son las isoflavonas las que mayor interés despiertan por la similitud de actuación a los estrógenos femeninos.

Las isoflavonas, dada su analogía estructural con los estrógenos naturales, tienen la capacidad de unirse a los receptores estrogénicos α y β , presentando mayor afinidad por estos últimos, aunque con un efecto potencial mucho menor, lo que le repercutiría positivamente en la salud femenina.

En los últimos años, muchos son los estudios que han asociado las isoflavonas con los beneficios que aportan a la mujer en su periodo climatérico, tanto en la fase perimenopáusica, como en la etapa postmenopáusica, disminuyendo uno de sus síntomas más significativos, las oleadas de calor.

A pesar de efectos favorables que reportan estos estrógenos vegetales, no sustituyen las terapias hormonales de reemplazo de forma satisfactoria, a pesar de que éstas son cada vez más desplazadas dada su asociación al riesgo de padecer efectos secundarios, tal como su posible relación en el cáncer de mama.

Esta revisión busca corroborar la contribución de las isoflavonas en la salud femenina, concretamente en los síntomas del climaterio, además de establecer la dosis adecuada para conseguir dichos los beneficios.

Palabras clave

Revisión, isoflavonas, climaterio, síntomas vasomotores, sofocos y terapia hormonal sustitutiva.

Abstract

Phytoestrogens are natural substances that are found in food of vegetable origin, especially in the family of legumes. There are more than 4000 types of phytoestrogens, classified into four families, but it is the isoflavones that arouse the greatest interest due to the similarity of action to female oestrogens.

Isoflavones, given their structural similarity to natural estrogens, have the ability to bind to estrogen receptors α and β , presenting greater affinity for the latter, although with a much smaller potential effect, which would have a positive impact on female health.

In recent years, there have been many studies that have associated isoflavones with the benefits they bring to women in their climacteric period, both in the peri-menopausal phase and in the postmenopausal stage, decreasing one of its most significant symptoms. waves of heat.

Despite the favorable effects reported by these plant estrogens, they do not substitute replacement hormone therapies in a satisfactory manner, although these are increasingly displaced due to their association with the risk of suffering side effects, such as their possible relationship in cáncer of breast.

This review seeks to corroborate the contribution of isoflavones in women's health, specifically in climacteric symptoms, in addition to establishing the appropriate dose to achieve said benefits.

Key words

Review, Isoflavones, climacteric, vasomotor symptoms, hot flashes and hormone replacement therapy.

1. Introducción

La relación nutrición y salud es un hecho más que probado y cada día se suman más evidencias. Hoy en día, podemos proponer pautas dietéticas adaptadas a situación fisiológica o patológica con el fin de establecer un abordaje nutricional para prevenir enfermedades. Estos planes alimenticios se pueden establecer en función de la etapa fisiológica en la que se encuentre el ser humano ⁽¹⁾.

En este sentido, podemos decir que la mujer experimenta grandes cambios fisiológicos a lo largo de su vida, que afecta a todo su organismo, pero en especial al aparato reproductor.

Cronológicamente se establecen las siguientes etapas: pubertad, embarazo y lactancia (si procede) y climaterio⁽²⁾. Todas ellas, se basan en el ciclo sexual femenino, el cual consiste en cambios morfológicos y funcionales del útero y ovario, que suceden periódicamente cada 28 días aproximadamente. Estos ciclos están regidos por hormonas como LH (hormona luteína), FSH (hormona foliculoestimulante), estrógenos y progesterona, las cuales se regulan por el eje neuroendocrino (hipotálamo e hipófisis), las gónadas femeninas (ovarios) y el aparato genital ^{(2) (3)}.

El **climaterio**, suele aparecer entre los 45-50 años de edad aproximadamente, marca el fin de la vida reproductiva de la mujer. Es una etapa natural que se inicia antes de tener lugar la menopausia y se extiende hasta unos años posteriores a ésta.

Las fases del climaterio son ⁽⁴⁾:

- Pre-menopausia: periodo que precede a los cambios observables como consecuencia de una alteración de la función ovárica.
- Peri-menopausia: periodo que transcurre desde las primeras irregularidades hasta el año siguientes a la menopausia (última menstruación).
- Postmenopausia: periodo posterior a la menopausia.

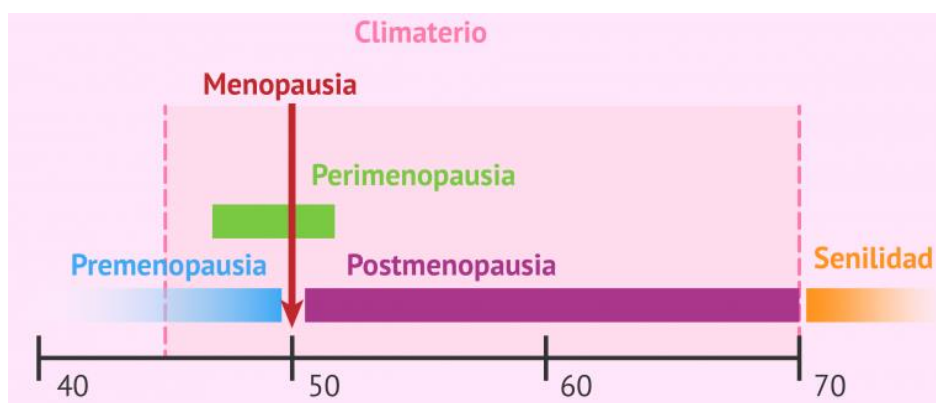


Figura 1: Fases del climaterio ⁽⁵⁾

En este periodo, el aparato genital sufre una lenta involución, se produce una hipofunción ovárica, así como, una disminución de estrógenos y progesterona, que se asocian a cambios fisiológicos, mayor predisposición a diabetes, osteoporosis, problemas cardiovasculares⁽⁶⁾ y trastornos como insomnio leve o severo que afecta al 25%-15% de las mujeres respectivamente, y síntomas vasomotores, que afecta entre el 40% y 80% de las mujeres ⁽⁷⁾.

Los síntomas vasomotores se deben a los desajustes en el hipotálamo para regular la temperatura y los vasos sanguíneos, de ahí su nombre. Los principales síntomas son sofocos y sudoraciones nocturnas que tienen una duración de 30 segundos y/o hasta 5 minutos, que se manifiesta con una sacudida de calor y sudoración de una intensidad variable y que afecta especialmente al tronco y cabeza, para terminar con escalofríos. Aunque esta sintomatología desaparece progresivamente, se ha demostrado que puede durar el resto de la vida, si no se realiza nada para mediarlo ⁽⁸⁾.

Por ello, en las pacientes que presenta una importante sintomatología, además de ser un riesgo para su calidad de vida, se inician terapias de reemplazo hormonal (TRH) basadas en estrógeno, pues dicha intervención mejora significativamente los síntomas climatéricos ⁽⁹⁾. No obstante, en la práctica clínica, estos tratamientos a largo plazo se han asociado con un aumento de efectos adversos, tales como el cáncer de mama ⁽¹⁰⁾ motivo por el cual, algunos profesionales abogan por otros tratamientos ⁽¹¹⁾.

Por ello, se han buscado terapias complementarias, basándose en los estudios epidemiológicos que comparaba la dieta occidental con la dieta de países asiáticos, fundamentalmente Japón, donde se demuestra que el consumo de fitoestrógenos, (isoflavonas, principalmente procedentes de la soja), son significativamente superior en dichos países asiáticos (40-50 mg/día isoflavonas y en Japón 200mg/día) frente a la insuficiencia de consumo en occidente (5 mg/día de isoflavonas) ⁽¹²⁾. Aunque, se debe tener presente que la cantidad de dicho fitoestrógeno contenido en un grano de soja, puede variar en función de la región donde se cultive, la característica genética de la semilla, las técnicas de cultivo, entre otras variables ⁽¹³⁾. Estos estudios desvelan, a su vez, que las mujeres orientales, presentan menos trastornos característicos del climaterio, enfermedades metabólicas, así como cánceres hormono-dependientes, ⁽¹⁴⁾ no obstante el factor genético puede jugar un papel importante ⁽¹⁵⁾.

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos naturales que forman parte de un gran número de alimentos de origen vegetal, entre las que se encuentra la familia de las

leguminosas, esencialmente en las semillas de soja; las familias de las solanáceas, gramíneas y rosáceas⁽¹⁶⁾. Existen más de 4000 fitoestrógenos, los cuales se clasifican en cuatro familias:

Tabla 1: Clasificación de las principales fitoestrógenos

1. Isoflavonas.
 - a. Genisteína.
 - b. Daidzeína
 - c. Gliciteína
2. Lignanos
 - a. Enterodiol
 - b. Enterolactona
3. Cumestanos
 - a. Coumestrol
 - b. Metoxicumestrol
4. Lactonas del ácido resocílico.

Dentro de los fitoestrógenos debemos destacar las isoflavonas; cuya estructura es básicamente un núcleo de flavona, combinado por dos anillos de benceno (A y B) unidos por un pirano heterocíclico ⁽¹⁷⁾ (Figura 2).

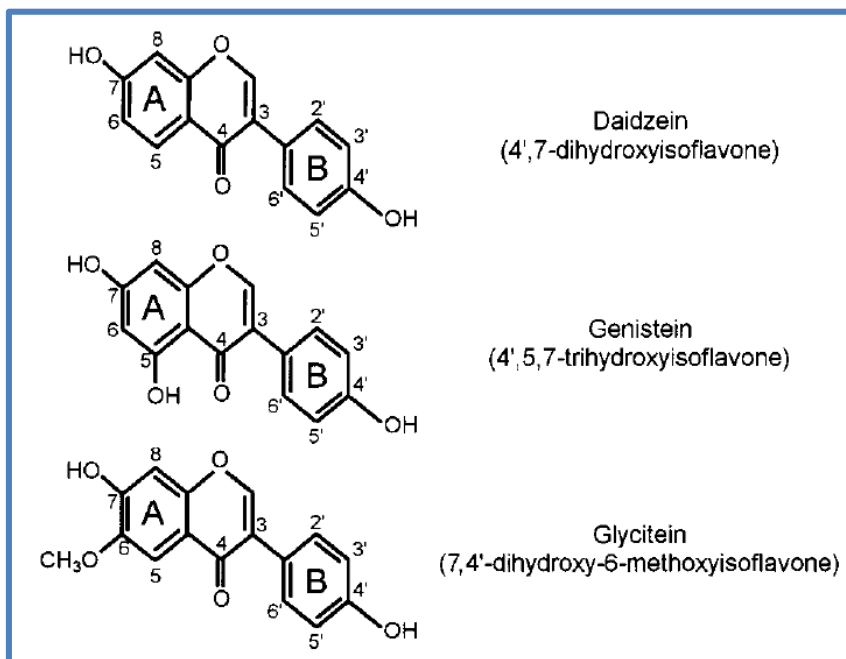


Figura 2: Estructura de las principales isoflavonas ⁽¹⁸⁾

La genisteína, daidzeína y gliciteína como muestra la *figura 2* son las principales isoflavonas agliconas presentes en la naturaleza, aunque existe una gran variedad de isoflavonas como se observa en la *figura 3*.⁽¹⁹⁾

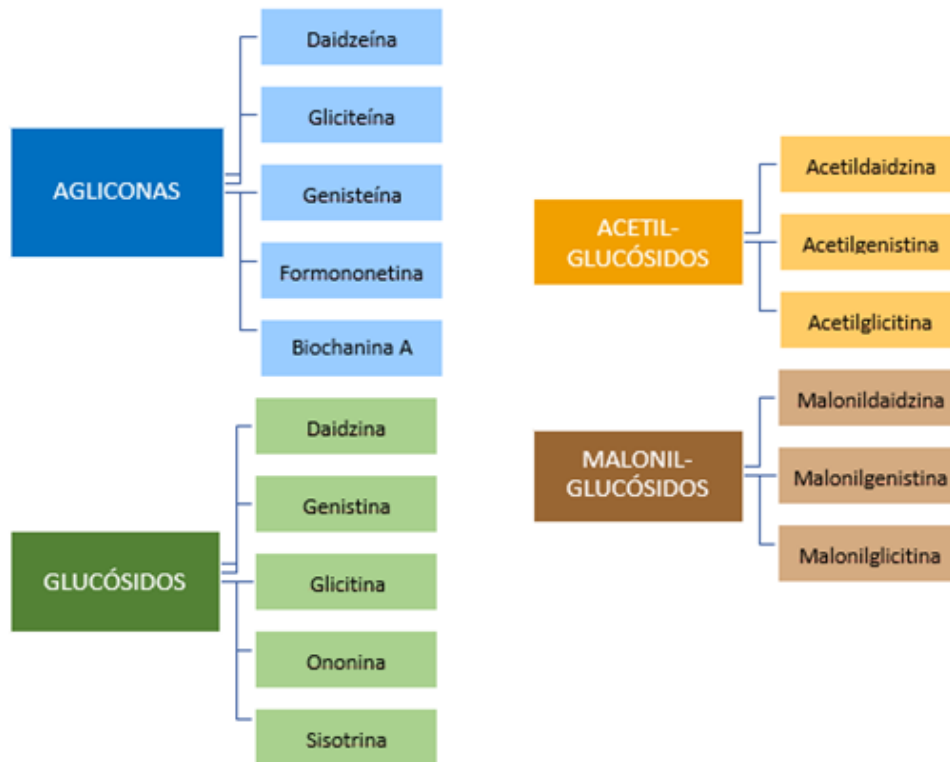


Figura 3: Clasificación de las principales isoflavonas⁽¹⁹⁾

Los fitoestrógenos, una vez deglutidos sufren una transformación metabólica y enzimática como consecuencia de su paso por el aparato digestivo (tubo digestivo e hígado),⁽²⁰⁾ cuyos metabolitos resultantes adquieren una similitud estructural con los estrógenos humanos⁽²¹⁾.

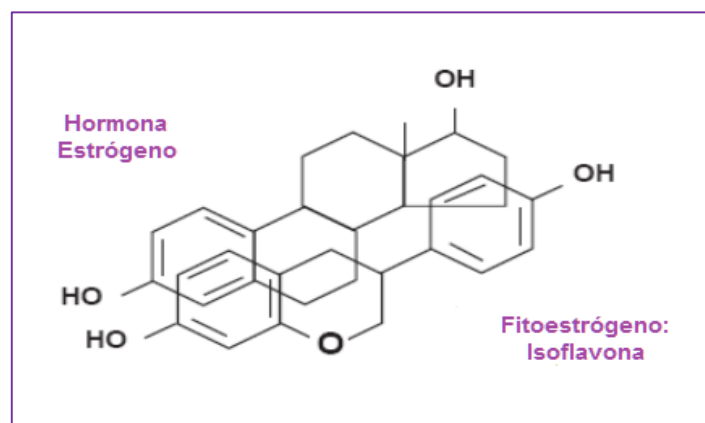


Figura 4: Analogía entre estrógenos humanos y la isoflavona⁽²²⁾

Esta similitud estructural les capacita para unirse tanto a los receptores alfa como beta de los estrógenos humanos, si bien las isoflavonas han demostrado tener una mayor afinidad, casi 30 veces superior, por los receptores tipo beta ⁽²³⁾.

Tabla 2: Localización de los receptores estrogénicos alfa y beta ⁽²⁴⁾

Receptor alfa	Receptor beta
Sistema nerviosos central	Sistema nervioso central
Endometrio	Hueso
Mama	Pared vascular
Hígado	Tracto urogenital

Además de su capacidad para unirse a receptores estrogénicos, los fitoestrógenos presentan otros mecanismos de acción entre los que se encuentran, su capacidad antioxidante por su acción de captar radicales libres y su labor en la inhibición de determinadas enzimas que participan en la replicación celular ⁽²²⁾.

Dada la asociación que guarda el consumo de fitoestrógenos con los efectos biológicos en el organismo humano, especialmente aquellos de carácter hormonal, es fundamental realizar una búsqueda bibliográfica para concretar qué beneficios aporta sobre las mujeres un consumo regular de fitoestrógenos, para ello, nos centraremos en la contribución que tiene las isoflavonas en los síntomas climatéricos.

2. Objetivos

El presente proyecto tiene como objetivo principal realizar una revisión bibliográfica para presentar una visión general y objetiva, de los efectos potenciales que tienen los fitoestrógenos de la dieta, en concreto las isoflavonas sobre la salud de una mujer en el climaterio.

Objetivos específicos:

- Especificar los beneficios que aportan las isoflavonas en el climaterio de la mujer, en especial ante los “sofocos”
- Determinar los tipos y cantidad de isoflavonas que presentan mayor implicación en los beneficios femeninos.

Preguntas investigables

¿El consumo de isoflavonas por parte de una mujer adulta, que consume habitualmente isoflavonas, le aporta algún beneficio en su ciclo sexual, frente a las que no las consumen?

¿Qué tipo y cantidad de isoflavonas previenen mejor de los sofocos u otros síntomas del climaterio, en mujeres que tomas dichos fitoestrógenos, frente aquellos que no lo hacen?

3. Metodología

Este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre los beneficios que aportan las isoflavonas en las mujeres, específicamente en el periodo del climaterio.

3.1 Bases de datos

Para la realización de dicha búsqueda bibliográfica, se han utilizado diferentes bases de datos, en este orden:

- Pubmed
- Dialnet
- Scielo

Así como, se ha complementado la búsqueda de información en la página web:

- Página especializada en plantas medicinales y sus aplicaciones terapéuticas:
<https://www.fitoterapia.net>

3.2 Palabras y estrategias de búsqueda

a) Palabras de búsqueda

Para las bases de datos en castellano se han utilizado las siguientes palabras: “fitoestrógenos”, “isoflavona”, “isoflavonas”, “climaterio”, “sofocos”, “mujeres”, “síntomas vasomotores”, “sudores nocturnos” y “sequedad vaginal”.

Así mismo, en las bases de datos en inglés se usaron los términos: "Phytoestrogens", "isoflavone", "isoflavones", "climacteric", "hot flashes", "women", "vasomotor symptoms", "night sweat" and "vaginal dryness"

b) Estrategia de búsqueda

Para llevar a cabo la búsqueda bibliográfica se utilizaron los recursos electrónicos de la biblioteca de la Universitat Oberta de Catalunya (UOC); comenzando por el buscador Pubmed, seguido de Dialnet, por último, Scialo; se realizó esta estrategia para ir aumentando progresivamente el volumen de artículos a revisar, y así facilitar la inclusión y exclusión de los artículos.

Para completar la búsqueda, se continuo a través del buscador Google y Google Scholar, para acceder a la página web mencionada anteriormente, además, de complementar la información, respectivamente.

Los descriptores utilizados, fueron las palabras de búsqueda que se anotaron anteriormente, comenzando siempre por una búsqueda con la palabra isoflavona o isoflavonas, y posteriormente se fue combinando con el resto de las palabras, en función de los objetivos a encontrar. Las posibles combinaciones de los descriptores se muestran en la siguiente figura.

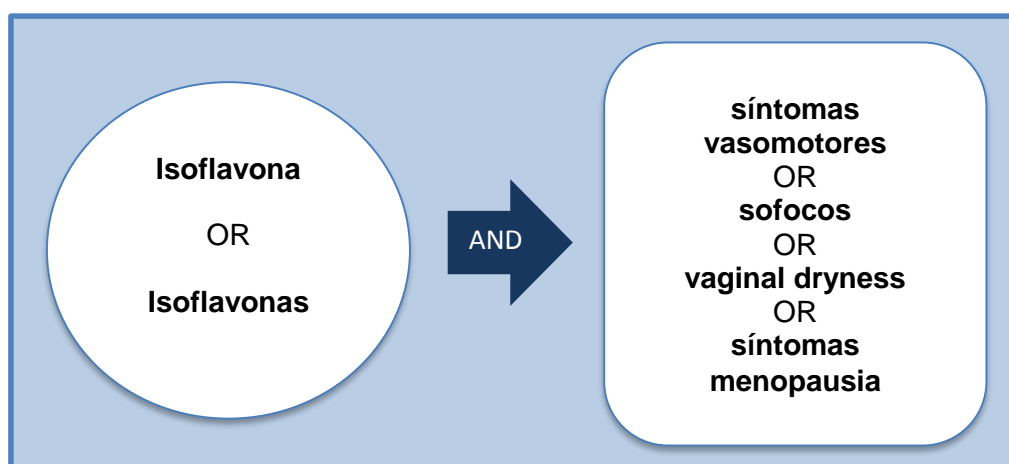


Figura 5: Descriptores de búsqueda en castellano.

Como ejemplo de la búsqueda realizada, se especifica la llevada a cabo en el buscador *Pubmed*, por su sencillez de aplicación y reproducción:

En el buscador se introdujo los siguientes descriptores y su conector: "isoflavone OR isoflavones AND vasomotor syptoms", cuyos filtros fueron:

- Estudios clínicos
- Fecha de publicación de los últimos 10 años
- Textos completos
- Especie humana
- Textos en inglés o castellano

Dicha búsqueda, dio lugar a 15 resultados, de los cuales solo se seleccionaron 7 documentos.

3.3 Criterios de selección de los documentos

Para el desarrollo de esta revisión, se **incluyeron** aquellos artículos que relacionaban la mujer con las isoflavonas, o bien sus tipos, especialmente genisteína o daidzeína.

Del mismo modo, se incluyen aquellos, que además de la relación isoflavona-mujer, establecieron una relación directa con los síntomas del climaterio, en especial los sofocos, además de la sudoración nocturna o sequedad vaginal.

Se **excluyeron** aquellos artículos que no estaban disponibles a texto completo, cuyos idiomas no eran castellano o inglés, además de la fecha de publicación anterior al límite marcado.

A su vez, se excluyeron los documentos que no guardaban relación directa del fitoestrógeno en cuestión y la población femenina adulta, además de aquellos, que se centraban en otros beneficios, como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, tumores u otras patologías.

Del mismo modo, se descartaron los documentos que abordaban la biodisponibilidad de los fitoestrógenos naturales o comerciales.

Se sesgaron todas las revisiones sistemáticas/meta-análisis y los estudios que se realizaron con animales o sexo masculino, así como, aquellos que no tenían resultados concluyentes o bien, no presentaban los criterios de inclusión.

3.4. Sistema de lectura crítica

- a. Se realizaron las búsquedas en las bases de datos referenciadas anteriormente, se confeccionó un Excel para la gestión de los hallazgos, para que simultáneamente se fueran eliminando los documentos duplicados manualmente.
- b. Tras leer el título de los documentos y el “abstract”, se fueron preseleccionando los documentos en base a los criterios de inclusión y exclusión.
- c. A medida que se iban leyendo los documentos, se subrayaban los objetivos que trataba cada uno de ellos, para finalmente seleccionar los artículos y descartar aquellos que no cumplían los criterios de inclusión o bien cumplía los de exclusión.
- d. Con los artículos seleccionados, se confeccionaron tablas de los resultados obtenidos, para finalizar, se hizo un resumen de los resultados obtenidos.
- e. Además, se realizó una tabla a modo de ejemplo, de aquellos estudios descartados, incluyendo el motivo de dicha expulsión.

4. Resultados

4.1. Estudios seleccionados

Los documentos encontrados fueron 66; de los cuales 49 artículos eran de Pudmed, 5 de Dialnet y 12 de Scielo. Se eliminaron de forma manual 14 documentos por duplicado, quedando 52 documentos, de los cuales se eliminaron 19 dado que no mostraban los criterios de inclusión, pues eran meta-análisis, revisiones, o no presentaban resultados concluyentes o bien no se pudo acceder al texto completo. Por otro lado, se descartaron 12 por cumplir los criterios de exclusión:

- Modelos con animales: 2
- Relación con terapias hormonales de reemplazo: 2
- Sexo masculino: 2
- Asociación con otros beneficios: 5
- Relación con la biodisponibilidad de la soja. 1

Finalmente, 21 fueron los artículos seleccionados; los cuales 20 eran estudios clínicos y sólo un, era una tesis.

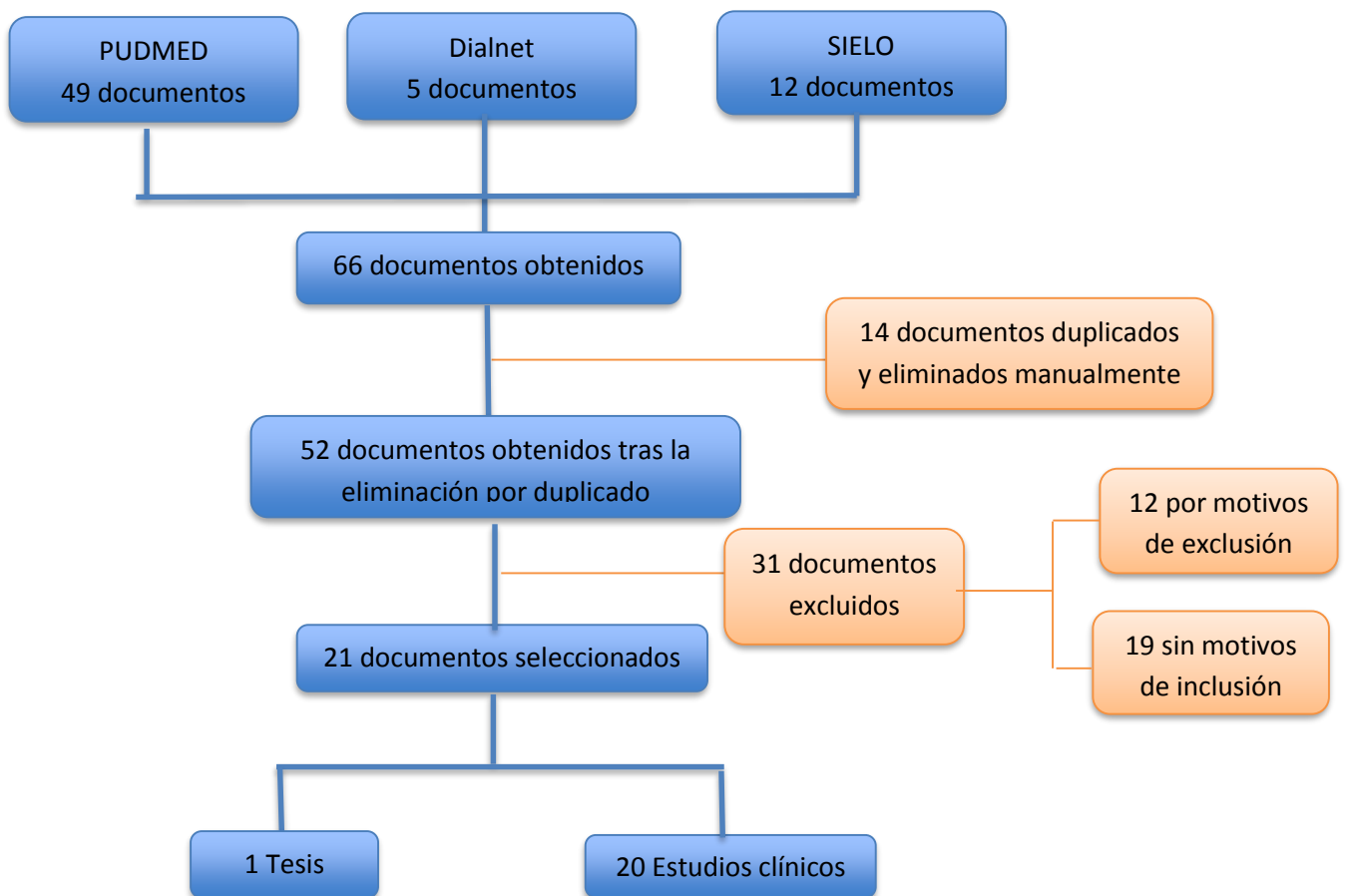


Figura 6: Diagrama de flujo de la selección de los resultados

4.2 Exposición de los resultados en tablas

Tabla 3: Relación de los documentos seleccionados.

Nº	Estudio	Intervención		Población		Resultados	
		Autor/es y año	Descripción	Seguimiento	n	Descripción	Climaterio
1	Escribano J.J. 2010 (25)	Tesis. Administrar 40-80mg de isoflavonas. Realizando controles periódicos.	12 semanas	348	Mujeres PSM. Entre 45-80años	<p>↓64.4% síntomas climatéricos; especialmente los sofocos >70%, aunque se estima que entre 20-30% de la población no responde al TT.</p> <p>Mejora el descanso nocturno.</p>	Isoflavona 40-80mg; pudiendo incrementarse esta dosis.
2	Chabla Mora R.E. et al. 2016 (26)	Estudio prospectivo, para observar los efectos positivos en los síntomas climatéricos tras la suplementación de 50mg/día de isoflavonas. Con controles de la MRS a los 45-90días	3 meses	66	Mujeres PSM. Entre 45-65años. Sin TT con THR ni enfermedades crónicas (HTA o DM)	<p>Disminuyeron significativamente 23±8.7 en la MRS de los datos totales (somáticos, psicológicos y urogenital) Todos los sub-apartados descendieron:</p> <p><u>Somáticos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sofocos - Sudores nocturnos - Problemas de sueño <p><u>Urogenital:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - problemas sexuales - sequedad vaginal 	50mg/día de isoflavonas
3	Lambert M.N.T. et al. 2017. (27)	Ensayo paralelo, doble ciego y aleatorizado de control. Tratamiento 2 veces/día de un extracto con 34mg de isoflavona	12 semanas	62	Mujeres perimenopáusicas. Entre 40-65años con más de 5sofocos/día	<p>↓significativa de la frecuencia, intensidad y gravedad de los sofocos desde el inicio y durante los 3 meses en comparación con el placebo. Las dosis moderadas de isoflavona reducen los síntomas en comparación placebo</p>	68 mg de isoflavonas

Nº	Estudio	Intervención		Población		Resultados	
		Descripción	Seguimiento	n	Descripción	Climaterio	Fitoestrogeno/dosis/día
4	Palacios S. et al. 2017. (28)	Estudio aleatorio prospectivo Administrar 2 tabletas día de 54.4mg de isoflavona.	16 semanas	30	Mujeres PSM sanas. Entre 45-65 años	↓ significativa de los sofocos graves, pero no de los moderados.	108.8mg de isoflavona.
5	Bitto A. et al. 2017. (29)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Control placebo 54mg de genisteína	1 año	60	Mujeres PSM con síndrome metabólico.	↓ en el <u>número</u> de sofocos	54mg de genisteína
6	Malik S. et al. 2016. (30)	Estudio aleatorizado, simple ciego con placebo. Suplementación con: E2V, CEE ó isoflavonas	24 semanas	200	Mujeres PSM de la india.	El grupo de las isoflavonas: - Redujeron la gravedad y la frecuencia de los sofocos - ↑ la salud vaginal de forma cualitativa.	Isoflavona SDD
7	Hirose A. et al. 2016. (31)	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Administraron de comprimidos de isoflavona con dosis de: - Ultra-bajas 12.5mg - bajas 25mg	8 semanas	87	Mujeres PSM sanas. Entre 40-60 años	En dosis bajas (25 mg / día) alivió significativamente los síntomas de depresión, insomnio y vasomotores. No hubo beneficios en la administración de <u>dosis ultra-bajas</u> . El estudio no evaluó grosor o histología del endotelio.	Isoflavona dosis: - Ultra-bajas 12.5mg - bajas 25mg
8	Crawford S.L. et al. 2013. (32)	Ensayo piloto aleatorio en mujeres con bajo consumo en isoflavonas: Secuencia de la administración: - Placebo 2 primeras semanas - 33-66mg de isoflavona (3 veces semana) 1 semana - 100 mg de isoflavona (2 veces/día) 2 semanas - 200 mg de isoflavona (1 vez/día) 1 semana	6 semanas	128	Mujeres perimenopáusicas (sin menstruación en los últimos 3 meses) Mujeres PSM (≥12 meses de amenorrea) Entre 45-69 años	↓ significativa en la <u>intensidad</u> de los sofocos diurnos/nocturnos en las mujeres que tomaron 100-200mg, también hubo disminución en ambos momentos, en aquellas que tomaron 33-66mg, aunque en menor grado. La <u>frecuencia</u> de los sofocos también fue menor en el grupo que mayor dosis de isoflavona tomaron. Se verificó que es tan importante la dosis total diaria, como la frecuencia diaria.	Isoflavona 100mg/2 veces día o 200mg una vez día.

Nº	Estudio	Intervención		Población		Resultados	
		Descripción	Seguimiento	n	Descripción	Climaterio	Fitoestrogeno/dosis/día
9	Lipovac M. et al. 2012. (33)	Estudio aleatorio simple ciego con placebo. Control placebo Suplementación de 2 cápsulas diarias de 80 mg de isoflavonas de trébol rojo	3 meses	109	Mujeres PSM mayores de 40 años	↓ de la frecuencia e intensidad diaria de sofocos. ↓ de la sudoración nocturna ↓ de los valores evaluados en el índice de Kupperman	Isoflavona de trébol rojo: 160mg
10	Davinelli S. et al. 2017. (34)	Estudio aleatorio controlado con placebo. Control: placebo Administrar una pastilla de 200mg de soja fermentada contenía: - 10 mg de equol (metabolito procedente de las daidzeina) - 25 mg de resveratrol	3 meses	60	Mujeres PSM sanas con sofocos, ansiedad y síntomas depresivos Entre 50-55años	Mejoras en la sequedad vaginal y problemas sexuales	Daidzeína, concretamente 10 mg de equol
11	Quattrocchi T. et al. 2015. (35)	Estudio clínico. Administrar un fito-complejo que contenía 40mg genistéina procedente del trébol rojo	6 meses	151	Mujeres de entre 42-67 años	↓ en un 60% trastornos del climaterio medido por GCS: <u>Somáticos:</u> - Sofocos - Sudores nocturnos - Problemas de sueño <u>Urogenital:</u> - problemas sexuales - sequedad vaginal Mejoras en los síntomas depresivos	Genistéina procedente del trébol rojo. 40mg
12	Liu Z.M. et al. 2014. (36)	Ensayo aleatorio doble ciego controlado con placebo. Control: placebo Suplementar la dieta con: soja completa + 63mg de daidzeina	6 meses	253	Mujeres PSM chinas.	No hubo cambios ni en la sintomatología de la menopausia ni en la frecuencia de los mismos.	Daidzeína 63mg

Nº	Estudio	Intervención		Población		Resultados	
		Autor/es y año	Descripción	Seguimiento	n	Descripción	Climaterio
13	Imhof M. et al. 2018. (37)	Estudio doble ciego controlado con placebo. Control: placebo Administrar 100mg de isoflavona de soja	24 semanas	192	Mujeres caucásicas PSM y peri-menopáusia De 45-<70años	Después de las 12 primeras semanas ↓ de la intensidad y frecuencia de los sofocos diarios en un 43%. ↓ sudoración nocturna ↓ pérdida del apetito sexual	Isoflavona de soja 100mg
14	Aso T. et al. 2012. (38)	Ensayo multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo. Control: placebo Suplementación de 10mg/día equol (metabolito de la daidzeína)	18 semanas	160	Mujeres PSM japonesas	↓ de la frecuencia e intensidad de los sofocos/diarios	Daidzeína: 10mg de equol
15	Mainini G. et al. 2013. (39)	Estudio prospectivo aleatorizado. Suplemento de isoflavonas: - 60,8 mg de trébol rojo + - 19,2 mg de soja.	6 meses	128	Mujeres PSM sanas	↓ significativa en el número e intensidad de los sofocos después del primer mes. ↓ de los valores medidos en el índice de Kupperman después del 3 ^{er} mes	Isoflavona 80mg: - 60,8 mg de trébol rojo - 19,2 mg de soja.
16	Ye YB. et al 2013. (40)	Ensayo aleatorizado controlado con placebo. Control: placebo Suplementar con 84 y 126 mg de isoflavonas de germen de soja	24 semanas	90	Mujeres chinas PSM tempranas Entre 45-60años	↓ de la frecuencia de sofocos y valores en el índice de Kupperman, en la administración de 84mg, así como, con los 126mg	Isoflavona de soja: 84-126mg
17	Jenks BH et al. 2012. (41)	Estudio piloto: ensayo comparativo activo, aleatorizado, doble ciego. Administrar: - 10/20 ó 40 mg de equol - 40mg isoflavona de soja	8 semanas	102	Mujeres PSM Con >5sofocos/día Entre 45-65años	Todos los suplementos tuvieron efectos positivos en la reducción del número y frecuencia de los sofocos. No obstante: - 10 mg de equol es <u>tan eficaz</u> como 40mg de isoflavona de soja para ↓ la frecuencia de los sofocos. - ≥20mg de equol ↓ los sofocos en mayor medida que la soja en mujeres que experimentan ≥8 sofocos/día	Equol: 10mg; 20mg ó 40mg Isoflavona de soja: 40 mg

Nº	Estudio	Intervención		Población		Resultados	
		Autor/es y año	Descripción	Seguimiento	n	Descripción	Climaterio
18	Yang TS. et al. 2012. (42)	Estudio comparativo multicéntrico, abierto, aleatorizado, prospectivo, comparativo. Isoflavona de soja: 35 ó 75 mg	24 semanas	130	Mujeres menopáusicas taiwanesas .	↓ de la frecuencia de los síntomas climatéricos, especialmente los sofocos. Aunque los beneficios se observan en el primer mes, los efectos son más potentes tras 6 meses en ambos grupos.	Isoflavona de soja: - 35mg - 75mg
19	Costa JG. et al. 2017. (43)	Estudio clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego. Combinar: Ejercicio + placebo Ejercicio + 100mg isoflavona	10 semanas	32	Mujeres PSM Entre 45-60 años	Ambos grupos redujeron la sintomatología climatérica. Por lo que la suplementación con isoflavonas no contribuyó a un efecto adicional a la mejora de los resultados.	Isoflavona 100mg
20	Tranche S. et al. 2016. (44)	Ensayo clínico abierto, cruzado, aleatorizado. Suplementación de 0.5l/día con una bebida de soja (ViveSoy®) Contiene: 50mg isoflavona de soja	18 semanas	90	Mujeres PSM y peri-menopáusica ≥45 años	↓ de los síntomas vasomotores (sofocos) ↓ los síntomas urogenitales en un 21% especialmente la sequedad vaginal	Isoflavona de soja 50 mg
21	Husain D. et al. 2015. (45)	Estudio controlado experimental doble ciego. Suplementación de 33 g de soja en forma de galletas (contiene 54 mg de isoflavona) Control placebo	8 semanas	61	Mujeres PSM	↓ en el número e intensidad de los sofocos, además de los valores medidos por el índice de Kupperman	Isoflavona de soja 54 mg

PSM: postmenopausia. **TT:** tratamiento. **MRS:** Menopause Rating Scale. **THR:** Terapia hormonal de reemplazo. **HTA:** hipertensión arterial. **DM:** Diabetes Mellitus, **E2V** valerato de estradiol, **CEE** estrógeno equino conjugado **SDD:** sin dosis definida. **GCS:** Escala Climatérica Greene

Tabla 4: Relación de algunos documentos excluidos o no incluido

Nº	Estudio		Motivo de la exclusión o no inclusión
	Título del documento y año	Autor/es	
1	Efecto disruptor del extracto metanólico de frutos de <i>Prosopis torquata</i> (CAV. EX LAG.) sobre ratas machos Wistar. 2015 (46)	Díaz, Y, et al.	Estudio con animales
2	Relationship between diet and benign prostatic hyperplasia. 2010 (47)	Arias B, Kepa J.	Sexo masculino
3	Activity of isoflavones and berberine on vasomotor symptoms and lipid profile in menopausal women. 2012. (48)	Ciaci A. et al.	No evalúa el efecto exclusivo de las isoflavonas. Resultados no concluyentes
4	Effects of a standardised extract of <i>Trifolium pratense</i> (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review and meta-analysis. 2017. (49)	Myers SP y Vigar V	Revisión
5	Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. 2016. (50)	Franco OH et al.	Revisión y meta-análisis
6	The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. 2017. (51)	Villa P. et al.	Sin relación con el tema a tratar
7	Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. 2015 (52)	Moroni SH et al.	Tratamiento hormonal y no con fitoestrógenos
8	Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. 2015 (53)	Chen MN, Lin CC y Liu CF.	Meta-análisis

4.3 Exposición de los resultados en función de los objetivos

4.3.1 Relación de los fitoestrógenos con los síntomas del climaterio.

Los documentos revisados fueron una tesis doctoral y 20 estudios clínicos, los cuales se basaron en mujeres cuyas edades estaban comprendidas entre los 40-70 años de edad, aunque en su mayoría se centraron entre los 45-65 años. Así mismo, los estudios programaron sus seguimientos en un rango de un mes y medio hasta un año, siendo 3 meses y 6 meses los intervalos más predominantes.

La mayoría de los documentos encontrados, establecieron una relación positiva entre el consumo de los fitoestrógenos y varios de los síntomas más significativos del climaterio, entre los que destacamos.

- Los síntomas vasomotores fueron los que mayores resultados reportaron, ya que el 95% de los estudios revisados relacionaron positivamente el consumo de las isoflavonas con una disminución en la frecuencia diaria ^{(26) (27) (28) (29) (30) (32) (33) (35)} ^{(37) (38) (39) (40) (41) (42) (44) (45)} e intensidad ^{(27) (30) (32) (33) (37) (38) (39) (45)} de los sofocos peri/postmenopáusicos.
- La reducción de los problemas urogenitales estuvo tratada en varios estudios, los cuales se centraron en dos objetivos, por un lado, evaluar la disminución de la sequedad vaginal, y como tal lo atestiguaron 5 estudios ^{(26) (30) (34) (35) (44)}, y, por otro lado, valorar el incremento de la calidad de la vida sexual ^{(26) (37)}, donde sólo fue estimado por dos estudios.
- La sudoración nocturna fue uno de los síntomas donde menos resultados hubo, ya que sólo 4 de los estudios trató esta sintomatología, la cual se afirmó haberse disminuido ^{(26) (33) (35) (37)}.
- De forma puntual, se mencionaron otros efectos positivos, el restablecimiento de los trastornos del sueño ^{(25) (26) (31) (37)}, descenso en la depresión ^{(26) (31) (35)} y de forma cualitativa el resto de los valores estudiados en Índice de Kupperman⁽³³⁾ ^{(39) (40) (45)}.

Indicar que hubo estudios que afirmaron la eficacia de los fitoestrógenos en la prevención del síndrome climatérico, pero no especificaron los síntomas a los que atribuir las mejoras ^{(42) (43)}.

Cabe destacar que, solo dos artículos; el de Lui ZM et al ⁽³⁶⁾ y Costa JG et al ⁽⁴³⁾, no relacionaron el consumo de fitoestrógenos con la mejora en los síntomas menopáusicos. Esta falta de resultados se puede asociar a que el grupo de control en el primer caso (Lui ZM et al ⁽³⁶⁾) fueron mujeres asiáticas cuya dieta ya contiene un aporte suficiente de isoflavonas, y en el segundo (Costa JG et al ⁽⁴³⁾) el periodo de suplementación (dos meses y medio) puede no ser suficiente para ver resultados.

Por último, es destacar la afirmación de, Escribano JJ. ⁽²⁵⁾, el cuál estimó que hasta el 30% aproximadamente de la población femenina no respondía a los tratamientos con fitoestrógenos.

4.3.2. Dosis de isoflavonas implicadas en los beneficios de la mujer

La mayoría de los resultados obtenidos, hablaron de las isoflavonas en general como el fitoestrógenos implicado en los beneficios, no obstante, genisteína y daidzeína, fueron algunos de los tipos de isoflavona que se matizaron en algunos de los estudios, así como el *equol* (metabolito procedente de la digestión de la daidzeína).

Del mismo modo, los estudios en su conjunto no concretaron el origen de la isoflavona; salvo en 7 documentos asociándola a la soja y sólo 3 al trébol rojo.

Así mismo, la dosis a administrar y el tiempo fueron otros de los resultados más heterogéneos, no obstante, si se pudo extraer una breve clasificación de los fitoestrógenos con la dosis, tiempo de administración y efecto en el organismo (*tabla 5*).

Tabla 5: Relación tipos de isoflavonas con la dosis, tiempo y resultado conseguido

FITOESTRÓGENO	DOSIS mg/día	TIEMPO	RESULTADO			
			Sofocos	Problemas urogenitales	Sudoración nocturna	OTROS
Isoflavona sin especificar origen	SDD	6 meses ⁽³⁰⁾	+	+		
	12.5mg	2 meses ⁽³¹⁾	SB			
	25mg	2 meses ⁽³¹⁾	+			+
	40-80mg	3meses ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾	+	+	+	+
		6meses* ⁽³⁹⁾	+			+
		1año ⁽²⁹⁾	+			
	108.8mg	4meses ⁽²⁸⁾	+			
200mg	6 semanas ⁽³²⁾	+				

FITOESTRÓGENO	DOSIS mg/día	TIEMPO	RESULTADO			
			Sofocos	Problemas urogenitales	Sudoración nocturna	OTROS
Isoflavona de soja	40mg	2 meses ⁽⁴¹⁾	+			
	50mg	4.5meses ⁽⁴⁴⁾	+	+		
	54mg	2 meses ⁽⁴⁵⁾	+			+
	35-75mg	6 meses ⁽⁴²⁾	+			
	100mg	6meses ⁽³⁷⁾	+	+	+	
Isoflavona de trébol rojo	160mg	3 meses ⁽³³⁾	+		+	+
Genisteína	54mg	1 año ⁽²⁸⁾	+			
Genisteína de trébol rojo	40mg	6 meses ⁽³⁵⁾	+	+	+	+
Daidzeína	10mg (equol)	3 meses ⁽³⁴⁾		+		
	63mg	6 meses ⁽³⁶⁾	SB			

SDD: sin dosis determinada. **+**: positivos **SB:** Sin Beneficios

* 80mg (60.8mg de trébol rojo+19.2mg de soja)

5. Discusión

El climaterio es una etapa fisiológica transcendental en la vida de las mujeres, dado que un descenso en la síntesis de estrógenos conlleva cambios metabólicos y somáticos que pueden mantenerse de por vida.

Actualmente, existe un interés por establecer tratamientos que mitiguen los síntomas de la menopausia, no obstante; el que hasta la fecha se ha establecido (THR), no convence a los profesionales sanitarios por sus efectos secundarios adversos.

Por ello, las fitoterapias se postulan como un plan alternativo, dado que existe el convencimiento que una dieta rica en fitoestrógenos es el motivo por el cual las mujeres del sureste asiático no presentan una sintomatología climatérica tan marcada como en las mujeres de occidente.

Por consiguiente, el objetivo principal de esta revisión ha sido valorar los beneficios de las isoflavonas en la mujer peri/postmenopáusica. Es importante destacar que todos los estudios se han realizado de forma aleatoria en mujeres sanas cuya franja de edad está entre los 40-65 años, siendo muy poco los estudios que hacen diferenciación entre el periodo peri-menopáusico (*Lamber M.N.T. et al.*²⁷ y *Crawford S.L. et al.*³²) del postmenopáusico (*Tranche S. et al.*⁴⁴). Igualmente, la mayoría de los estudios se han basado en la administración de comprimidos o similares (*Hirose A. et al.*³¹) en vez de alimentos naturales, con el fin de aumentar las evidencias y reducir la complejidad del diseño de los estudios.

A pesar de lo expuesto, existe una gran variabilidad en el planteamiento de los estudios, una heterogeneidad en el origen de los fitoestrógenos, así como, en las dosis administradas y duración de los tratamientos, lo que limita obtener resultados axiomáticos en algunos de los objetivos planteados.

A pesar de ello, se establece la discusión estructurada en función de los síntomas del climaterio a valorar y la dosis correspondiente para este beneficio.

Síntomas vasomotores

Las oleadas de calor son el principal motivo por el que las mujeres buscan un tratamiento para atenuarlas, ya que la mayoría de ellas experimenta sofocos frecuentemente a lo largo del día con intensidad variable y mantenidos durante varios años.

Una vez analizado los documentos, encontramos casi una unanimidad en el beneficio de este síntoma, viendo que el consumo de fitoestrógenos disminuye el número de los sofocos diarios tanto diurnos como nocturnos, así como la intensidad de los mismos.

Se debe matizar, que todos los estudios cuya prescripción es superior a 25mg/día durante un tiempo mínimo de dos meses, presenta una mejoría en la disminución de la frecuencia de los sofocos, a excepción del estudio de *Liu Z.M. et al.*³⁶, cuyo falta de resultado positivo, se deba a las características de la población control (mujeres orientales cuya dieta ya es rica en isoflavonas), del mismo modo, el estudio clínico de *Costa J.G. et al.*⁴³, no refleja una mejoría adicional la suplementación de fitoestrógeno en comparación con otros cambios de hábitos saludables, esta falta validación se puede deber al bajo número de mujeres estudiadas junto a un bajo número de semanas de seguimiento.

Aunque el aporte de 25mg/día es suficiente para observar una disminución de los síntomas vasomotores, es importante destacar que un aumento de la dosis diaria (*Crawford S.L. et al.*³²) y sobretodo mantenida en el tiempo, especialmente a partir de medio años, se puede obtener efectos más potentes (*Yang T.S. et al.*⁴²).

No obstante, es importante valorar que la dosis mayor administrada fue de 200mg/día, aunque no existe una dosis máxima, pues no se ha observado efectos adversos al respecto, si existe una evidencia que un aporte elevado de fitoestrógenos no contribuyen con un efecto adicional, nuevamente ésta puede ser la razón, por la que el estudio de *Liu Z.M. et al.*³⁶ no indica una mejora en la suplementación de daidzeína.

Problemas urogenitales

El descenso de la producción de estrógenos conlleva una serie de cambios fisiopatológicos en el aparato genital y urinario de las mujeres climatéricas, cuya clínica más significativa es la sensación de irritación y/o escozor en los genitales internos, sequedad vaginal que dificultan el acto sexual, además de, síntomas urinarios como cistitis y disuria.

Aunque el número de estudios que valoró la disminución de los síntomas genitales fueron solo 5, éstos datan de los años 2016 y 2017, lo que nos hace pensar que cada vez, se da más relevancia a la investigación para la mejora de la atrofia genital.

Aun así, destacaremos que el consumo de 50mg al día de isoflavona durante 3 meses es suficiente (*Chabla R.E. et al.* ²⁶) para reducir la sequedad vaginal y mejorar la calidad de las relaciones sexuales. La cantidad necesaria para observar estos beneficios a través de equol sería de 10mg diarios durante 3 meses (*Davinelli S. et al.* ³⁴), o bien 40mg diarios de genisteína durante 6 meses (*Quattrocchi T. et al.* ³⁵).

Aunque es una gran averiguación no es suficiente para fijar una prescripción.

Al mismo tiempo, la mejora de los síntomas urológicos disminuyéndolos en un 21%, pero sólo fue observado por *Tranche S. et al.* ⁴⁴, hecho insuficiente para respaldar esta eficacia debida al escaso número de mujeres estudiadas.

Es necesario realizar más estudios al respecto para comprobar la repercusión de los fitoestrógenos en el sistema urogenital.

Sudoración nocturna

La sudoración nocturna está íntimamente unida a los mecanismos fisiológicos que producen los sofocos, no obstante, este síntoma se estudia como un indicio más del climaterio, el cual afecta a un tercio de la población menopáusica.

Los estudios analizados revelan una posible disminución de la sudoración nocturna si la alimentación aporta un mínimo de 40mg de genisteína de trébol rojo durante medio año (si bien a los 3 meses ya se observan atenuación) (*Quattrocchi T. et al.* ³⁵) o bien 50mg de isoflavonas durante 3 meses (*Chabla R.E. et al.* ²⁶).

A pesar de la escasez de estudios que analizan esta sintomatología, es preceptivo destacar, que la mayoría de ellos analizaron aleatoriamente a más de 100 mujeres sanas caucásicas entre 12 y 24 semanas, por consiguiente, la calidad de los análisis nos hace pensar que los fitoestrógenos y en especial la isoflavona contribuiría en paliar este trastorno.

Otros síntomas climatéricos

La investigación de los documentos reveló tres hallazgos interesantes, en primer lugar, que el consumo de fitoestrógenos puede mejorar los trastornos del sueño, no sólo por la disminución de los sofocos o sudoraciones nocturnas, sino también mejora el

insomnio (*Hirose A. et al.*³¹). En segundo lugar, las isoflavona reduce en un 58.91% los síntomas depresivos (*Quattrochi T. et al.*³⁵). Y, en tercer lugar, las isoflavonas demuestran haber disminuido en un 75.4 % (*Lipovac M. et al.*³³) el resto de los síntomas evaluados en el Índice de Kupperman, (irritabilidad y/o nerviosismo, vértigo y/o mareos, cefaleas, fatiga, palpitaciones y artromialgias).

A pesar de la evidencia de estas investigaciones, se debe coger con cautela dada la escasez de los estudios que lo analizan.

Tipos de isoflavonas y dosis recomendada

La soja es la fuente alimentaria más empleada en los estudios clínicos, sin embargo, existen otros alimentos ricos en isoflavonas como el trébol rojo, el cual ha sido utilizado en 3 de los artículos seleccionados. Es de decir, que la cantidad mínima utilizada en uno de los estudios a base de soja para observar cambios en la mujer, es inferior a la cantidad necesitada por parte del trébol rojo, en una relación de 25mg/40mg respectivamente. Esto no quiere decir que la soja sea más potente, pues no se puede contrastar al no existir un estudio con la misma concentración evaluada en ambos fitoestrógenos.

En este sentido, debemos destacar el estudio de *Jenks B.H. et al.*⁴¹, nos indica que el metabolito *equol* es más potente que la soja, dado que con 10mg diarios se obtienen los mismos beneficios que 40mg diarios de isoflavona de soja. Esto podría facilitar la ingesta diaria de fitoestrógenos por parte de las mujeres para obtener los mismos efectos.

Por otro lado, indicar que las nuevas líneas de investigación que se están empleando en los estudios se basan en la utilización de comprimidos en vez de alimentos naturales, lo que facilita la comparación entre ellos, por ejemplo, se puede afirmar que una dosis igual o superior a 25mg de isoflavona es suficiente para mejorar los síntomas vasomotores, mientras si se administra 12.5mg no manifiesta ningún efecto (*Hirose A. et al.*³¹), si se utilizaran alimentos naturales no se sabría con exactitud la concentración ni el tipo de fitoestrógeno que se ha administrado en el organismo.

Por último, matizar que los dos únicos tipos de isoflavonas utilizadas fueron la genisteína y la daidzeína, las cuales manifestaron tener efectos positivos en los síntomas más representativos del climaterio.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

6.1 Limitaciones y fortalezas

Las limitaciones que plantea esta revisión son:

- La carencia de consenso en el tipo y dosis de isoflavonas administrada, lo que puede haber condicionado la interpretación de los resultados.
- El acceso a un número reducido de estudio para el análisis de ciertos síntomas.
- La mayoría de los objetivos evaluados son síntomas, por lo que la interpretación de los mismo puede variar en función de las características de la muestra.

Como fortalezas mencionar:

- La uniformidad en el rango de edad, sintomatología climatérica y estado fisiológico de las mujeres analizadas.
- El periodo de búsqueda establecido muestra una visión actualizada de los hallazgos.
- La falta de contradicciones entre los estudios, favorece para llegar a un consenso en la mayor parte de los objetivos analizados.

6.2 Nuevas líneas de investigación

Una vez realizada esta revisión bibliográfica y ratificada la contribución de las isoflavonas en la mejora del principal síntoma climatérico, los sofocos; y así como, tener indicios que atenúa el resto de los síntomas mencionados en este documento, es de virtud fijar el foco en otros aspectos encontrados en el presente proyecto.

Por ello, y a la luz de los nuevos hallazgos, donde varios estudios relacionan las isoflavonas con la reducción de síntomas depresivos en mujeres climatéricas ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾, y en especial, la investigación llevada a cabo en 2014 por Estrella et al ⁽⁵⁶⁾, la cual reveló que un consumo diario de 100mg de isoflavona, durante 3 meses, producía los mismos efectos que el *Prozac* (10mg/diarios) o el *Zoloft* (50mg/diarios) en mujeres posmenopáusicas con depresión.

Por lo tanto, este indicio se postula de especial interés para abrir nuevas líneas de investigación y averiguar la repercusión de los fitoestrógenos en la salud mental de las mujeres postmenopáusicas.

Dicho esto, se plantea el siguiente estudio.

- Diseño y tipo de estudio: Estudio clínico cruzado doble ciego controlado con placebo.

Se administraría en forma de comprimido una única dosis diaria de 25mg o 50mg de genisteína, según fase del estudio, y como control un placebo.

El seguimiento sería de 7 meses, donde la secuencia que se plantea es de dos meses para cada dosis/placebo, con dos semanas entre las mismas para depurar.

- Población diana: Mujeres postmenopáusicas sanas, con un rango de edad entre los 50-60 años y que presenten síntomas depresivos.

- Sistema de recogida de datos: La recogida de datos se realizará semanalmente durante los meses que se administre las diferentes dosis y el placebo.

Los datos se medirán con las escalas:

- ✓ Escala de Autoevaluación de la Depresión de Zung.
- ✓ Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (GADS)

- Estrategia de análisis de datos: Las variables que se analizarían en este estudio clínico son cualitativas, por lo que se plantean cuatro opciones de respuestas: “muy pocas veces”, “algunas veces”, “muchas veces” o “casi siempre”, donde se le asignaría a cada contestación la puntuación de 1,2,3 y 4 respectivamente.

La recogida de datos se efectuaría semanalmente para poder evaluar la relación de la dosis diaria administrada con los efectos producidos.

Los datos se reflejarían mediante un modelo mixto lineal en cada semana de seguimiento.

7. Conclusiones

Las conclusiones que se pueden extraer de esta revisión bibliográfica sobre *los beneficios de las isoflavonas en el climaterio* son:

1. El consumo de isoflavonas disminuyen potencialmente la frecuencia de los sofocos e intensidad de los mismos, independientemente del número de oleadas de calor que cada mujer experimenta al cabo del día.
2. Para reducir los síntomas vasomotores es necesario un aporte continuado durante 2 meses de una dosis mínima diaria de 25mg de isoflavonas.
3. Un consumo de isoflavonas superior a 100mg diarios, no incrementa ni aportar nuevos beneficios.
4. Todos los tipos de isoflavonas aportan los mismos efectos.
5. El *equol* ha demostrado ser igual de eficaz con una cantidad inferior administrada.
6. El consumo continuado de al menos 50mg/día podría disminuir la sequedad vaginal y disminuir las molestias favorecer las relaciones sexuales.
7. A pesar de existir algunos estudios, no hay evidencias suficientes para afirmar que el suplemento de fitoestrógenos reporte algún beneficio en el aparato urinario.
8. Las isoflavonas podrían favorecer la calidad de vida de las mujeres, al contribuir en el alivio de algunos efectos del climatéricos como la depresión y los trastornos del sueño.

8. Bibliografía

1. Martínez M, Soto A, Bellido D. Recomendaciones nutricionales en las distintas etapas de la vida basadas en la evidencia. *Endocrinol Nutr.* 15 de mayo de 2005;52:25-33.
2. Fitte AL. El ciclo de vida femenino en el saber biomédico: construyendo corporalidades para las mujeres de mediana edad. *Rev Latinoam Estud Sobre Cuerpos Emociones Soc.* 10 de agosto de 2010;2(7):52-64-64.
3. Aguilar Macías AS, Miranda M de los Á, Quintana Díaz A. La mujer, el ciclo menstrual y la actividad física. *Rev Arch Méd Camagüey.* abril de 2017;21(2):294-307.
4. Corrales DYS, Plasencia Á, Alonso DMD. Etapas del climaterio y función endotelial en mujeres de edad mediana. *Rev. Cub. End.* 2015;26(2):138-146
5. Salvador Z. Menopausia en la mujer: cuándo se produce y qué síntomas tiene [Internet]. [citado 17 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/climaterio/>
6. Rietjens IMCM, Louisse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens: Potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* junio de 2017;174(11):1263-80.
7. Luganes M, Valdés S, Pérez J. Climaterio, familia y sexualidad [Internet]. *Rev Cub. Med Gen Integr* 1999;15(2):134-9 [citado 17 de mayo de 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000200005
8. Capote MI, Segredo AM, Gómez O. Climaterio y menopausia. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2011 Dic [citado 2019 mayo 22]; 27(4): 543-557. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000400013&lng=es.
9. Martín-Aragón S, Benedí J. Terapia hormonal de reemplazo. Enfoque en la menopausia. *Farm Prof.* 1 de marzo de 2009;23(2):52-7.
10. Manson JE, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2 de octubre de 2013;310(13):1353-68.
11. Fitoestrógenos y su utilidad para el tratamiento del síndrome climatérico [Internet]. [citado 17 de mayo de 2019]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532001000200009
12. Navarro DA. Fitoestrógenos Y su utilidad para el tratamiento del síndrome climatérico. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2001 Ago [citado 2019 Mayo 22]; 12(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532001000200009&lng=es.
13. Bonilla CA. Isoflavones in gynecology, non conventional therapy. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* septiembre de 2004;55(3):209-17.

14. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc.* noviembre de 2000;75(11):1174-84.
15. Takagi A, Kano M, Kaga C. Possibility of Breast Cancer Prevention: Use of Soy Isoflavones and Fermented Soy Beverage Produced Using Probiotics. *Int J Mol Sci Basel.* 2015;16(5):10907-20.
16. Romero A, Ruz R, González M. Evaluación de siete cultivares de soya (*Glycine max*) en las condiciones edafoclimáticas del municipio Majibacoa, Las Tunas. *Pastos Forrajes.* diciembre de 2013;36(4):459-63.
17. Rodríguez M. "ISOFLAVONAS DE LA SOJA Y HUESO: REVISIÓN SISTEMÁTICA" [TFG] Valladolid: Universidad de Valladolid; 2016. 29p. [Internet]. [citado 5 de abril de 2019]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/20538/1/TFG-M-N705.pdf>
18. Craig WJ. Phytochemicals: guardians of our health. *J Am Diet Assoc.* octubre de 1997;97(10 Suppl 2):S199-204.
19. Alfaro MA, Ferreres MJ. TRABAJO FIN DE GRADO ISOFLAVONAS: MENOPAUSIA Y CÁNCER DE MAMA. [TFG] Madrid: Universidad Complutense; 2018. 18p
20. Setchell KDR, Cassidy A. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J Nutr.* 1 de marzo de 1999;129(3):758S-767S.
21. Mendoza Meza DL. The effects of soybean isoflavones over the bone health of adult and children. *Salud Uninorte.* 1 de enero de 2015;31(1):138-52.
22. Serrano MN. Efectos de los Estrógenos, la Genisteína y la Leptina sobre el Estrés Oxidativo en el Cáncer de Mama. Importancia de la UCP2 [Tesis]Palma: Universitat de les Illes Balears; 2014. 104p
23. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause N Y N.* noviembre de 2015;22(11):1155-72; quiz 1173-4.
24. Drummond AE, Fuller PJ. The importance of ERbeta signalling in the ovary. *J Endocrinol.* abril de 2010;205(1):15-23.
25. Escribano JJ. Evolución de la eficacia de una dosis diaria de 40-80mg de isoflavonas de soja (*Glycine max* L.) en el tratamiento de la sintomatología climática. [Tesis] Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2010. 308p
26. Chabla RE. et al. Efecto positivo de la suplementación con isoflavonas derivadas de la soya sobre síntomas menopáusicos | *Rev Colomb Salud Libre* [Internet]. 2016;11(1):33-9. [citado 5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/rcslibre/article/view/1620/1198>
27. Lambert MNT, Thorup AC, Hansen ESS, Jeppesen PB. Combined Red Clover isoflavones and probiotics potently reduce menopausal vasomotor symptoms. *PloS One.* 2017;12(6):0176590.
28. Palacios S, Lilue M, Mejia A, Menendez C. Omega-3 versus isoflavones in the control of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Dec;33(12):951-957

29. Bitto A, Arcoraci V, Alibrandi A, D'Anna R, Corrado F, Atteritano M, et al. Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: effects of genistein. *Endocrine*. marzo de 2017;55(3):899-906.
30. Malik S, Pannu D, Prateek S, Sinha R, Gaikwad H. Comparison of the symptomatic response in Indian menopausal women with different estrogen preparations for the treatment of menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(6):1325-33.
31. Hirose A, et al. Low-dose isoflavone aglycone alleviates psychological symptoms of menopause in Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Mar;293(3):609-15.
32. Crawford SL, et al. Impact of dose, frequency of administration, and equol production on efficacy of isoflavones for menopausal hot flashes: a pilot randomized trial. *Menopause N Y N*. septiembre de 2013;20(9):936-45.
33. Lipovac M, et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. marzo de 2012;28(3):203-7.
34. Davinelli S, et al. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*. febrero de 2017;96:77-83.
35. Quattrocchi T, et al. Effects of a phyto complex on well-being of climacteric women. *J Obstet Gynaecol Res*. julio de 2015;41(7):1093-8.
36. Liu Z, Ho SC, Woo J, Chen Y, Wong C. Randomized controlled trial of whole soy and isoflavone daidzein on menopausal symptoms in equol-producing Chinese postmenopausal women. *Menopause N Y N*. junio de 2014;21(6):653-60.
37. Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(7):961-70.
38. Aso T, et al. A natural S-equol supplement alleviates hot flushes and other menopausal symptoms in equol nonproducing postmenopausal Japanese women. *J Womens Health* 2002. enero de 2012;21(1):92-100.
39. Mainini G, et al. Nonhormonal management of postmenopausal women: effects of a red clover based isoflavones supplementation on climacteric syndrome and cardiovascular risk serum profile. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(3):337-41.
40. Ye Y, et al. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause N Y N*. julio de 2012;19(7):791-8.
41. Jenks BH, et al. A pilot study on the effects of S-equol compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012 Jun;21(6):674-82.
42. Yang TS, et al. Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;51(2):229-35.

43. Costa JG, et al. Combined exercise training reduces climacteric symptoms without the additive effects of isoflavone supplementation: A clinical, controlled, randomi. *Nutr Health*. 2017 Dec;23(4):271-279.
44. Tranche S, et al. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. junio de 2016;32(6):477-82.
45. Husain D, Khanna K, Puri S, Haghighizadeh M. Supplementation of soy isoflavones improved sex hormones, blood pressure, and postmenopausal symptoms. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(1):42-8.
46. Diaz Y, et al. Efecto disruptor del extracto metanólico de frutos de *Prosopis torquata* (CAV. EX LAG.) sobre ratas machos Wistar. *Rev Mex Cienc Farm*. junio de 2015;46(2):54-60.
47. Arias B, Kepa J. Relationship between diet and benign prostatic hyperplasia. *latreia*. marzo de 2010;23(1):43-8.
48. Cianci A, Cicero AFG, Colacurci N, Matarazzo MG, De Leo V. Activity of isoflavones and berberine on vasomotor symptoms and lipid profile in menopausal women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. septiembre de 2012;28(9):699-702.
49. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 15 de enero de 2017; 24:141-7.
50. Franco OH, et al. Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2554-63.
51. Villa P, et al. The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. *Arch Gynecol Obstet*. octubre de 2017;296(4):791-801.
52. Moroni RM, et al. Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 de marzo de 2015;(3):CD010854.
53. Chen MN1, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015 Apr;18(2):260-9.
54. Atteritano, M., et al., "Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, controlled study". *Osteoporos Int*, 2014. 25(3): pág. 1123-9.
55. Hirose, A., et al., "Low-dose isoflavone aglycone alleviates psychological symptoms of menopause in Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *Arch Gynecol Obstet*, 2015.
56. Estrella, R.E., et al., "Effects of antidepressants and soybean association in depressive menopausal women" (Los efectos de los antidepresivos y su asociación con la soya en mujeres menopáusicas depresivas). *Acta Pol Pharm*, 2014. 71(2): pág. 323-7.

