



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

BENEFICIOS DE LOS FITOESTRÓGENOS EN PACIENTES CON
CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

VELEZ SIGUENZA MARIA FERNANDA
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

BENEFICIOS DE LOS FITOESTRÓGENOS EN PACIENTES CON
CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

VELEZ SIGUENZA MARIA FERNANDA
MÉDICA

MACHALA
2023



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

BENEFICIOS DE LOS FITOESTRÓGENOS EN PACIENTES CON CLIMATERIO Y
MENOPAUSIA

VELEZ SIGUENZA MARIA FERNANDA
MÉDICA

CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC

MACHALA, 23 DE OCTUBRE DE 2023

MACHALA
23 de octubre de 2023

BENEFICIOS DE LOS FITOESTROGENOS EN PACIENTES CON CLIMATERIO - MENOPAUSIA

por María Fernanda Vélez Sigüenza

Fecha de entrega: 11-oct-2023 07:13p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2192964428

Nombre del archivo: TITULACION_TURNITIN.docx (115.68K)

Total de palabras: 4924

Total de caracteres: 28495

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, VELEZ SIGUENZA MARIA FERNANDA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado BENEFICIOS DE LOS FITOESTRÓGENOS EN PACIENTES CON CLIMATERIO Y MENOPAUSIA, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 23 de octubre de 2023



VELEZ SIGUENZA MARIA FERNANDA
0705856052

RESUMEN

El climaterio y la menopausia son etapas inevitables en la vida de toda la población femenina, ligadas a cambios hormonales y reproductivos, que generalmente ocurren entre los 45 y 55 años de edad. Estos periodos fisiológicos pueden verse acompañados de diversa sintomatología, como dificultad para concentrarse, aumento de peso, fatiga, alteraciones del estado del ánimo y trastornos vasomotores, entre otros. Los síndromes vasomotores se han considerado como la señal esencial de la deficiencia de estrógeno perimenopáusico; incluyen sofocos, sudores nocturnos y trastornos del sueño, llegando a ser una de las principales razones por la cual las mujeres cursando su climaterio o menopausia acuden a un consultorio médico. En la actualidad, contamos con más opciones terapéuticas que antes, los fitoestrógenos son un grupo de componentes vegetales, que se obtienen principalmente de las leguminosas y reciben su nombre por la similitud que tiene su actividad con la de los propios estrógenos humanos, mostrando resultados prometedores en la terapéutica de las pacientes climatéricas y menopáusicas. Para este año 2023, se estima que aproximadamente 1.5 millones de mujeres ecuatorianas pertenecerán al grupo de edad de 45 a 55 años, y se encontrarían atravesando la perimenopausia, siendo necesario plantear un enfoque terapéutico para prevenir la sintomatología adversa y dar tratamiento a los síndromes que presenten, con menos efectos secundarios.

Objetivo: Describir los beneficios de los fitoestrógenos en pacientes con climaterio-menopausia, mediante revisión bibliográfica, para su inclusión terapéutica en el manejo de trastornos vasomotores.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos de los 5 últimos años, en las plataformas “PubMed”, “Lancet” y “Scielo” con las palabras claves “Climaterio” “Menopausia” “Fitoestrógenos”

Conclusión: Los fitoestrógenos, principalmente las isoflavonas de la soya y sus derivados, son seguras para la mayoría de las mujeres y su efectividad contra los síntomas vasomotores reveló que muchas pacientes perimenopáusicas, en diversos estudios, reportaron mitigación de los síntomas, así como mejoría en la calidad de vida, siendo casi nula la aparición de efectos secundarios.

Palabras Clave: Climaterio, Menopausia, Fitoestrógenos, Isoflavonas, Soya, Genisteína, Daidzeína, Trastornos Vasomotores.

ABSTRACT

The climacteric and menopause are inevitable stages in the life of the entire female population, linked to hormonal and reproductive changes, which generally occur between 45 and 55 years of age. These physiological periods can be accompanied by various symptoms, such as difficulty concentrating, weight gain, fatigue, mood alterations and vasomotor disorders, among others. Vasomotor syndromes have been considered the essential sign of perimenopausal estrogen deficiency; They include hot flashes, night sweats and sleep disorders, becoming one of the main reasons why women going through their climacteric or menopause go to a doctor's office. Currently, we have more therapeutic options than before, phytoestrogens are a group of plant components, which are obtained mainly from legumes and receive their name from the similarity that their activity has with that of human estrogens themselves, showing promising results. in the therapy of climacteric and menopausal patients. For this year 2023, it is estimated that approximately 1.5 million of Ecuadorian women will belong to the age group of 45 to 55 years, and would be going through perimenopause, making it necessary to propose a therapeutic approach to prevent adverse symptoms and treat the syndromes they present, with fewer side effects.

Objective: To describe the benefits of phytoestrogens in patients with climacteric-menopause, through a bibliographic review, for their therapeutic inclusion in the management of vasomotor disorders.

Materials and methods: A bibliographic review of scientific articles from the last 5 years was carried out on the platforms "PubMed", "Lancet" and "SciELO" with the keywords "Climacteric" "Menopause" "Phytoestrogens"

Conclusion: Phytoestrogens, mainly soy isoflavones and their derivatives, are safe for most women and their effectiveness against vasomotor symptoms revealed that many perimenopausal patients, in various studies, reported mitigation of symptoms, as well as improvement in quality of life, with the appearance of side effects being almost non-existent.

Keywords: Climacteric, Menopause, Phytoestrogens, Isoflavones, Soy, Genistein, Daidzein, Vasomotor Disorders.

INDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	6
DESARROLLO	8
Aspectos generales de climaterio y menopausia	8
Clasificación y mecanismo de acción de los fitoestrógenos.....	9
Posología de los fitoestrógenos sintéticos	14
Beneficios de los fitoestrógenos ante los síntomas vasomotores.....	14
Los fitoestrógenos como complemento de la terapia de reemplazo hormonal	15
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define al climaterio como una etapa fisiológica e inevitable en la vida de las mujeres, relacionado directamente con cambios hormonales y reproductivos; corresponde a un periodo de transición que abarca varios años antes de la menopausia, algunos autores consideran 5 años previos a la misma (1).

Menopausia es el cese permanente de la menstruación que se desarrolla por lo general entre los 45 y 55 años de edad, diagnosticado cuando la paciente ha experimentado 12 meses de amenorrea, sin ninguna causa patológica aparente; como resultado de un fisiológico agotamiento folicular ovárico, con hipoestrogenemia y altas concentraciones de hormona foliculoestimulante o FSH; como resultado de esto, se presentan en algunas pacientes irregularidades menstruales, alteraciones endócrinas, problemas del estado de ánimo, atrofia del tracto urogenital y síntomas vasomotores (2).

Un aspecto fundamental a considerar es que son los trastornos vasomotores, por lo general, la principal razón por la cual las pacientes con climaterio - menopausia buscan ayuda, ya que representan los síntomas más comunes, siendo los sofocos, los sudores nocturnos y el insomnio, señales esenciales de la deficiencia de estrógeno perimenopáusico (3).

De acuerdo a la OMS, durante el año 2022, el porcentaje de mujeres que se encontraban atravesando la menopausia a nivel mundial fue de aproximadamente el 26% de toda la población femenina, mientras que en años anteriores esta cifra solo alcanzaba el 22%. Cada año, 2 millones de mujeres llegan a la menopausia en los Estados Unidos, y pueden pasar el 40% o más de su vida en un estado posmenopáusico. En países de América Latina, como México, se estima que aproximadamente 20 millones de mujeres cursan su periodo perimenopáusico (4).

Respecto a datos estadísticos en Ecuador, no se cuenta con información certera en relación a la población perimenopáusica hasta la fecha, sin embargo, de acuerdo a los informes proporcionados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), para este año 2023 se prevé que aproximadamente 1.5 millones de mujeres pertenecerán al grupo de edad de 45 a 55 años en el Ecuador y probablemente estén atravesando esta condición fisiológica (5).

Por años, la terapia hormonal sustitutiva (TRH) ha sido la terapéutica de referencia en el tratamiento de los síntomas perimenopáusicos, sin embargo, tras el desarrollo de estudios prospectivos aleatorizados que indicaban un aumento de la incidencia de patología maligna de mama, el establecimiento de esta terapia se ha ajustado a la presencia de determinados factores de riesgo y evolución de las pacientes, siendo estos descubrimientos también los precursores para buscar opciones más naturales en la terapéutica de los trastornos (6).

Gracias a los avances de la medicina, hoy contamos con otras opciones de tratamiento, entre estas encontramos a los fitoestrógenos; un grupo de compuestos vegetales polifenólicos no esteroideos a base de plantas, que tienen una estructura similar al estrógeno humano. Desde 1970, diversos estudios han indagado sobre los beneficios que podrían proporcionar los fitoestrógenos, especialmente las isoflavonas, ante los síntomas vasomotores; basándose en la baja prevalencia de estos síntomas en mujeres perimenopáusicas de Asia, donde las comidas tradicionales incluyen alimentos ricos en fitoestrógenos, como soya y sus derivados (7).

En base a esto y al hecho de que en Ecuador existe una pirámide poblacional con mujeres de 45-55 años que experimentan sintomatología adversa en la perimenopausia, me he permitido realizar esta investigación, para describir nuevas terapéuticas complementarias contra los síntomas agudos de la menopausia, principalmente los trastornos vasomotores (3).

Por ende, el objetivo de este trabajo es describir los beneficios de los fitoestrógenos en pacientes con climaterio-menopausia, mediante revisión bibliográfica, para su inclusión terapéutica en el manejo de los trastornos vasomotores.

DESARROLLO

Aspectos generales de climaterio y menopausia

El climaterio y la menopausia son dos etapas fisiológicas e inevitables en la vida de las mujeres, que están relacionadas directamente con cambios hormonales y reproductivos. El climaterio es un período de transición que abarca varios años antes de la menopausia, algunos autores consideran 5 años previos a la misma, que normalmente ocurre a los 45 -55 años de edad. Los ovarios comienzan a disminuir gradualmente la producción de hormonas sexuales; estrógeno y progesterona, hasta que se da el cese completo de los ciclos menstruales, diagnosticado como menopausia cuando se cumplen 12 meses sin la presencia de un nuevo sangrado, lo que se conoce como amenorrea (8).

En el 2022, Baccaro y colaboradores indicaron en una publicación de la *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* que, en caso de existir la necesidad de una prueba confirmatoria del inicio a la transición menopáusica, se podría realizar un análisis de dos tomas de FSH en sangre, con un intervalo de 4 a 6 semanas y en este estudio los valores superiores a 25 mUI/mL son positivos (9).

Es importante destacar que la experiencia de cada mujer en el climaterio y la menopausia es única, y no todas experimentan los mismos síntomas. Algunas mujeres pueden atravesar estas etapas con relativa facilidad, mientras que otras pueden experimentar condiciones más intensas, que requieran atención médica; podemos encontrar sequedad vaginal, disminución de la libido, alteraciones del sueño, fatiga, cambios de humor, ansiedad, cefalea, dificultad para concentrarse, mialgia, artralgia, aumento de peso y principalmente, síntomas vasomotores (8).

Los síntomas vasomotores, que incluyen los sofocos y sudores nocturnos, causan molestias recurrentes, interrumpen el sueño y reducen la calidad de vida de las mujeres; en estas pacientes se ha estimado que el 25% permanecen sintomáticas durante aproximadamente cinco años; reduciéndose a casi el 15% de las mujeres de 60 años y al 9% a los 70 años, esto siendo especialmente notorio en pacientes de países occidentales, pues las mujeres asiáticas posmenopáusicas tienen una incidencia significativamente menor (2,10).

En la revista científica estadounidense *Menopause*, se encuentra un artículo del 2023 que hace referencia a esta baja prevalencia de sintomatología vasomotora en mujeres de áreas como Japón, Taiwán, Corea y China sobre las pacientes occidentales, cuya dieta no incluía soya, granos, legumbres, verduras y otros alimentos derivados de plantas, contrario a los países asiáticos, donde la ingesta de soya es mucho mayor. En consecuencia, las mujeres asiáticas posmenopáusicas tienen una incidencia significativamente menor (10-25%) de

sofocos en comparación con las de los países occidentales (60-90%) (10,11).

Sin embargo, Barnard y colaboradores también hacen mención de que, a medida que la dieta japonesa se occidentalizó entre la década de 1980 - 2000, los informes de sofocos aumentaron de aproximadamente el 15% a más del 40% de las mujeres posmenopáusicas asiáticas (11).

Otro aspecto a considerar es la función sexual, esta también empeora con el avance del estado de la menopausia, siendo los síntomas reportados con mayor frecuencia el bajo deseo sexual (40-55%), mala lubricación (25-30%) y dispareunia (12-45%). En la revista *Medicina*, de la Universidad Lituana de Ciencias de la Salud, Scavello y colaboradores describen un estudio realizado con 1805 mujeres posmenopáusicas, de 50 a 60 años, cuyos resultados revelaron que el 34% se quejaba de un deseo sexual reducido y el 53% se había interesado menos en el sexo, mientras que el 71% informó que mantener una vida sexual era importante (12).

Clasificación y mecanismo de acción de los fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son un grupo de sustancias vegetales polifenólicas no esteroideas, que reciben su nombre por la similitud que tiene su actividad con la de los propios estrógenos humanos. Estos compuestos vegetales pueden ser clasificados en dos grupos: naturales y sintéticos; a su vez los naturales se dividen en flavonoides y no flavonoides. Los fitoestrógenos de tipo flavonoides incluyen a las isoflavonas, cumestanos y prenilflavonoides, y los no flavonoides son los lignanos (13,14).

Es fundamental reconocer que las isoflavonas son los fitoestrógenos más relevantes para la dieta humana, por su abundancia y mayor similitud al estrógeno, producidas casi exclusivamente por los miembros de las Fabaceae o leguminosas. En el 2020, la revista *Nutrients* publicó un artículo donde menciona los principales alimentos que contienen fitoestrógenos; encontramos cantidades importantes de isoflavona en la soya, alfalfa y trébol rojo. Los lignanos, por otro lado, están asociados a las semillas de lino y de sésamo, otros cereales, granos y frutos secos; mientras que, diversas frutas, verduras y productos integrales contienen pequeñas cantidades de cumestanos y prenilflavonoides (15).

Los lignanos existen como glucósidos secoisolariciresinol y matairesinol, pero también incluyen pinoresinol, lariciresinol y siringaresinol; mientras que las isoflavonas consisten en gliciteína, biocanina A y principalmente genisteína, seguida de la daidzeína (13).

Tabla 1 Clasificación de los fitoestrógenos

CLASIFICACION DE LOS FITOESTROGENOS	
NATURALES	SINTETICOS
FLAVONOIDES: ISOFLAVONAS, CUMESTANOS Y PRENILFLAVONOIDES	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EXTRACTO DE ISOFLAVONAS DE SOYA (GENISTEINA Y DAIDZEINA)
NO FLAVONOIDES: LIGNANOS	

Fuente: Elaboración propia.

En el 2022, la revista científica *Microorganisms* describió que los fitoestrógenos sintéticos disponibles en el mercado a manera de suplementos consisten principalmente en extractos de isoflavonas de soya, obtenidas biosintéticamente de las plantas y no modificadas genéticamente, preservando la genistéina y daidzéina; se comercializan en presentaciones solas o combinadas (16). En la siguiente tabla, se aprecian las marcas de isoflavonas de soya sintéticas no combinadas disponibles en Ecuador:

Tabla 2 Isoflavonas de soya sintéticas

ISOFLAVONAS DE SOYA SINTETICAS DISPONIBLES EN ECUADOR	
MARCA	PRESENTACION
<i>SIMPAUSE</i>	Cápsulas blandas de gelatina 100 mg
<i>CLIMASOY</i>	Cápsulas duras 50 mg
<i>TRIFOLIOM</i>	Cápsulas duras 40 mg
<i>PHYTO SOYA</i>	Cápsulas duras 35 mg Gel vaginal
<i>FITOLADIUS</i>	Cápsulas blandas 80 mg

Fuente: Elaboración propia

Las presentaciones combinadas de las isoflavonas de soya incluyen otras vitaminas y nutrientes como: retinol, colecalciferol, tocoferol, tiamina, riboflavina, piridoxina, cianocobalamina, ácido fólico, biotina, nicotinamida, ácido ascórbico, ácido pantoténico, ácido paraaminobenzoico, hierro, zinc, magnesio, manganeso, yodo, cobre, cromo, selenio, boro, etc (17). En la siguiente tabla podemos apreciar las marcas disponibles en Ecuador de isoflavonas de soya sintéticas combinadas:

Tabla 3 Isoflavonas de soya sintéticas combinadas

COMBINACIONES CON ISOFLAVONAS DE SOYA SINTETICAS DISPONIBLES EN ECUADOR		
MARCA	PRESENTACION	OTROS COMPONENTES
<i>VITAGNI</i>	Crema vaginal	Matriquinas, ácido láctico
<i>CALCIBON D SOYA FORTE</i>	Tabletas recubiertas	Citrato de calcio, óxido de magnesio, colecalciferol
<i>DENSIBONE D SOYA</i>	Tabletas recubiertas	Citrato de calcio, colecalciferol
<i>VITAMIN CHOICE</i>	Cápsulas	Extracto de salvia, vitaminas D, E, K, hierro, zinc
<i>ANA MARIA LA JUSTICIA</i>	Cápsulas	Magnesio, acetato de DL-alfa-tocoferilo
<i>CALCID D SOYA</i>	Cápsulas	Calcio, vitamina D, magnesio
<i>MENOPACE</i>	Cápsulas	Retinol, colecalciferol, tocoferol, tiamina, riboflavina, piridoxina, cianocobalamina, ácido fólico, biotina, nicotinamida, ácido ascórbico, ácido pantoténico, ácido paraaminobenzoico, Hierro, Zinc, Magnesio, Manganeso, Yodo, Cobre, Cromo, Selenio y Boro

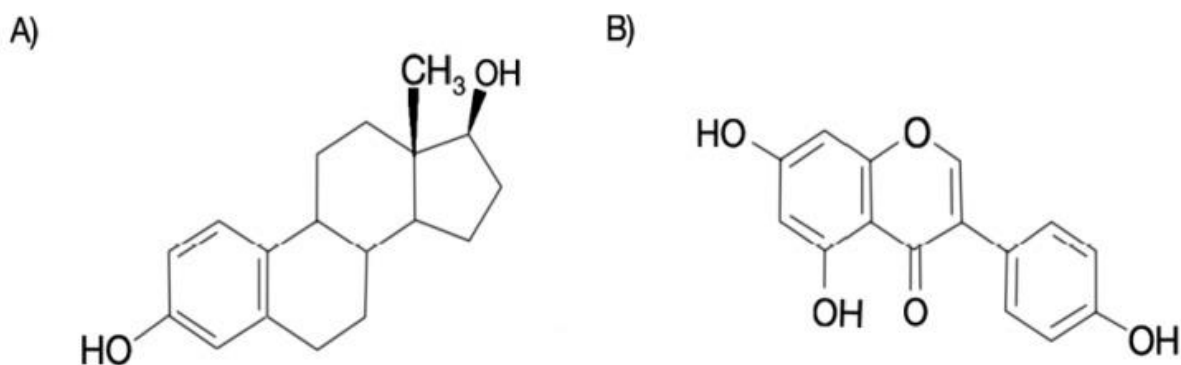
Fuente: Elaboración propia

Autores como Křížová, Rowe y Baber han descrito el mecanismo de acción de los fitoestrógenos, el cual se basa en la capacidad que tienen para interactuar con los receptores de estrógeno y afectar la señalización en el organismo; activando respuestas celulares similares a las que ocurren cuando se acopla el estrógeno natural, resultando en un efecto modulador en los sistemas hormonales y metabólicos del cuerpo; también conocidos por el nombre de moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs) (13,18).

En la revista científica *Molecules* se encuentra redactado que los fitoestrógenos pueden actuar como agonistas y/o antagonistas parciales en diversos tejidos, es decir, llegan a estimular y/o bloquear la actividad de los receptores de estrógenos; alterando la producción y el metabolismo de las hormonas en el cuerpo, además de presentar propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (13)

Barnard y colaboradores señalaron en el 2023 que los fitoestrógenos más utilizados para el tratamiento de síntomas en la perimenopausia son las isoflavonas de soya, por contener genisteína, que tienen una gran similitud con la hormona estradiol 17- β humana, además de comportarse como agonistas y antagonistas de estrógenos con una afinidad selectiva por receptores de estrógeno β (11,17). A continuación, podemos apreciar una imagen donde se compara la forma molecular del estradiol 17- β y la genisteína:

Ilustración 1 Estructuras químicas del 17 β -estradiol (A) y la genisteína (B).



Fuente: Thangavel P, Puga-Olguín A, Rodríguez-Landa JF, Zepeda RC. Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. Mol Basel Switz. Fecha: 29 de octubre de 2019;24(21):3892. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671813/>

Según la publicación de *Biochemical Pharmacology* en el 2022, es probable que sea esta similitud estructural una de las causas de que la genisteína se encuentre disponible en

mayor cantidad dentro del organismo de las personas; Suen publicó en este artículo que los niveles séricos de genisteína se elevan más que los de daidzeína después del consumo de proteína de soya natural, indiferentemente del método de cultivo o presentación, lo que significa que la genisteína es el fitoestrógeno de mayor absorción y disponibilidad en los humanos, por lo tanto, el de mayor preocupación para la salud (19).

El enfoque adoptado por autores como Yu en el 2021 sugiere que el metabolismo de la genisteína se desarrolla de la siguiente manera; los humanos la consumen como el glucósido genistina, que es hidrolizada a la aglicona bioactiva genisteína, por la florizina hidrolasa y microflora entérica, para que posteriormente esta misma microflora la absorba y se transporte de manera pasiva a las células intestinales, donde sufre biotransformación, entra a la circulación, activándose una interconversión dinámica y finalmente impulsando la señalización de los receptores de estrógeno (7,19).

Thangavel y colaboradores han informado que, aunque el mecanismo de acción de la genisteína que propiamente lo ha convertido en una opción terapéutica ante los síntomas vasomotores de la perimenopausia aún no se ha descrito completamente, se planteó la hipótesis de que esta isoflavona puede actuar en las células a través del mecanismo genómico clásico, ingresando y difundiendo por la bicapa lipídica, estimulando el núcleo, la síntesis de ARNm y la producción de proteínas específicas de tejido, a partir de lo cual se desarrollan múltiples situaciones; la genisteína disminuye la actividad de la peroxidasa tiroidea, suprime el efecto estimulado por la insulina de la oxidación de la glucosa y los efectos antilipolíticos de la insulina y la leptina, reduce la producción de cortisol en las células corticales suprarrenales e inhiben la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa adrenocortical y el citocromo P450-21 hidroxilasa, además de modificar la lipólisis, la lipogénesis y la síntesis de ATP de manera favorable, todos aspectos a considerar como posibles factores terapéuticos frente a los síntomas vasomotores en las pacientes climatéricas-menopáusicas (3,13).

Las contribuciones de la revista científica *Nutrients* en el 2021, son esenciales para comprender por qué, a pesar de que la daidzeína pase por procesos similares en su metabolismo, no alcanza los valores séricos de la genisteína; el equol, metabolizado a partir de la daidzeína, posee una gran actividad estrogénica y antioxidante más fuerte que todas las demás isoflavonas; sin embargo, solo se produce cuando ciertas bacterias intestinales metabolizan la daidzeína, como por ejemplo la bacteria microfloral humana *Slackia isoflavoniconvertens* y la mayoría de mujeres perimenopáusicas no cuentan con la microbiota correcta para producirlo. Se estima que solo del 25% al 50% de las personas a nivel mundial tienen bacterias intestinales capaces de producir equol a partir de la daidzeína, de manera

favorable (7).

Posología de los fitoestrógenos sintéticos

Varios autores, como Francis y sus colegas en el 2019, han señalado que para los trastornos vasomotores de la perimenopausia se debe consumir un mínimo de 30 mg por día de isoflavonas de soya, por al menos 2-3 meses, para valorar la respuesta al tratamiento; por otro lado, la revista científica *Nutrients* recomendó, en una publicación de ese mismo año, una dosis de 34 mg a 120 mg de isoflavonas de soya al día, que significa tomar de 1 a 2 comprimidos dependiendo de la presentación, para pacientes perimenopáusicas con sintomatología adversa, siendo recomendable mantener el tratamiento por 2 meses como mínimo (2,20).

Beneficios de los fitoestrógenos ante los síntomas vasomotores

Las señales esenciales de la deficiencia de estrógeno perimenopáusico son los trastornos vasomotores, que incluyen los sofocos, los sudores nocturnos y el insomnio; de hecho, son estos síntomas una de las principales razones por la cual las mujeres cursando su climaterio o menopausia acuden a un consultorio médico (3,11,21).

La revista científica *Molecules* en el 2019, reportó la eficacia de la genisteína en el tratamiento de los sofocos; indicando que se llevaron a cabo estudios prospectivos aleatorizados en la comunidad en mujeres japonesas con productos de soya, ingesta de isoflavonas e incidencia de sofocos, donde a lo largo de seis años, el estudio mostró que la ingesta de estos alimentos redujo considerablemente la incidencia de sofocos en comparación con el inicio de la investigación, llegando a la conclusión de que el consumo de productos derivados de la soya e isoflavonas, incluso concentraciones bajas, como de 75 a 115 g al día, redujo la incidencia de sofocos (3).

Por otro lado, Braxas y colaboradores reportaron en la revista *Canadian Journal of Diabetes* un estudio aleatorizado doble ciego en mujeres menopáusicas, donde se encontró que la administración de 30 mg de genisteína durante 12 semanas redujo los sofocos en un 51% , mientras que el grupo de placebo experimentó solo una reducción del 27%; además, el ensayo aleatorizado realizado por Crisafulli y sus colegas durante un año demostró que el consumo dietético de 54 mg por día de genisteína era eficaz para aliviar los síntomas agudos de la menopausia (3,22).

Al examinar meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados para evaluar la efectividad de los fitoestrógenos en los síntomas vasomotores y sus efectos secundarios en mujeres posmenopáusicas, se aprecia una divergencia considerable entre los autores; no

obstante, la mayoría de los trabajos reportaron mitigación de los síntomas, así como mejoría en la calidad de vida y ninguno reportó efectos secundarios, por lo tanto, podemos definir a las isoflavonas de la soya como seguras y efectivas para la mayoría de las mujeres experimentando sofocos, sudoración nocturna e insomnio (2).

Los fitoestrógenos como complemento de la TRH

En un artículo realizado por la *Women's Health Initiative* se planteó que el uso de la TRH se remonta a la década de 1960; sin embargo, tras la aparición de estudios prospectivos aleatorizados que indicaban un aumento de la incidencia de cáncer de mama en estas pacientes, el establecimiento de esta terapia se ha ajustado a la presencia de determinados factores de riesgo, síntomas y evolución de las mujeres; de hecho, en un estudio se expuso que en las mujeres posmenopáusicas, la TRH acrecentaba no solo los riesgos de patología mamaria maligna, sino de eventos cerebrovasculares y enfermedad coronaria; siendo esto uno de los precursores para buscar opciones más naturales en la terapéutica de estos síntomas (10).

En el 2020, Wang y colaboradores indicaron que los fitoestrógenos y la TRH son dos enfoques diferentes para abordar los síntomas de la menopausia, cada uno con sus propios beneficios y consideraciones, sin embargo, se pueden usar en conjunto y bibliografía actualizada apoya su uso combinado; la TRH complementa a las mujeres con estrógenos, principalmente estradiol, o estrógenos y gestágenos durante la transición a la menopausia, siendo este un tratamiento eficaz comprobado para reducir la frecuencia de los sofocos, mejorar el metabolismo de la glucosa en el cerebro y preservar la función cognitiva en dominios cognitivos seleccionados; sin embargo, solo depender de esta terapéutica ha probado ser riesgosa en mujeres que tienen sangrado vaginal anormal no diagnosticado, trastorno tromboembólico activo, infarto de miocardio en fase aguda, cáncer de mama o endometrio y enfermedad hepática (2)

Por estas razones, las alternativas seguras y eficaces que activan selectivamente la acción del estradiol en el cerebro, pero no en el sistema reproductivo, son de alta prioridad para la salud de la mujer y las isoflavonas mostraron acción de estrógenos agonistas-antagonistas y ejercieron estimulación electiva de los receptores de β -estrógeno con menos potencia y afinidad que los estrógenos, pero además de esto, estimulan la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales; por lo tanto, se podría esperar seguridad en el uso a largo plazo (2,21).

Por supuesto siendo esencial enfatizar que cualquier decisión sobre el uso de fitoestrógenos como complemento de la TRH debe tomarse en consulta con un profesional de la salud, ya que cada paciente es única, con necesidades y riesgos individuales que deben ser

evaluados. De la misma forma, es fundamental realizar un seguimiento médico regular para evaluar la eficacia y la seguridad de cualquier terapéutica (6).

La TRH ha sido considerada por años como la mejor opción para lograr el alivio terapéutico de los diferentes síntomas de la menopausia, pero suele restringirse a síntomas moderados o graves. Además, muchas mujeres rechazan la TRH por una variedad de razones relacionadas con el miedo al cáncer y otros efectos adversos. De acuerdo con estas consideraciones, están surgiendo nuevos temas: la insatisfacción con los costos de los medicamentos y la atención médica convencional, el deseo de medicamentos personalizados y la percepción pública de que "lo natural es bueno". En este contexto, las terapias no hormonales están evolucionando en su mayoría, y no es inusual que las mujeres a menudo soliciten un enfoque "natural" para sus síntomas (2).

La revista *Frontiers in Cellular Neuroscience* publicó en el 2021, que bajo este nuevo enfoque, nació la idea de complementar la TRH de las mujeres perimenopáusicas con componentes naturales, como los fitoestrógenos; se evaluaron datos y se concluyó en que ambas terapéuticas pueden ser beneficiosas para la homeostasis cerebral, particularmente en la neurogénesis, la gliogénesis y la regulación armoniosa del equilibrio entre la neuroprotección y la neurodegeneración en estas pacientes (6).

Tabla 4 Efectos de la genisteína sobre los síntomas de la menopausia.

Síntomas	Efectos de la genisteína
Vasomotores	Reducción de la frecuencia de sofocos, sudores nocturnos y trastornos del sueño; así como síntomas de depresión y pérdida de memoria
Respuestas al estrés	Mejora el metabolismo de 5-HT, estabiliza la actividad de la MAO y mejora la relación de renovación de 5-HIAA/5-HT
Aumento de peso	Reducción de la concentración sérica de colesterol total, LDL, triglicéridos y HDL

Fuente: Elaboración propia

La TRH actúa como un factor neuroprotector en mujeres posmenopáusicas y, por otro lado, los fitoestrógenos y sus metabolitos han demostrado sus beneficios al replicar los favores de los estrógenos endógenos, se consideran dos enfoques prometedores que podrían ser usados en conjunto para prevenir la aparición y progresión no solo de síntomas vasomotores, sino también de trastornos neurodegenerativos (6,11).

Autores sugieren que, además, el suplemento de isoflavonas de soya en mujeres sanas podría reducir el riesgo de cáncer de mama al inducir una modificación favorable del metabolismo del estrógeno, reducir la densidad ósea y modular la presión arterial, de hecho un estudio prospectivo que se menciona en la revista *International Journal of Molecular Science* en el 2022, indica que en una cohorte de pacientes posmenopáusicas alemanas con cáncer de mama encontró que una mayor genisteína sérica se asoció con una menor expresión de Ki-67 en los tumores (23).

En el 2019, Thangavel y colaboradores publicaron en la revista *Molecules* que la genisteína ha demostrado beneficios para la salud, como la reducción de la incidencia de enfermedades cardiovasculares, la prevención de la osteoporosis y la reducción de los síntomas posmenopáusicos, como los sofocos y la sequedad vaginal (3). En las siguientes tablas, resumiremos los efectos beneficiosos de esta isoflavona de soya:

Tabla 5 Efectos de la genisteína sobre algunas enfermedades más comunes en mujeres posmenopáusicas.

Síntomas	Efectos de la genisteína
Diabetes	Reducción de la concentración de glucosa en ayunas, resistencia a la insulina y mejora el metabolismo glucémico
Cardiovascular	Reducción de la necrosis miocárdica, de los macrófagos y de los niveles séricos de TNF- α , de la gravedad de la aterosclerosis y de la incidencia de infartos de miocardio
Cáncer	Reduce la incidencia de cáncer de mama, hepatocelular, pulmón, gástrico y ovario

Fuente: Elaboración propia

Como podemos apreciar, algo que no se nos puede pasar por alto al usar fitoestrógenos es el rol de los estrógenos en el desarrollo y progresión de la neoplasia maligna mamaria. En

el 2021, Starek y colaboradores reportaron en la revista *Pharmacological Reports* que los valores de estradiol sérico y estrona por lo general son más elevados en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama (24).

Hay autores que temen que la similitud de los fitoestrógenos con los estrógenos pueda provocar que empeore el cuadro de cáncer de mama en algunas pacientes susceptibles; sin embargo, Nguyen y Osipo en el 2022 reportaron que hay múltiples ensayos clínicos que investigaron los efectos protectores de los fitoestrógenos en el tratamiento y la prevención del cáncer de mama, y que de hecho existen resultados prometedores, pues inhiben el cáncer de mama in vitro e in vivo (23).

Estos resultados deben ser vigilados con más estudios clínicos, porque otros reportes han probado ser contradictorios, las isoflavonas de soya inhiben el crecimiento de las células epiteliales de la mama en algunos ensayos, estimulan la proliferación o tienen poco efecto en otros; no obstante, no se puede pasar por alto a los diversos estudios que utilizaron fitoestrógenos derivados de plantas en mujeres posmenopáusicas e informaron un impacto positivo sobre los trastornos vasomotores, la densidad mineral ósea, los riesgos de enfermedades cardiovasculares y la función cognitiva (23,24).

CONCLUSIONES

Los fitoestrógenos, principalmente las isoflavonas de la soya y sus derivados, son seguras para la mayoría de las mujeres y su efectividad contra los síntomas vasomotores reveló que muchas pacientes perimenopáusicas, en diversos estudios, reportaron mitigación de los síntomas, así como mejoría en la calidad de vida, siendo casi nula la aparición de efectos secundarios.

Cuando hablamos de las isoflavonas de soya, es sustancial reconocer que la genisteína es el fitoestrógeno de mayor importancia para la salud, pues los niveles séricos de genisteína se elevan más que cualquier otra isoflavona después del consumo de proteína de soya; debido a esto, las presentaciones sintéticas de los fitoestrógenos contienen principalmente genisteína, sola o combinada con otros nutrientes y vitaminas.

La efectividad es variable en cada mujer y esto puede depender de la cantidad de isoflavonas consumidas, la duración del tratamiento y la sensibilidad individual, siendo aceptado como enfoque inicial consumir al menos un mínimo de 30 mg de genisteína por día, por aproximadamente 2 a 3 meses, para valorar si la paciente presenta mejorías, de la misma forma incluir en la dieta a la soya y sus derivados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silva TR, Oppermann K, Reis FM, Spritzer PM. Nutrition in Menopausal Women: A Narrative Review. *Nutrients* [Internet]. 23 de junio de 2021 [citado 3 de octubre de 2023];13(7):2149. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201460/>
2. De Franciscis P, Colacurci N, Riemma G, Conte A, Pittana E, Guida M, et al. A Nutraceutical Approach to Menopausal Complaints. *Medicina (Mex)* [Internet]. 28 de agosto de 2019 [citado 3 de octubre de 2023];55(9):544. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780855/>
3. Thangavel P, Puga A, Rodríguez-Landa JF, Zepeda RC. Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. *Mol Basel Switz* [Internet]. 29 de octubre de 2019 [citado 3 de octubre de 2023];24(21):3892. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31671813/>
4. Organización Panamericana de la Salud. La menopausia: un desafío de política pública [Internet]. 2023 [citado 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/17-5-2023-opsoms-mexico-participa-foro-menopausia-desafio-politica-publica>
5. Organización Panamericana de la Salud. Salud en las Américas. 2022 [citado 29 de septiembre de 2023]. Perfil de país - Ecuador. Disponible en: <https://hia.paho.org/es/paises-2022/perfil-ecuador>
6. Bustamante FA, Méndez M, Ortloff A, Luz P, Rivera FJ, Figueroa CD, et al. The Impact of Estrogen and Estrogen-Like Molecules in Neurogenesis and Neurodegeneration: Beneficial or Harmful? *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2021 [citado 3 de octubre de 2023];15:636176. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762910/>
7. Yu L, Rios E, Castro L, Liu J, Yan Y, Dixon D. Genistein: Dual Role in Women's Health. *Nutrients* [Internet]. 30 de agosto de 2021 [citado 3 de octubre de 2023];13(9):3048. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34578926/>
8. Sourouni M, Zangger M, Honermann L, Foth D, Stute P. Assessment of the climacteric syndrome: a narrative review. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 1 de octubre de 2021 [citado 26 de septiembre de 2023];304(4):855-62. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06139-y>
9. Baccaro LFC, Paiva LHS da C, Nasser EJ, Valadares ALR, Silva CR da, Nahas EAP, et al. Initial evaluation in the climacteric. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia RBGO Gynecol Obstet* [Internet]. mayo de 2022 [citado 26 de septiembre de 2023];44(5):548-56. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1750282>
10. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci* [Internet]. enero de 2021 [citado 16 de septiembre de 2023];22(6):3212. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/6/3212>
11. Barnard ND, Kahleova H, Holtz DN, Znayenko-Miller T, Sutton M, Holubkov R, et al. A dietary intervention for vasomotor symptoms of menopause: a randomized, controlled trial. *Menopause N Y N* [Internet]. 1 de enero de 2023; [citado 3 de octubre de 2023]30(1):80-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253903/>
12. Scavello I, Maseroli E, Di Stasi V, Vignozzi L. Sexual Health in Menopause. *Medicina (Mex)* [Internet]. 2 de septiembre de 2019 [citado 29 de septiembre de 2023];55(9):559. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780739/>
13. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* [Internet]. enero

- de 2019 [citado 16 de septiembre de 2023];24(6):1076. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/6/1076>
14. Rowe IJ, Baber RJ. The effects of phytoestrogens on postmenopausal health. *Climacteric* [Internet]. 2 de enero de 2021 [citado 25 de septiembre de 2023];24(1):57-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1863356>
 15. Petroski W, Minich DM. Is There Such a Thing as «Anti-Nutrients»? A Narrative Review of Perceived Problematic Plant Compounds. *Nutrients* [Internet]. 24 de septiembre de 2020 [citado 3 de octubre de 2023];12(10):2929. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32987890/>
 16. Meng Y, Liu X, Zhang L, Zhao GR. Modular Engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for De Novo Biosynthesis of Genistein. *Microorganisms* [Internet]. 12 de julio de 2022 [citado 3 de octubre de 2023];10(7):1402. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35889121/>
 17. Boutas I, Kontogeorgi A, Dimitrakakis C, Kalantaridou SN. Soy Isoflavones and Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Vivo Athens Greece* [Internet]. 2022 [citado 5 de octubre de 2023];36(2):556-62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35241506/>
 18. Domínguez I, Aragón M, Salas A, Tresserra A, Hurtado S. Effects of Dietary Phytoestrogens on Hormones throughout a Human Lifespan: A Review. *Nutrients* [Internet]. 15 de agosto de 2020 [citado 5 de octubre de 2023];12(8):2456. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32824177/>
 19. Suen AA, Kenan AC, Williams CJ. Developmental exposure to phytoestrogens found in soy: New findings and clinical implications. *Biochem Pharmacol* [Internet]. enero de 2022 [citado 3 de octubre de 2023];195:114848. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801523/>
 20. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 4 de noviembre de 2019 [citado 3 de octubre de 2023];11(11):2649. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689947/>
 21. Wang Y, Hernandez G, Mack WJ, Schneider LS, Yin F, Brinton RD. Retrospective analysis of phytoSERM for management of menopause-associated vasomotor symptoms and cognitive decline: a pilot study on pharmacogenomic effects of mitochondrial haplogroup and APOE genotype on therapeutic efficacy. *Menopause N Y N* [Internet]. enero de 2020 [citado 10 de octubre de 2023];27(1):57-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31567873/>
 22. Braxas H, Rafraf M, Karimi Hasanabad S, Asghari Jafarabadi M. Effectiveness of Genistein Supplementation on Metabolic Factors and Antioxidant Status in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes* [Internet]. octubre de 2019 [citado 10 de octubre de 2023];43(7):490-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307913/>
 23. Nguyen M, Osipo C. Targeting Breast Cancer Stem Cells Using Naturally Occurring Phytoestrogens. *Int J Mol Sci* [Internet]. 18 de junio de 2022 [citado 8 de octubre de 2023];23(12):6813. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743256/>
 24. Starek B, Budziszewska B, Starek A. Endogenous estrogens-breast cancer and chemoprevention. *Pharmacol Rep PR* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 8 de octubre de 2023];73(6):1497-512. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462889/>