



Universidad
de La Laguna

GRADO EN ENFERMERÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO
**NUTRICIÓN Y CLIMATERIO. EL PAPEL DE
LOS FITOESTRÓGENOS EN LA
SINTOMATOLOGÍA VASOMOTORA**
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Presentado por:

D. Óscar Padilla Hernández

Tutora:

Dra. D^a Natalia Rodríguez Novo

Curso Académico 2021-2022



Resumen

El climaterio es una etapa fisiológica y normal de la mujer, que conlleva enormes cambios en la esfera biológica, física y psicológica de la misma. Los aspectos dietético-nutricionales se han posicionado como una herramienta útil para mitigar algunas de las manifestaciones clásicas de la sintomatología climatérica. Especialmente, los fitoestrógenos, han estado tradicionalmente vinculados con la mejora de este fenómeno, fruto de la plausibilidad biológica que existe, debido, principalmente, a su hipotética acción estrogénica.

Los/as enfermeros/as tienen un papel fundamental en la prevención y promoción de la salud. Esta función pasa, inevitablemente, por impulsar unos buenos hábitos alimentarios, así como responder con evidencia científica a las inquietudes y cuestiones de las mujeres en el abordaje nutricional de este periodo.

El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva mediante el análisis de la literatura científica, para examinar el papel que ejercen los fitoestrógenos en la mejora de la sintomatología climatérica.

Se realizó una búsqueda en las bases de datos “Medline”, “Web of Science (WOS)” y “CINHAL”, acotada desde enero de 2012 hasta abril de 2022. Finalmente, se incluyeron 16 artículos que se adaptaron a los criterios y objetivos propuestos.

Las isoflavonas pueden guardar relación con la sintomatología vasomotora en una serie de estudios. No obstante, la gran heterogeneidad respecto a las dosis, así como las formas de administración, sugieren la necesidad de seguir investigando este fenómeno de forma adicional. Los enfermeros/as deberían fomentar buenos hábitos alimentarios, entre los que se podría incluir, el consumo de alimentos ricos en isoflavonas.

Palabras clave: Fitoestrógenos, Isoflavonas, Menopausia, Climaterio, Síntomas vasomotores, Sofocos.



Abstract

The climacteric period is a physiological and normal stage for women, which entails enormous changes in the biological, physical and psychological spheres. Dietary and nutritional aspects have been positioned as a useful tool to mitigate some of the classic manifestations of climacteric symptoms. Phytoestrogens, in particular, have traditionally been linked to the improvement of this phenomenon, as a result of the biological plausibility that exists, mainly due to their hypothetical oestrogenic action.

Nurses have a fundamental role in the prevention and promotion of health. This function inevitably involves encouraging good eating habits, as well as responding with scientific evidence to the concerns and questions of women in the nutritional approach to this period.

The aim of this study is to carry out an exhaustive literature review by analyzing the scientific literature to examine the role of phytoestrogens in improving climacteric symptoms.

A search was carried out in the databases "Medline", "Web of Science (WOS)" and "CINHAL", from January 2012 to April 2022. Finally, 16 articles were included that met the proposed criteria and objectives.

Isoflavones may be related to vasomotor symptomatology in a number of studies. However, the great heterogeneity regarding doses as well as forms of administration suggest the need for further investigation of this phenomenon. Nurses should encourage good dietary habits, which could include the consumption of foods rich in isoflavones.

Key words: *Phytoestrogens, Isoflavones, Menopause, Climacteric, Vasomotor symptoms, Hot flashes.*



Índice

1. Introducción	1
1.1. Premenopausia	1
1.2. Perimenopausia	2
1.3. Posmenopausia	2
1.3.1. Etapa +1 (posmenopausia temprana)	2
1.3.2. Etapa +2 (posmenopausia tardía)	3
2. Epidemiología de la Menopausia	3
3. Tipos de Menopausia. Causas	3
4. Aspectos clínicos de la Menopausia. Sintomatología climatérica	5
4.1. Alteraciones neurovegetativas	5
4.2. Alteraciones psicológicas	6
4.3. Alteraciones del aparato genitourinario	6
4.4. Alteraciones óseas	7
4.5. Alteraciones cardiovasculares	7
5. Actuales líneas de tratamiento	7
5.1. Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS)	7
5.1.1. Efectos secundarios	8
5.2. Medidas complementarias en el climaterio. El papel de la nutrición en la salud	9
5.2.1. Fitoestrógenos	10
6. Justificación	12
7. Propósito	13
8. Metodología	14
8.1. Estrategia de búsqueda	15
9. Resultados y discusión	17
9.1. Indicadores bibliométricos	17
9.2. Análisis de contenido de los hallazgos obtenidos	28
9.2.1. Efectividad del consumo de fitoestrógenos o isoflavonas y sintomatología vasomotora	28
9.2.2. Posología y forma de administración de los fitoestrógenos o isoflavonas y su relación con la sintomatología vasomotora	29
9.2.3. Análisis de los efectos percibidos	33
10. Limitaciones del estudio	34
11. Conclusión	35
12. Bibliografía	38



1. Introducción

La menopausia es el momento de la vida de la mujer en el que finaliza definitivamente el ciclo menstrual. Esta interrupción de la menstruación viene dada, principalmente, por el cese de la secreción endógena de estrógenos y progesterona, fruto de la pérdida de la función ovárica. Durante los primeros meses, la duración del ciclo menstrual comienza a mostrar patrones irregulares y la concentración de la hormona foliculoestimulante (FSH), aumenta debido a la disminución de las hormonas ováricas. A su vez, 3 meses sucesivos de amenorrea, es decir, de ausencia de periodo menstrual, o un ciclo medio menstrual superior a 42 días, puede significar el inicio inminente de una transición a la menopausia. Es por ello por lo que, el diagnóstico definitivo deberá establecerse con certeza una vez pasados 12 meses desde la última menstruación.¹

La edad de debut de la menopausia no ha sufrido cambios significativos a lo largo de los años, manteniéndose sobre los 50 años de media, según la OMS, y sobre los 47 años según la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.² A su vez, cabe destacar que la menopausia no es una enfermedad, sino que constituye una etapa más del ciclo vital de la mujer en el que se pone fin a su capacidad reproductiva.¹

Así mismo, el climaterio se podría definir como la etapa de transición que ocurre entre la madurez reproductiva y la pérdida de la función ovárica, es decir, es aquella etapa en la que se marca la transición del estado reproductor al estado no reproductor. En esta fase se incluye el periodo en el que se inician todas las manifestaciones endocrinológicas, clínicas y/o biológicas, que indican que se aproxima la menopausia, y que se extiende hasta el primer año que prosigue a la misma.³

A su vez, el climaterio es dividido en tres periodos: la *premenopausia*, la *perimenopausia* y la *posmenopausia*.

1.1. Premenopausia

La premenopausia corresponde a todo aquel periodo previo a la menopausia y que se inicia en el nacimiento, aunque se hará referencia a él específicamente cuando ya se muestren ciertos cambios a nivel endocrino. Se hace mención a este periodo cuando existen ciclos más cortos, aunque regulares, y que están asociados a un aumento de la FSH a principios del ciclo. La FSH, junto con la hormona luteinizante (LH), están mediadas por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh), que es liberada por la adenohipófisis a través del llamado eje hipotálamo-hipófisis-ovario.^{3,4,5,6}



1.2. Perimenopausia

En segundo lugar, la perimenopausia se puede definir como la fase en la que ya existe una variación en el patrón del ciclo y que precede a la menopausia, causada principalmente por la existencia de ciclos anovulatorios, es decir, cuando los folículos no maduran y no se pueden liberar los respectivos óvulos. Este fenómeno viene acompañado de una caída en la inhibina B, alterando el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, aumentando la FSH y con ello ciclos más cortos y niveles elevados de estradiol (E2), así como niveles disminuidos de progesterona. La hormona antimülleriana muestra aquí un valor muy importante, pues permite ser un candidato ideal para valorar la reserva ovárica. Valores menores a 0,2 µg/ ml ponen de manifiesto que la reserva ovárica está casi agotada y la mujer se encuentra cerca de la menopausia.^{3,4,6,7}

Así pues, el acontecimiento biológico principal de este periodo es la supresión paulatina de la actividad ovárica, tanto en calidad folicular como en calidad ovocitaria. Es aquí, en este periodo, donde se comienzan a manifestar irregularidades menstruales y donde existe un incremento en la tasa de sangrado más o menos abundante. La horquilla de edad en la que suele ocurrir la perimenopausia oscila entre los 40 y 54 años de edad.⁵

1.3. Posmenopausia

En la posmenopausia, ya existe un cese definitivo de la función menstrual que coincide con la reducción de la dotación folicular. Así pues, el suceso que marca la posmenopausia es la última menstruación, fase que se inicia después de dicho fenómeno. En esta etapa, el estado endocrino del ovario queda reducido a una producción esteroidea de carácter residual. La eliminación de los folículos supone la supresión de producción de estradiol y progesterona, produciéndose niveles aumentados de estrona, derivados principalmente por el tejido adiposo.^{4,5,6}

La posmenopausia se puede subdividir, a su vez, en dos etapas:

1.3.1. Etapa +1 (posmenopausia temprana)

La Etapa +1 tiene lugar durante los 5 u 8 primeros años y comprende el periodo en donde, con mayor probabilidad, aparezca la sintomatología climatérica (sintomatología neurovegetativa), alteraciones cardiovasculares y una aceleración de la pérdida de masa ósea.^{5,8}



1.3.2. Etapa +2 (posmenopausia tardía)

La Etapa +2 tiene lugar después de los 5 u 8 años que preceden a la última regla. En esta fase, la preocupación médica fundamental radica en la salud urogenital: el síndrome genitourinario de la menopausia y los procesos del envejecimiento no reproductivo.^{5,8}

2. Epidemiología de la Menopausia

Según los datos que muestra el Instituto Nacional de Estadística (INE), en España existen 24.137.787 mujeres, de las cuales más de 10,5 millones poseen 50 años o más⁹, edad que coincide con la edad media de debut de la menopausia, con un rango de edad de 40 a 54 años para la perimenopausia, como se ha mencionado con anterioridad.

A su vez, la esperanza de vida de las mujeres en España es de 85,06 años,¹⁰ y se prevé que esta siga aumentando con el paso de los años, fruto de las mejoras en la asistencia sanitaria, cuidados en salud y nuevos avances biomédicos, beneficiando sobre todo a las personas mayores de 65 años.¹¹

Atendiendo a este hecho, se puede inferir que el climaterio repercutirá en más de un tercio de la vida de la mujer y permite poner de manifiesto la importancia de conocer las bases, implicaciones, consecuencias, clínica y prevención de todo lo que rodea la patología climatérica, en aras de obtener el mejor bienestar y calidad de vida posibles en estas mujeres, que cada vez pasarán mas parte de su vida en este periodo, en el que en muchas ocasiones puede estar acompañado de grandes cambios y alteraciones tanto físicas como psicológicas.

3. Tipos de menopausia. Causas.

Existen dos tipos de menopausia: *menopausia natural* y *menopausia artificial*.

La *menopausia natural* es aquella que ocurre de manera gradual, es decir, progresiva por normal y fisiológico envejecimiento ovárico.¹²

Por el contrario, la *menopausia artificial*, es el cese definitivo de la menstruación provocado por daño gonadal irreversible inducido por castración quirúrgica, es decir, por extirpación ovárica (con o sin histerectomía), o por otros mecanismos destructores de las células germinales como pueden ser las radiaciones o la quimioterapia.¹²



La menopausia prematura, causada tanto de manera artificial como por una menopausia natural precoz, es decir, la que aparece antes de los 40 años, está asociada a importantes consecuencias negativas para la salud a largo plazo, y que se manifiestan hasta 3 veces más en aquellas personas con dicha menopausia precoz. Entre estas se incluyen muerte prematura, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurológicas, osteoporosis, disfunciones psicosexuales y alteraciones del estado de ánimo.^{12,13,14,15}

A su vez, diversas variables han sido estudiadas a lo largo de la historia como causa de la extinción de la actividad ovárica:

- Factores hereditarios

Se ha observado un *componente hereditario*, existiendo un riesgo elevado de menopausia precoz cuando varios parientes (madre, hermana, tía o abuela) han padecido dicho fenómeno.^{12,16}

- Elementos reproductivos

Los *factores reproductivos* muestran variaciones en el debut de una menopausia temprana; por un lado, las mujeres sin hijos alcanzan antes este acontecimiento que aquellas que sí son madres, el uso de anticonceptivos orales se asocia a su vez con una menopausia tardía, y del mismo modo, la menarquia que tiene lugar en aquellas mujeres con 13 o más años está relacionada con este hecho.^{12,16}

- Componente genético

La *alteración en los genes* también ha sido estudiada, siendo principalmente las anomalías en el cromosoma X, las causantes de un fallo ovárico precoz.^{12,17}

- Factores ambientales

Así mismo, se han podido constatar una diversa gama de factores ambientales que inciden en este fenómeno.

En primer lugar, el *tabaco* muestra una potente relación entre su consumo y la edad de aparición de la menopausia, anticipándola de una manera considerable.^{12,18,19}



Otras variables tales como el *nivel socioeconómico* (incluyendo el nivel de educación, clase social, ocupación, nivel de ingresos etc.), *lugar de nacimiento, etnia o raza* y el *clima*, también han sido invocados como posibles causantes de la aparición de una menopausia prematura.^{12,20}

- Dieta y factores antropométricos

La *dieta* y la *obesidad* han sido también objeto de estudio. En primer lugar, el tipo de dieta y, fundamentalmente, la adherencia a la dieta mediterránea, han sido analizadas como algunas de las variables principales que favorecen la aparición de una menopausia tardía, influyendo de manera positiva en el desarrollo de la misma.²¹ El patrón mediterráneo está caracterizado principalmente por:

- Abundancia de todos aquellos alimentos de origen vegetal: legumbres, patatas, frutas, verduras, pan, cereales etc.
- Hacer uso del Aceite de Oliva Virgen Extra (AOVE) como grasa principal para todo tipo de elaboraciones.
- Consumo diario moderado de queso, yogur y productos lácteos.
- Consumir semanalmente pescado, huevos y aves con moderación.
- Consumo de frutos secos.
- Carne roja de manera moderada algunas veces al mes.^{22,23,24}

Esto puede poner de relieve la necesidad de identificar el patrón nutricional como una variable modificable para mejorar y prevenir las complicaciones y consecuencias negativas de una menopausia temprana, así como de la sintomatología y/o clínica asociada a ella, todo ello con una positiva relación coste-beneficio.^{25,26,27}

4. Aspectos clínicos de la Menopausia. Sintomatología climatérica.

La pérdida de la función ovárica tiene diversas consecuencias, fruto a su vez de la supresión de la acción sistémica que ejercen los estrógenos. Esta es, como se ha mencionado con anterioridad, la base de la clínica y sintomatología climatérica.

4.1. Alteraciones neurovegetativas

En esta categoría podemos incluir los síntomas vasomotores de sofocos, insomnio, sudoración y parestesias. Esta sintomatología afecta al 75-80% de las mujeres menopáusicas.



Los síntomas vasomotores pueden provocar cuadros de fatiga, irritabilidad, disminución de la concentración y memoria, ansiedad etc., así como mayor inquietud motora en la cama, un sueño menos eficiente y una menor sensación de descanso por la mañana.^{28,29,30,31,32}

4.2. Alteraciones psicológicas

Diversas revisiones sistemáticas y meta-análisis ponen el foco en que no existe una relación causal directa entre la menopausia y la aparición de depresión^{28,33,34}, mientras que otras sí muestran una conexión entre ambos fenómenos^{35,36}. No obstante, se pone de manifiesto y existe evidencia de que sí existe un aumento de la tasa de depresión durante la perimenopausia, especialmente en aquellas mujeres que son sensibles a los cambios disfóricos causados por las oscilaciones de los niveles hormonales.

La sintomatología vasomotora, a su vez, actúa como causante de la aparición de sintomatología depresiva durante la perimenopausia, junto con otras variables que intervienen también en la génesis de estos trastornos.^{4,37,38,39}

La niebla cerebral o “*brain fog*” también puede aparecer en la transición menopáusica,^{40,41} así como el riesgo de demencia y de enfermedad de Alzheimer (EA), que poseen una tasa mayor de aparición en los años siguientes a la menopausia.⁴²

4.3. Alteraciones del aparato genitourinario

Durante la menopausia se puede presentar sequedad, leucorrea, prurito y dispareunia; así como disuria, nicturia, polaquiuria y sensación de urgencia e incontinencia urinaria.

Este síndrome genitourinario puede causar que la vagina sufra diversos cambios tales como estrechez y acortamiento, así como una menor lubricación durante las relaciones sexuales, conduciendo a un cuadro inflamatorio conocido como vaginitis atrófica.

También se ha puesto en énfasis la prevalencia de Infecciones del Tracto Urinario (ITU) en mujeres menopáusicas, puesto que el hipoestrogenismo puede inhibir el crecimiento en la flora vaginal de *Lactobacillus* y favorecer la aparición de uropatógenos tales como la *Escherichia coli*.

Esta sintomatología puede acarrear graves consecuencias para la salud física y psicológica de la mujer, creando graves disfunciones sexuales y una enorme pérdida en la calidad de vida.^{43,44,45}



4.4. Alteraciones óseas

La *osteoporosis* ha sido amplia e intensamente estudiada como consecuencia principal de la menopausia.⁴⁶

Así mismo, la remodelación ósea y el recambio de la matriz ósea se logra a partir de diferentes estímulos mecánico-endocrinos, a partir de los osteoclastos (reabsorbedores de hueso) y osteoblastos (formadores de hueso), siendo estos fundamentales en la absorción y fijación del calcio y que está influenciada por diversas variables entre las que se encuentran los estrógenos.

En la menopausia existe un desequilibrio en la remodelación ósea, ya que existe más absorción que formación de la misma, favoreciendo así la pérdida de material óseo.^{4,47}

4.5. Alteraciones cardiovasculares

Se ha constatado que durante la menopausia aumentan los valores de colesterol total, LDL y triglicéridos, y que este aumento es independiente del propio envejecimiento por sí solo, fomentando así la capacidad aterogénica de los vasos sanguíneos, al igual que alteraciones del sistema de coagulación.^{48,49,50,51}

La menopausia está asociada con cambios en la composición corporal y alteraciones en el metabolismo de la glucosa y sensibilidad a la insulina, lo que podría empeorar el pronóstico y evolución del RCV, así como de la sintomatología climatérica.^{52,53}

Se ha encontrado también una asociación entre los síntomas vasomotores de la menopausia y las alteraciones del estado de ánimo con el desarrollo de ECV, pudiéndose observar los síntomas climatéricos como marcador de riesgo en el RCV.⁵⁴

5. Actuales líneas de tratamiento

5.1. Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS)

Clásicamente se ha propuesto a la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) como tratamiento farmacológico principal en la mejora de la sintomatología y alteraciones climatéricas.



La THS tiene como función suplir, de forma exógena, la ausencia de estrógenos a nivel sistémico. Esta terapia se puede configurar mediante terapia combinada, es decir, mediante la adición de estrógenos y gestágenos (EPT) o mediante terapia única de estrógenos (ET).^{55,56}

La THS reduce la frecuencia de los sofocos en aproximadamente un 75% de las mujeres, así como también ha demostrado mejoría en los síntomas genitourinarios como puede ser la atrofia vaginal y ciertos parámetros relacionados con el RCV, como son el perfil lipídico, entre otros.⁵⁶

También ha mostrado mejoras en la patología osteoporótica y en el aumento de la densidad ósea.⁵⁷

En el ámbito de las capacidades cognitivas y el riesgo de demencia en la menopausia, el reemplazo hormonal ha mostrado cierto efecto de protección contra la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros tipos de demencia^{56,58}

5.1.1. Efectos secundarios

No obstante, la THS tiene una serie de repercusiones clínicas y efectos secundarios no deseables.

En primer lugar, el reemplazo hormonal tiene una potente asociación con el riesgo de desarrollar cáncer de mama en los años siguientes a su prescripción. Un reciente estudio de *The Lancet*⁵⁹ en el que se reclutó a 90.7162 mujeres durante 20 años, ha demostrado y confirmado lo sospechado en múltiples estudios anteriores; el riesgo de desarrollar cáncer de mama los años siguientes a la THS es altamente significativo.⁶⁰

Otros cánceres como el cáncer de ovario⁶¹, cáncer de endometrio⁶², así como cánceres de vesícula biliar y vejiga también han demostrado aumentar los años después del tratamiento sustitutivo.⁶³

A pesar de que la THS mejore ciertos parámetros relacionados con la salud cardiovascular, lo cierto es que, de forma general, se ha demostrado que el reemplazo hormonal muestra unas tasas más altas de cardiopatía isquémica y enfermedad trombotica venosa.⁵⁶



5.2. Medidas complementarias en el climaterio. El papel de la nutrición en la salud

Existe amplio consenso científico sobre que el estilo de vida conforma uno de los pilares fundamentales en el desarrollo de una vida y envejecimiento saludable. Múltiples de las enfermedades y alteraciones metabólicas más habituales en nuestra población son, en gran medida, prevenibles mediante patrones de vida saludables, y entre los que se incluyen: reducción de la ingesta de alcohol, abandono del hábito tabáquico, ejercicio físico, bienestar psíquico, así como una dieta y hábitos nutricionales saludables.

La alimentación constituye una acción voluntaria y que está sujeta, por tanto, a ser un proceso educable. Esta está condicionada por múltiples factores como pueden ser factores socioeconómicos y culturales, así como por el propio conocimiento sobre qué se considera un patrón de alimentación saludable.

Junto al periodo perimenopáusico y postmenopáusico se solapan diversas alteraciones de salud, fruto del propio envejecimiento y no solo debido al estado menopáusico *per se*. El aumento del riesgo de algunos tipos de cánceres, la mayor tasa de eventos cardiovasculares y las alteraciones metabólicas, son algunas de ellas. Cambiar aspectos relacionados con los hábitos nutricionales de la mujer en esta etapa puede conformar uno de los pilares fundamentales para mejorar su calidad de vida durante el mismo.

Las dietas con altos niveles de grasas están asociadas con obesidad, elevación del LDL, aumento de la tensión arterial, así como un incremento de la resistencia a la insulina y una mayor afinidad por un estado trombogénico. El paso a una dieta baja en ácidos grasos saturados (AGS) y alta en ácidos grasos monoinsaturados (AGM) y poliinsaturados (AGPI) puede implicar una disminución del RCV.^{65,65,66} Concretamente, los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (n-3 PUFA) y Omega-6 (n-6 PUFA) están estrechamente relacionadas con una mejora de los parámetros cardiovasculares, alteraciones del estado de ánimo, cáncer y con una reducción de la mortalidad por dichas causas, alteraciones que pueden confluir durante el estatus menopáusico.^{20,67-70}

Así pues, la OMS⁷¹ recomienda el consumo de, al menos, 400 g de frutas y verduras diarias, con el fin de reducir las enfermedades no transmisibles (ENT). A su vez, la ingesta diaria de frutas y verduras puede garantizar el aporte diario de fibra necesario (14g/1000kcal), el cual está asociado con la reducción del riesgo cardiovascular, colesterol sérico, hipertensión, diabetes y resistencia a la insulina en personas no diabéticas y obesidad, entre otras.⁷²



La reducción del consumo de azúcares libres a menos del 5% de la ingesta calórica total, también ha sido propuesto por la OMS como estrategia fundamental para la mejora en la salud general y sobre el RCV. Este patrón coincide con el eje principal de la dieta mediterránea, en el que se da valor a los carbohidratos complejos como pueden ser las patatas, legumbres, pasta, cereales y arroz y desplaza a las harinas y carbohidratos simples con alto índice glucémico, como puede ser bollería, dulces, golosinas o comida precocinada.^{71,73}

El consumo de productos lácteos forma parte, también, del fenómeno de una alimentación saludable. Esta afirmación se apoya sobre la evidencia de la mejora en la salud inmunológica, gastrointestinal, neurológica y osteomuscular de las proteínas, minerales, vitaminas, lípidos y carbohidratos que contienen este grupo de alimentos.⁷⁴ Las proteínas de los productos lácteos están relacionadas con el mantenimiento de la masa muscular y la prevención de la sarcopenia, estrechamente enlazada con el envejecimiento.⁷⁵ Los minerales tales como el magnesio, zinc, manganeso, hierro o calcio están detrás de diversos procesos relacionados con la actividad muscular, la transmisión neural, constricción y dilatación vascular, formación y mantenimiento de los huesos, defensa contra el daño oxidativo y metabolismo energético, entre otros.⁷⁴

A su vez, el calcio ha sido vinculado sistemáticamente con los procesos osteoporóticos de la menopausia. A día de hoy sigue existiendo debate científico sobre si la suplementación extra tras la menopausia, resulta útil contra la osteoporosis.²⁰ No obstante, estudios científicos han demostrado que una baja ingesta de calcio durante la postmenopausia, podría incrementar el riesgo de osteoporosis.⁷⁵

Al igual que el calcio, la vitamina D ha sido puesta recientemente sobre mesa de debate en relación con el riesgo de fractura y osteoporosis. La vitamina D, como se ha mencionado con anterioridad, participa en la regulación de la absorción intestinal del calcio y la estimulación de la reabsorción ósea que lleva al mantenimiento de las concentraciones séricas de calcio.⁷⁶

5.2.1. Fitoestrógenos

En la menopausia, históricamente, el uso de diferentes terapias y abordajes dietético-nutricionales ha estado muy extendido, tanto en la cultura popular como incluso por parte de diversos profesionales.

Uno de los compuestos que más repercusión mediática, social y científica ha tenido lugar en los últimos años, han sido los fitoestrógenos. Los fitoestrógenos son compuestos químicos no



esteroideos sintetizados en las plantas, a su vez, estos compuestos pueden poseer actividad estrogénica o antiestrogénica.^{77,78}

Los fitoestrógenos se pueden dividir en cuatro familias: isoflavonas, lignanos, cumestanos y lactonas. A su vez, dentro de ellos existen diversos compuestos biológicamente activos como son la genisteína, daidzeína, enterodiol, enterolactona, cumestrol o micoestrógenos, entre otros.^{78,79}

Dentro de los fitoestrógenos, las isoflavonas han conformado la familia química más estudiada y a la que se le ha atribuido diversos beneficios, tanto para la salud de la población general, como en la población menopáusica, señalándolos como alternativa a la THS en relación con la mejora de la sintomatología neurovegetativa (síntomas vasomotores), enfermedades cardiovasculares, atrofia genitourinaria y/o prevención de la pérdida de masa ósea, entre otros.⁷⁷⁻⁸²

Los mecanismos de acción, por los cuales los fitoestrógenos ejercerían su objetivo en el organismo serían la de los receptores estrogénicos, puesto que la estructura química del fitoestrógeno es muy similar a la del estradiol (E2). Concretamente, la genisteína y la daidzeína, compuestos químicos pertenecientes a la familia de las isoflavonas, tienen alta afinidad para los receptores estrogénicos.⁷⁹

Las isoflavonas también tienen afinidad con otros receptores celulares implicados en el metabolismo lipídico, el crecimiento o muerte celulares, así como también ejerciendo actividad antiinflamatoria y antioxidante, lo que podría conducir a una reducción de diversas enfermedades como pueden ser el cáncer o alteraciones metabólicas.^{79,83}

Así mismo, los fitoestrógenos los podemos encontrar en diversas fuentes, tales como cereales (cebada, centeno, trigo etc.), hortalizas, legumbres, y, sobre todo, granos de soja.⁸⁴



6. Justificación

Los/as enfermeros/as ejercen un papel fundamental e imprescindible en la prevención y promoción de la salud. Esta posición estratégica ha permitido a enfermería establecer programas y abordajes de salud a la población a través de diversos mecanismos y vías para la prevención y mejora de diversas enfermedades o alteraciones de salud, como son la diabetes, hipertensión arterial o la obesidad, mediante la educación sanitaria, y entre las que se incorpora, como es inherente, el consejo y/o asesoramiento dietético-nutricional y la promoción de buenos hábitos alimentarios.

Así mismo, uno de los pilares clave en la enfermería de Atención Primaria, así como de los/as enfermeros/as matrones/as es dar respuesta integral a las mujeres en todos los estadios de su vida, entre los que se incluyen el climaterio y la menopausia.

Durante esta etapa, fisiológica y normal de la vida femenina, se ha demostrado que confluyen diversos cambios, físicos y psicológicos que pueden acarrear graves disfunciones biopsicosociales en la vida diaria de la mujer, y que incluso, algunas de ellas, pueden llegar a convertirse patológicas. En una población con cada vez más esperanza de vida y en la que cada vez más mujeres pasarán inexorablemente por este periodo, cabe enfatizar en el análisis y/o búsqueda de estrategias con el correcto sustento y evidencia científica para el correcto abordaje de las inquietudes, dificultades o alteraciones de salud de estas mujeres.

Clásicamente, la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) se ha posicionado como una de las herramientas y tratamientos principales en el climaterio. Sin embargo, y como se ha demostrado, esta terapia no está exenta de riesgos y ofrece peligros potenciales, a corto y largo plazo, para la salud de la mujer. Debido a esto, han surgido innumerables estrategias y métodos, con menor o mayor evidencia científica, impartidos y promovidos por medios, población general, así como también profesionales sanitarios.

Los aspectos nutricionales, y concretamente, los fitoestrógenos, han sido los principales protagonistas de este movimiento. Durante muchos años han sido fruto de innumerables artículos periodísticos, medios de comunicación, *boca a boca* de la población, así como también de una cantidad considerable de artículos o publicaciones científicas que intentan dar veracidad y respuesta a los beneficios que a estos se le atribuyen, tanto para la población general como para la sintomatología climatérica, y ofreciendo diversidad de conclusiones entre sus resultados. Así mismo, diversas guías clínicas y libros médicos dedican capítulos completos para hablar concretamente de estos compuestos, fruto de la gran repercusión.



Realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva de los últimos artículos disponibles en los últimos años sobre este campo, permitirá a los profesionales enfermeros/as responder con sustento científico a las preguntas e inquietudes de las mujeres respecto al abordaje nutricional en esta etapa vital.

7. Propósito

Muchos de los síntomas que ocurren durante el periodo climatérico alteran significativamente el bienestar y la calidad de vida de muchas mujeres, y muchos de ellos poseen un alto impacto en la salud física de estas personas, así como de una enorme carga para la salud pública y los sistemas sanitarios.

La nutrición juega un papel fundamental en la mejora de muchos parámetros relacionados con la salud, tanto física como psicológicamente. Sin embargo, muchas veces, existe una disposición forzada a sobreestimar algunos aspectos relacionados con esta y, por el contrario, en numerosas ocasiones no se ubica la nutrición y los hábitos dietético-nutricionales como método para mejorar y/o prevenir dichas alteraciones o estados de salud.

El propósito de este estudio es realizar una revisión bibliográfica exhaustiva mediante el análisis de la literatura científica y de los indicadores bibliométricos para examinar el nivel de efectividad o evidencia que poseen los fitoestrógenos en la mejora de la sintomatología climatérica, así como la posología y forma de administración y los efectos percibidos de las mujeres en relación con el consumo de estos compuestos.



8. Metodología

Con el objetivo de realizar esta revisión bibliográfica, se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura científica por las principales bases de datos de Ciencias de la Salud: “*MedLine, Scopus, Web of Science (WOS), CINHALL y Scielo*”.

La búsqueda de la literatura científica se ha realizado utilizando un lenguaje estandarizado con la utilización de los operadores booleanos “AND” y “OR” y a través de los tesauros *Medical Subject Headlines (MeSH)* y *Descriptor en Ciencias de la Salud (DeCS)*, fijando como palabras clave:

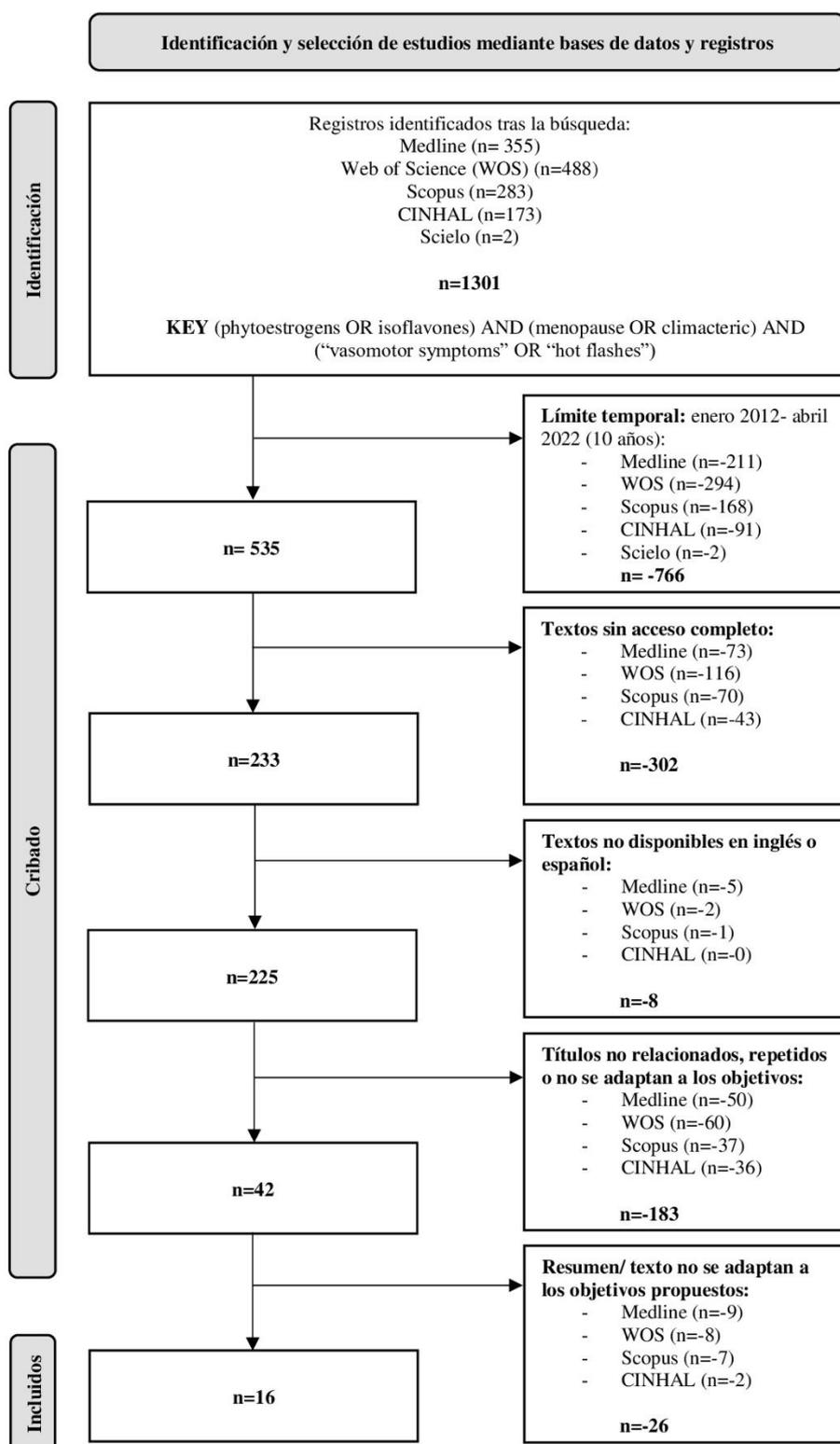
1. Fitoestrógenos (*Phytoestrogens*)
2. Isoflavonas (*Isoflavones*)
3. Climaterio (*Climacteric*)
4. Menopausia (*Menopause*)
5. Síntomas vasomotores (*Vasomotor symptoms*)
6. Sofocos (*Hot flashes*)

Para el cribado de los artículos encontrados se ha establecido una serie de criterios de inclusión. Estos son:

- Criterios de inclusión:
 - Artículos publicados entre 2012 y 2022
 - Estudios realizados en humanos
 - Estudios realizados en mujeres perimenopáusicas y/o posmenopáusicas
 - Textos disponibles en castellano e inglés
 - Textos con acceso completo
- Criterios de exclusión:
 - Artículos que combinen el uso de fitoestrógenos y/o isoflavonas con otros compuestos
 - Artículos que no posean relación directa entre los fitoestrógenos y/o isoflavonas con los síntomas vasomotores, así como también aquellos que se centren exclusivamente en otros beneficios o variables (osteoporosis, síndrome genitourinario de la menopausia, enfermedades cardiovasculares etc.)
 - Artículos de opinión, revisiones narrativas, capítulos de libros, guías clínicas u otros documentos de consenso o posición científica

8.1. Estrategia de búsqueda:

Gráfico 1. Flujoograma de la identificación y selección de estudios de las diferentes bases de datos y registros.



Fuente. Elaboración propia a partir de Page MJ et. al. The PRISMA 2020 statement: an update guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.⁸⁵



Se realizó una primera búsqueda en la base de datos “Medline”, introduciendo las palabras clave “*phytoestrogens*”, “*isoflavones*”, “*menopause*”, “*climacteric*”, “*vasomotor symptoms*” y “*hot flashes*”. Dicha búsqueda arrojó un total de 355 resultados. Tras aplicar los limitadores de búsqueda (límite temporal, textos sin acceso completo y textos no disponibles en inglés o español), se obtuvieron un total de 66 resultados. Posteriormente, se realizó una primera lectura de los títulos, descartando un total de 50 textos por no tener relación temática, así como por no adaptarse a los criterios y objetivos propuestos. Finalmente, tras la lectura de los resúmenes y los textos completos, se prescindieron de un total de 9 artículos por no adaptarse nuevamente a los objetivos y criterios planteados, incluyendo finalmente en la revisión un total de 7 artículos (Gráfico 1).

En la base de datos “Web of Science (WOS)” se introdujeron las palabras clave “*phytoestrogens*”, “*isoflavones*”, “*menopause*”, “*climacteric*”, “*vasomotor symptoms*” y “*hot flashes*”. La búsqueda arrojó un total de 488 artículos, y una vez aplicados los limitadores de búsqueda establecidos, se obtuvieron un total de 76 registros. Una primera lectura de los títulos descartó 60 de ellos, puesto que no tenían relación temática y no se adaptaban a los criterios propuestos, así como también aquellos que se encontraban duplicados frente a la base de datos “Medline”, usando la herramienta de detección de duplicidades del gestor bibliográfico *Refworks*. Posteriormente, tras la lectura de los resúmenes y los textos completos, se descartaron 8 registros por no adaptarse a los objetivos y criterios planteados, incluyendo finalmente en la revisión un total de 8 artículos (Gráfico 1).

En relación a la base de datos “Scopus” se introdujeron las palabras clave “*phytoestrogens*”, “*isoflavones*”, “*menopause*”, “*climacteric*”, “*vasomotor symptoms*” y “*hot flashes*”. La búsqueda volcó un total de 283 resultados. Tras aplicar los limitadores de búsqueda predeterminados, se lograron 44 artículos. La primera lectura de los títulos eliminó 37 registros, pues entre ellos no se alcanzaban los objetivos o relación temática propuesta y existían duplicidades frente a las bases de datos “WOS” y “Medline”, utilizando para este último cometido, la herramienta de detección de duplicidades del gestor bibliográfico *Refworks*. Con 7 potenciales artículos, se decidió eliminar el total de ellos tras la lectura completa de los resúmenes y textos completos, pues se habían detectado principalmente duplicidades con otros registros ya incluidos y que no habían sido detectados previamente. A su vez, algunos de estos últimos artículos combinaban otros compuestos diferentes a los fitoestrógenos y/o las isoflavonas en los grupos de intervención. Por ello, finalmente no se incluyó la base de datos “Scopus” en esta revisión (Gráfico 1).

En la base de datos “CINHAL” se introdujeron las palabras clave “*phytoestrogens*”, “*isoflavones*”, “*menopause*”, “*climacteric*”, “*vasomotor symptoms*” y “*hot flashes*”. La búsqueda mostró un total de 173 registros. Una vez aplicados los limitadores de búsqueda predeterminados, se



obtuvieron 39 artículos. Realizando una primera lectura de dichos títulos, se descartaron 36 de ellos por no tener conexión temática o no adaptarse a los objetivos y criterios propuestos en la revisión, así como también por detectarse duplicidades con las bases de datos “Medline” y “WOS”, y mediante la utilización de la herramienta de detección de duplicidades del gestor bibliográfico *Refworks*. A continuación, se realizó una lectura de los resúmenes y de los textos completos, descartando 2 de ellos, por no ajustarse a los objetivos planteados. Finalmente, se incluyó 1 artículo en esta revisión (Gráfico 1).

En relación con la base de datos “Scielo”, tras aplicar las correspondientes palabras clave “*phytoestrogens*”, “*isoflavones*”, “*menopause*”, “*climacteric*”, “*vasomotor symptoms*” y “*hot flashes*”, se obtuvieron únicamente 2 registros, que fueron eliminados al realizar la limitación temporal de los artículos. Por ello, finalmente no se incluyó la base de datos “Scielo” en esta revisión (Gráfico 1).

En consecuencia, las bases de datos seleccionadas han sido “Medline”, “CINHAL” y “Web of Science (WOS)” con 7, 1 y 8 artículos respectivamente, haciendo una suma total de 16 artículos que consiguen adaptarse a los criterios y objetivos planteados para la realización de esta revisión (Gráfico 1).

9. Resultados y discusión

9.1. Indicadores bibliométricos

En primer lugar (Tabla 1), se ha realizado un análisis cuantitativo de los hallazgos obtenidos en la búsqueda, en base a los siguientes criterios: autor y año, título, base de datos, lugar de publicación, revista, objetivo y tipo de estudio.



Tabla 1. Resumen de resultados obtenidos atendiendo a título, autor y año, base de datos, lugar de publicación, revista, objetivo y tipo de estudio.

AUTOR (AÑO)	TÍTULO	BASE DE DATOS	LUGAR DE PUBLICACIÓN	REVISTA	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDIO
Roberts H, Lethaby A.⁸⁶ (2014)	Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: A Cochrane review summary	Medline	Nueva Zelanda	Maturitas	Evaluar la eficacia, seguridad y aceptabilidad de los productos alimenticios, los extractos y los suplementos alimentarios que contienen niveles altos de fitoestrógenos en comparación con ningún tratamiento, placebo o terapia hormonal para mejorar los síntomas menopáusicos vasomotores en pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs)
Li L, Lv Y, Xu L, Zheng Q.⁸⁷ (2014)	Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes	Medline	China	Br J Clin Pharmacol	Cuantificar la eficacia de las isoflavonas de soja en el tratamiento de los sofocos de la menopausia	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo
Dunneram Y et. al.⁸⁸ (2019)	Soy intake and vasomotor menopausal symptoms among midlife women: a pooled analysis of five studies from the InterLACE consortium	Medline	Reino Unido	Eur J Clin Nutr	Investigar la asociación entre el consumo de productos de soja y leche de soja y la frecuencia/gravedad de los síntomas vasomotores de la menopausia	Revisión sistemática de estudios observacionales mediante análisis transversal y análisis prospectivo
Myers SP, Vigar V.⁸⁹ (2017)	Effects of a standardised extract of Trifolium pratense (Promensil) at a dosage of 80 mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis	Medline	Australia	Phytomedicine	Evaluar críticamente la evidencia de un extracto estandarizado específico de isoflavonas de Trifolium pratense (Promensil) en una dosis de 80 mg/día para el tratamiento de sofocos menopáusicos	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs)



Chen M-N, Lin C-C, Liu C-F.⁹⁰ (2014)	Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review	Medline	Taiwán	Climacteric	Realizar un meta-análisis que examine la eficacia de los fitoestrógenos para el alivio de los síntomas de la menopausia	Meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs)
Furlong ON et. al.⁹¹ (2019)	Consumption of a soy drink has no effect on cognitive function but may alleviate vasomotor symptoms in post-menopausal women: a randomised trial	Medline	Reino Unido	Eur J Nutr	Investigar los efectos de una bebida de soja disponible en el mercado sobre la función cognitiva y los síntomas de la menopausia en mujeres posmenopáusicas	Ensayo clínico controlado aleatorizado (ECA) de grupos paralelos
Ahsan M, Mallick AK.⁹² (2017)	The effect of Soy Isoflavones on the Menopause Rating Scale Scoring in Perimenopausal and Postmenopausal Women: A Pilot Study	Medline	India	J Clin Diagn Res	Estudiar el efecto de la suplementación con isoflavonas de soja en los síntomas de la menopausia en las mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas	Estudio observacional, no aleatorizado y prospectivo
Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M.⁹³ (2018)	Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial	Web of Science (WOS)	Austria y Alemania	Eur J Clin Nutr	Evaluar la potencia de una preparación de germen de soja para el alivio de los sofocos menopáusicos	Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo
Aso T. et. al.⁹⁴ (2012)	A natural S-Equol Supplement Alleviates Hot Flushes and Other Menopausal Symptoms in Equol Nonproducing Postmenopausal Japanese Women	Web of Science (WOS)	Japón	J Womens Health	Examinar la eficacia de un suplemento que contiene S(-) equol natural, un metabolito de la daidzeína, para reducir los síntomas de la menopausia	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo
Yang T-S. et. al.⁹⁵ (2012)	Effects of standardized phytoestrogen of Taiwanese menopausal women	Web of Science (WOS)	Taiwán	Taiwan J Obstet Gynecol	Investigar los efectos del extracto de soja estandarizado sobre los síntomas climatéricos, los perfiles de lípidos, los marcadores óseos y la concentración de isoflavonas séricas en mujeres taiwanesas menopáusicas sanas	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) comparativo, prospectivo, abierto y multicéntrico
Chen F-P. et. al.⁹⁶ (2016)	Efficacy of Femarelle for the treatment of climacteric syndrome in postmenopausal women: An open label trial	Web of Science (WOS)	Taiwán	Taiwan J Obstet Gynecol	Evaluar los efectos de 2 meses de tratamiento con Femarelle para el síndrome climatérico en mujeres menopáusicas taiwanesas	Ensayo clínico abierto multicéntrico



Lee H, Choue R, Lim H.⁹⁷ (2017)	Effect of soy isoflavones supplement on climacteric symptoms, bone biomarkers, and quality of life in Korean postmenopausal women: a randomized clinical trial	Web of Science (WOS)	Corea	Nutr Res Pract	Examinar los efectos de las isoflavonas de soja sobre los síntomas del climaterio, biomarcadores óseos y la calidad de vida en mujeres posmenopáusicas coreanas	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) y doble ciego
Vithal S.⁹⁸ (2016)	Evaluation of phytoestrogens as a therapeutic alternative to hormone replacement therapy (HRT) in postmenopausal women	Web of Science (WOS)	India	J Evolution Med Dent Sci	Evaluar el papel de los fitoestrógenos como alternativa terapéutica a la Terapia de Reemplazo Hormonal en mujeres posmenopáusicas	Ensayo clínico abierto y prospectivo
Tranche S. et. al.⁹⁹ (2015)	Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open label, crossover, randomized clinical trial	Web of Science (WOS)	España	Gynecological Endocrinology	Evaluar los efectos de una bebida de soja con alta concentración de isoflavonas (ViveSoy®) en los síntomas climatéricos	Ensayo clínico abierto, controlado y cruzado
Crawford SL. et. al.¹⁰⁰ (2014)	The impact of dose, frequency of administration, and equol production on efficacy of isoflavones for menopausal hot flashes: a pilot randomized trial	Web of Science (WOS)	Estados Unidos	Menopause	Examinar si la reducción de los síntomas vasomotores fue mayor con una administración más frecuente y con dosis diarias más altas de isoflavonas	Ensayo clínico aleatorizado (ECA) piloto
Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llaneza P.¹⁰¹ (2015)	A prospective study of DT56 (Femarelle) for the treatment of menopause symptoms ¹⁰⁰	CINHAL	España	Climacteric	Analizar la eficacia de DT56a en la reducción de los síntomas de la menopausia en mujeres españolas que participaron en la Encuesta Internacional de Síntomas Menopáusicos Post Marketing (POMMSIS)	Estudio observacional prospectivo

Fuente. Elaboración propia.



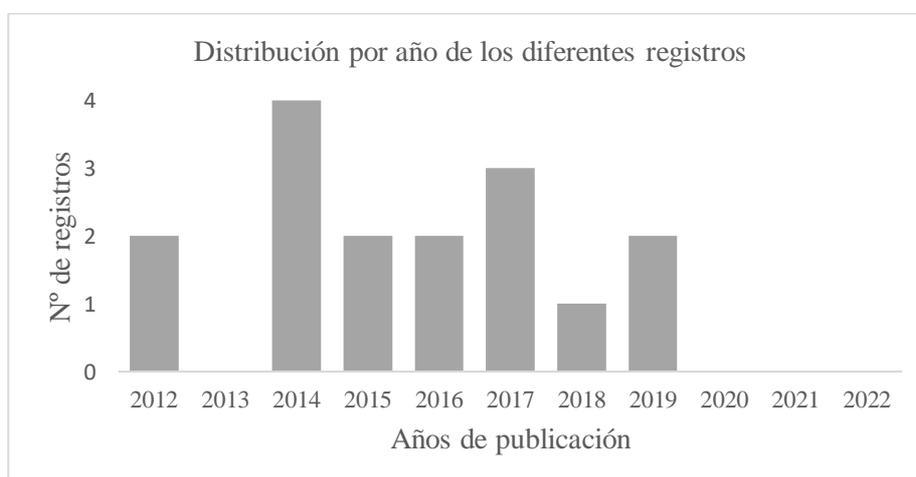
Así pues, se analizaron un total de 16 artículos: 9 ensayos clínicos^{91,93-100}, 2 estudios observacionales^{92,101} y 5 revisiones sistemáticas y meta-análisis, 4 de ellas de ensayos clínicos^{86,87,89,90} y 1 de estudios observacionales.⁸⁸

En relación con el lugar de publicación de los diferentes artículos, existe heterogeneidad en los hallazgos encontrados. Entre las áreas geográficas se encuentran Nueva Zelanda⁸⁶, China⁸⁷, Australia⁸⁹, Austria y Alemania⁹³, Japón⁹⁴, Corea⁹⁷ y Estados Unidos¹⁰⁰ con un artículo respectivamente, así como Reino Unido^{88,91}, India^{92,98} y España^{99,101} con 2 artículos respectivamente. En último lugar, se encuentra Taiwán^{90,95,96} con 3 artículos en total.

Haciendo alusión a las revistas de publicación, se puede observar también una notoria heterogeneidad en este ámbito. Las revistas *Maturitas*⁸⁶, *Br J Clin Pharmacol*⁸⁷, *Phytomedicine*⁸⁹, *Eur J Nutr*⁹¹, *J Clin Diagn Res*⁹², *J Womens Health*⁹⁴, *Nutr Res Pract*⁹⁷, *J Evolution Med Dent Sci*⁹⁸, *Gynecological Endocrinology*⁹⁹ y *Menopause*¹⁰⁰ cuentan con un artículo respectivamente. A su vez, *Eur J Clin Nutr*^{88,93}, *Climacteric*^{90,101} y *Taiwan J Obstet Gynecol*^{95,96} ofrecen 2 artículos en cada una de ellas.

Atendiendo al año de publicación de los registros encontrados, se observa una homogeneidad en la distribución de los mismos, dentro del marco temporal preestablecido para la realización de esta revisión. Así mismo, 2 de los artículos^{94,95} encontrados fueron publicados en 2012, 4 de ellos^{86,87,90,100} corresponden al año 2014, 2 publicaciones^{99,101} pertenecen al 2015, otras 2 publicaciones^{96,98} competen al año 2016, mientras que 3 registros^{89,92,97} corresponden al 2017. Finalmente, 1 publicación⁹³ y otros 2 artículos^{88,91} pertenecen al 2018 y 2019 respectivamente. (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución por año de los diferentes registros.



Fuente. Elaboración propia.



En definitiva, se puede observar que existe una considerable cantidad de ensayos clínicos, así como de revisiones sistemáticas y meta-análisis del mismo tipo de estudios, lo que podría aportar solidez metodológica a esta revisión. También se observa que no existe una predilección por ninguna revista o año de publicación, pues la mayoría de artículos encontrados se agrupan de manera homogénea por el límite temporal propuesto, salvo la excepción de los años 2013, 2020, 2021 y 2022, en los que no se han encontrado artículos disponibles. Los artículos analizados tampoco han mostrado predisposición o inclinación hacia ninguna revista de forma exclusiva, tal y como ha quedado demostrado.

En segundo lugar (Tabla 2), se ha realizado un análisis cuantitativo atendiendo a los siguientes criterios restantes: autor y año, tamaño de la muestra y principales conclusiones de los estudios.



Tabla 2. Resumen de resultados obtenidos atendiendo a autor y año, tamaño de la muestra y principales conclusiones.

AUTOR (AÑO)	MUESTRA	PRINCIPALES CONCLUSIONES
Roberts H, Lethaby A.⁸⁶ (2014)	43 ECAs (4364 participantes)	No existen pruebas concluyentes de que los suplementos de fitoestrógenos reduzcan de forma efectiva la frecuencia o gravedad de los sofocos y sudores nocturnos en pacientes perimenopáusicas o posmenopáusicas. Sin embargo, los concentrados de genisteína se deben investigar de forma adicional
Li L, Lv Y, Xu L, Zheng Q.⁸⁷ (2014)	16 ensayos controlados con placebo (1710 participantes)	Las isoflavonas de soja muestran efectos leves y lentos en la atenuación de los sofocos menopáusicos en comparación con el estradiol
Dunneram Y et. al.⁸⁸ (2019)	5 estudios observacionales (11006 participantes)	No se encontró evidencia significativa de una asociación entre los productos de soja o la leche de soja y la probabilidad de reportar síntomas vasomotores frecuentes o severos en el análisis transversal. El consumo frecuente de productos de soja, pero no de leche de soja, se asoció con una menor probabilidad de notificación posterior de síntomas vasomotores en el análisis prospectivo
Myers SP, Vigar V.⁸⁹ (2017)	5 ECAs (467 participantes)	Existe evidencia de un beneficio estadística y clínicamente significativo del uso de un extracto estandarizado específico de isoflavonas de trébol rojo (Promensil) a 80 mg/día para tratar los sofocos en mujeres menopáusicas
Chen M-N, Lin C-C, Liu C-F.⁹⁰ (2014)	15 ECAs (1753 participantes)	Los fitoestrógenos parecen reducir la frecuencia de los sofocos en las mujeres menopáusicas, sin efectos secundarios graves
Furlong ON et. al.⁹¹ (2019)	115 participantes	El consumo de aprox. 350 ml/día durante 12 semanas redujo significativamente los síntomas vasomotores en aquellas pacientes con síntomas más graves al inicio del estudio. Las bebidas de soja pueden proporcionar un tratamiento alternativo y natural para aliviar los síntomas vasomotores



Ahsan M, Mallick AK.⁹² (2017)	51 participantes	Este estudio proporciona evidencia de los beneficios potenciales de las isoflavonas de soja en la mejora de la puntuación de la Escala de Calificación de la Menopausia (MRS), tanto en las mujeres perimenopáusicas y las mujeres posmenopáusicas
Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M.⁹³ (2018)	192 participantes	Se demostró que el extracto de germen de soja con 100 mg de glucósidos de isoflavona reduce modestamente, pero significativamente, los sofocos menopáusicos
Aso T. et. al.⁹⁴ (2012)	160 participantes	Se demostró efectos beneficiosos de un suplemento de 10 mg de S(-) equol natural consumido diariamente durante 12 semanas sobre los principales síntomas de la menopausia, específicamente sofocos y rigidez de los músculos del cuello o los hombros, en mujeres japonesas posmenopáusicas. Este suplemento ofrece una alternativa prometedora para el manejo de los síntomas de la menopausia
Yang T-S. et. al.⁹⁵ (2012)	130 participantes	El extracto de soja es muy eficaz para aliviar los síntomas de la menopausia y demuestra un efecto positivo sobre el sistema cardiovascular y el esqueleto
Chen F-P. et. al.⁹⁶ (2016)	260 participantes	Femarelle mejoró significativamente los síntomas del climaterio en mujeres posmenopáusicas taiwanesas. Sin embargo, se necesita una evaluación adicional con respecto a la seguridad del consumo a largo plazo
Lee H, Choue R, Lim H.⁹⁷ (2017)	87 participantes	El suplemento de isoflavonas de 70 mg tiene efectos beneficiosos sobre los marcadores de formación ósea; sin embargo, no mostró ningún beneficio en comparación con el placebo sobre los síntomas climatéricos o la calidad de vida



Vithal S.⁹⁸ (2016)	90 participantes	Los fitoestrógenos redujeron significativamente la incidencia de síntomas vasomotores, insomnio, letargo, sequedad vaginal, dificultad para orinar, ardor miccional y dolores musculares, óseos y articulares después de 6 meses de terapia regular. Hubo una caída estadísticamente significativa en la puntuación de gravedad a los 6 meses en los síntomas vasomotores, insomnio, letargia, sequedad vagina y ardor miccional. Las preparaciones fitoestrogénicas ofrecen una opción atractiva para la gestión de síntomas posmenopáusicos y están libres de efectos secundarios
Tranche S. et. al.⁹⁹ (2015)	147 participantes	El consumo regular de ViveSoy® mejora los síntomas de la menopausia tanto en el dominio somático como en el urogenital, así como la calidad de vida relacionada con la salud en mujeres peri y posmenopáusicas
Crawford SL. et. al.¹⁰⁰ (2014)	130 participantes	Una frecuencia de dosificación de 2 a 3 veces al día puede mejorar el beneficio de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vasomotores, particularmente en los productores de equol y para los síntomas nocturnos
Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llana P.¹⁰¹ (2015)	631 participantes	El tratamiento con DT56a dio como resultado una reducción significativa en el número y la intensidad de los sofocos en mujeres posmenopáusicas, especialmente en aquellas con síntomas frecuentes, y estos se observaron dentro del primer mes del tratamiento

Fuente. Elaboración propia.



En relación con los tamaños muestrales, se puede observar que existe una gran variedad en cuanto a los participantes de los diferentes estudios.

Por un lado, las revisiones sistemáticas y meta-análisis se caracterizan por aglutinar una cantidad considerable de participantes, en las que algunas de ellas, el número asciende a 11006 participantes⁸⁸, o bien, 1753 participantes⁹⁰. También podemos encontrar revisiones de hasta 43 ECAs con un total de 43634 participantes⁸⁶, lo que podría inducir, tal y como se ha comentado con anterioridad, a observar e interpretar los resultados con una visión fidedigna en relación con la calidad de los mismos.

No obstante, en el análisis de los diferentes estudios independientes, se puede obtener conclusiones dispares. En primer lugar, existe una numerosa cantidad de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados con placebo^{91,93-100}, lo que a priori, podría también aportar robustez metodológica a esta revisión. Sin embargo, se puede observar que, en la mayoría de ellos, el número de participantes se podría considerar relativamente limitado^{91-95,97-99,100}. Así mismo, el estudio independiente con una cantidad más llamativa de participantes, concretamente 631 participantes, se trata de un estudio observacional.¹⁰¹

9.2. Análisis de contenido de los hallazgos obtenidos

El análisis de los hallazgos obtenidos en los diferentes artículos se ha agrupado atendiendo a 3 categorías principales. Por un lado, el nivel de efectividad o evidencia encontrada entre el consumo de fitoestrógenos o isoflavonas y la sintomatología vasomotora, la posología y forma de administración de estos compuestos y su relación con la sintomatología, así como el análisis de los efectos percibidos en las mujeres.

9.2.1. Efectividad del consumo de fitoestrógenos o isoflavonas y sintomatología vasomotora

De los ensayos clínicos analizados, 8 estudios^{91,93-96,98-100} mostraron una reducción estadística o clínicamente significativa en la reducción de los síntomas vasomotores en relación con el consumo de fitoestrógenos o isoflavonas, mientras que uno de ellos⁹⁷ no mostró una reducción de dichos síntomas en comparación al placebo.

En relación con el análisis de los estudios observacionales incluidos, los 2 artículos^{92,101} mostraron una reducción en los síntomas vasomotores en relación al consumo de isoflavonas.



Conforme a las revisiones sistemáticas y meta-análisis de ensayos clínicos, se puede observar que 3 de los artículos^{87,89,90} muestran una reducción significativa de los síntomas vasomotores (sofocos) en comparación con el placebo. No obstante, uno de estos meta-análisis⁸⁷ exhibe que estos efectos son leves y lentos en comparación con la terapia de estradiol. Así mismo, una revisión Cochrane⁸⁶ no evidenció una mejora en los síntomas vasomotores de la menopausia en relación a una dieta alta en soja, extractos de soja o extractos de trébol rojo, aunque si pone de manifiesto que los concentrados de genisteína deben estudiarse de forma adicional, así como aquellos suplementos de S-Equol, un metabolito activo de la isoflavona daidzeína, en el que ambos mostraron una reducción de los sofocos en algunos de los ensayos analizados con baja probabilidad de sesgo y alta calidad metodológica.

Así mismo, la única revisión sistemática de estudios observacionales incluida en esta revisión⁸⁸ ofreció datos contradictorios. Dicha revisión, no encontró evidencia significativa entre el consumo de productos de soja o la leche de soja y la mejora de los síntomas vasomotores en el análisis transversal, sin embargo, en el análisis prospectivo del estudio, se demostró que el consumo frecuente de productos de soja, pero no de leche de soja, se asoció con una mejora en la notificación de los síntomas vasomotores.

En consecuencia, se puede observar que los datos respecto a la eficacia de las isoflavonas en la sintomatología vasomotora no son, en todos los casos, consistentes. Existen datos relativamente sólidos que abalan o certifican su eficacia, mientras que otros rechazan sus posibles efectos beneficiosos, o en tal caso, muestran efectos leves. Existe también una variabilidad importante en la metodología e intervenciones empleadas en los diferentes estudios, así como se ha mencionado, notables diferencias en los tamaños muestrales, lo que podría, en principio, dar explicación a las conclusiones encontradas.

9.2.2. Posología y forma de administración de fitoestrógenos o isoflavonas y su relación con la sintomatología vasomotora

Los resultados se han agrupado, a su vez, en función de su dosis, aunque existe una gran complejidad en su asociación, debido principalmente, a la enorme heterogeneidad en las dosis encontradas, así como también en su forma de administración, ya sea a través de suplementación en formato cápsulas, comprimidos o formatos similares^{86,87,89,90,92-98,100,101}, o a través de alimentos o preparaciones incorporadas en la alimentación diaria.^{88,91,99}

En todos los estudios independientes analizados, las dosis empleadas oscilan entre los 10 mg hasta los 100 mg de isoflavonas. En el caso de las revisiones sistemáticas y meta-análisis, este límite



superior asciende hasta los 200 mg de isoflavonas diarias. Sin embargo, cabe destacar que, dos de los estudios independientes analizados^{96,101} corresponden a un suplemento estandarizado en cápsulas (Femarelle®) de DT56a, un compuesto a base de extracto de Tofu proveniente de soja fermentada en el que cada cápsula contenía 320 mg de dicho extracto y en el que se utilizaron dos cápsulas diarias (640 mg/ día), sin embargo, tanto la ficha técnica del producto como los estudios analizados no especifican qué cantidad y tipología exacta de isoflavonas corresponden a estos 320 mg, por lo que en estos dos estudios resulta imposible categorizar las dosis empleadas tal y como se ha realizado en los demás artículos.

Así pues, comenzando por aquellos estudios independientes que únicamente se realizaron en forma de suplementación, y haciendo alusión a estos dos últimos estudios mencionados^{96,101}, dicho suplemento (Femarelle®), demostró una notable mejora en los síntomas vasomotores desde las primeras 4 semanas hasta las 8 semanas después del tratamiento en el caso del ensayo clínico, así como durante el mes de tratamiento del estudio observacional. Así mismo, Chen F-P et. al.⁹⁶ (2016) relatan que existe una potente correlación positiva entre el tiempo de consumo de Femarelle® y la mejora en los síntomas vasomotores.

En relación con las dosis más altas de 200 y 100 mg encontradas, Imhof M. et. al.⁹³ (2018) utilizaron 250 mg de extracto seco de germen de soja al día, que contenía 100 mg de isoflavonas totales, entre los que un 3,1% (3,1 mg) eran de genisteína, 15,5% (15,5 mg) de daidzeína y 7,7% (7,7 mg) de gliciteína, tras 12 semanas de tratamiento, se demostró una disminución modesta, pero estadísticamente significativa de los sofocos, sobre todo en aquellas mujeres con síntomas más frecuentes o graves al inicio. Ahsan M. et. al.⁹² (2017) emplearon también 100 mg de isoflavonas por día, mostrando tras 12 semanas de tratamiento, mejoras en la puntuación de los sofocos, especialmente en las mujeres perimenopáusicas. Estos datos podrían coincidir, a su vez, con Crawford SL. et. al.¹⁰⁰ (2014), que investigaron cuál era la frecuencia y/o dosis más eficaz para tratar los sofocos menopáusicos, y en el que se utilizaron dosis de 33 mg, 66 mg, 100 mg y 200 mg de isoflavonas durante 12 semanas. Los autores demostraron que la reducción en la tasa de sofocos fue más significativa en las dosis de 100 mg y 200 mg, y en dosificaciones más frecuentes (2-3 veces al día) frente a una única dosis.

En cuanto a las dosis medias de isoflavonas, Lee H. et. al.⁹⁷ (2017) utilizaron una cápsula con 336 mg de extracto de soja por día, que contenía 70 mg de isoflavonas, entre los que 30 mg eran gliciteína, 20 mg daidzeína y 12,4 mg genisteína. Tras 12 semanas de tratamiento, no se mostraron beneficios frente al placebo. Sin embargo, y de manera contraria, Vithal S. et. al.⁹⁸ (2016) involucraron una dosis similar de 75 mg/ día de isoflavonas en una sola toma durante 6 meses, mostrando una disminución significativa en la incidencia de los sofocos de hasta un 20%.



Así mismo, y en relación con otras dosificaciones de carácter medio, Yang T-S et. al.⁹⁵ (2012) analizaron los efectos del uso de 35 mg de extracto de soja, que contenía 17,5 mg de isoflavonas con 5,25 mg de gliciteína, 8,75 mg de daidzeína y 3,5 de genisteína, así como el uso de 70 mg del mismo compuesto de extracto de soja con la correspondiente doble composición de los valores anteriores (35 mg de isoflavonas). En ambos grupos, la dosis se dividió en dos partes iguales tomadas dos veces al día. La investigación demostró, tras 6 meses de tratamiento, una alta eficacia frente a los síntomas vasomotores en ambas dosis de manera similar, aunque con una muy ligera o tenue inclinación hacia el grupo de 17,5 mg de isoflavonas, lo que pone en contradicción a otros estudios anteriores en los que se favorecen las dosis más altas empleadas.

Así mismo, y en relación con las dosis más bajas encontradas, Aso T. et. al.⁹⁴ (2012) utilizaron 10 mg de S(-) equol al día durante 12 semanas, mostrando una alta eficacia en la mejora de los sofocos menopáusicos. Este hecho contradice también a otros estudios encontrados frente a la utilización de dosis más altas para conseguir el efecto terapéutico esperado. Sin embargo, el hecho de que se utilizara un preparado de S(-) equol, que, al tratarse de un metabolito activo de la daidzeína, permitiría alcanzar niveles séricos más altos que otras isoflavonas que necesitan de su metabolización intestinal, podría explicar esta contrariedad, y más aún cuando el estudio analizado posee una muy alta calidad metodológica y una baja probabilidad de sesgo. Otros estudios también han puesto énfasis en este hecho.^{86,100}

En segundo lugar, se ha querido analizar aquellos artículos independientes que han hecho alusión a alimentos o preparaciones en la alimentación diaria, sin realizar una categorización por dosis de manera inicial debido al número limitado de registros, aunque sin perjuicio de su análisis e implicación.

Así pues, Furlong ON. et. al.⁹¹ (2019) analizaron el impacto del consumo de leche de soja proveniente de una marca comercialmente disponible (Alpro®), utilizando 3 grupos que consumieron 100 ml/ día (10 mg de isoflavonas), 350 ml/ día (35 mg de isoflavonas) o 600 ml/ día (60 mg de isoflavonas). Tras 12 semanas, se demostró una reducción significativa en los síntomas vasomotores en aquellas mujeres del grupo de 350 ml/ día, sobre todo en aquellas mujeres con síntomas más graves al inicio de la intervención. Este estudio apoyaría, en la misma línea, el análisis de Tranche S. et. al.⁹⁹ (2015), que examinaron también el impacto del consumo de una marca de leche comercialmente disponible (ViveSoy®), y que tras el consumo de 500 ml de leche al día (50 mg de isoflavonas), los autores demostraron que tras 12 semanas de tratamiento mejoraron significativamente los sofocos en mujeres peri- y posmenopáusicas. Ambos estudios podrían apoyar la inclinación previamente encontrada, respecto a la utilización de dosis medias o altas para conseguir los efectos positivos sobre la sintomatología vasomotora.



En último lugar, se ha querido hacer alusión a las revisiones sistemáticas y meta-análisis, y como se ha comentado de manera inicial, las dosis oscilaron entre los 10 mg y los 200 mg de isoflavonas. En este análisis se han tenido en cuenta tanto intervenciones mediante cápsulas, comprimidos o formatos similares^{87,89,90}, así como de alimentos o preparaciones incorporadas en la alimentación diaria^{86,87,88}

Dunneram Y. et. al.⁸⁸ (2019) analizaron el consumo frecuente de productos de soja (tempeh, tofu, granos de soja etc.) y, por separado, de leche de soja, como parte de la alimentación diaria y su relación con la sintomatología vasomotora. Ninguno de los estudios hizo mención de la cantidad exacta de productos, sino a su consumo de forma mensual, semanal, diaria o nunca/ rara vez. Solo el consumo frecuente de productos de soja mostró beneficios frente a los síntomas de manera prospectiva, y no en el análisis transversal, contradiciendo a estudios anteriores^{91,99} en la utilización de leche de soja como actor principal en la mejora de los síntomas. Sin embargo, el no conocer la cantidad de producto y/o las dosis empleadas, imposibilita dar fiabilidad a la comparación. Así mismo, Dunneram Y. et. al.⁸⁸ (2019) mencionan como posible causa a este hecho, la menor cantidad de isoflavonas presentes en la leche de soja frente a otros productos más concentrados como pueden ser el tofu o los granos de soja.

En la misma línea, una revisión Cochrane⁸⁶ no mostró efectos entre el consumo de altos niveles de soja en la alimentación y la frecuencia o severidad de los sofocos, aunque sí encontró que dosis de 30 mg a 60 mg de genisteína, podían aliviar los sofocos en una serie de estudios. Sin embargo, en esta revisión, se encontraron también efectos positivos con dosis más bajas de genisteína, en una serie de estudios de alta calidad.^{95,97}

Chen M-N. et. al.⁹⁰ (2014) recopilaron 15 ECAs en los que las dosis variaron desde los 5 mg a los 100 mg de isoflavonas mediante suplementación. En el análisis de los datos, los autores mostraron una reducción significativa en los sofocos, aunque no en otros dominios como pueden ser las sudoraciones. No obstante, los autores hacen hincapié en la gran heterogeneidad encontrada en los hallazgos analizados.

Así mismo, Li L. et. al.⁸⁷ (2014) involucraron 16 artículos con dosis que oscilaron entre los 30 mg y 200 mg de isoflavonas al día. De dichos artículos, 11 fueron en formato de cápsula y otros 5 en formato de polvo de soja o preparaciones culinarias que garantizaron las cantidades de isoflavonas correspondientes. Los datos mostraron efectos lentos y leves, en comparación con la terapia de estradiol, en la mejora de los sofocos.



Finalmente, Myers SP. et. al.⁸⁹ (2017) analizaron 5 ECAs de un preparado estandarizado de *Trifolium Pratense* o trébol rojo (Promensil) con una dosis de 80 mg/ día de isoflavonas. Se demostró una reducción estadística y clínicamente significativa en los sofocos.

En consecuencia, se puede observar como una cantidad importante de estudios ofrecen beneficios en las dosis más altas encontradas^{92,93,97,98,100}, así como también en aquellos casos en los que se favorecen dosis más frecuentes, frente a dosis únicas^{95,100}, lo que podría ser explicado por una mayor concentración sérica de isoflavonas de manera constante y su relación con la mejora de los síntomas vasomotores. No obstante, otros estudios no muestran esta relación dosis-dependiente.^{95,95} Así mismo, se puede encontrar la misma problemática con las revisiones sistemáticas y meta-análisis, que pretenden dar solidez a los hallazgos anteriores. Si bien es cierto que, algunos de ellos ofrecen una relación positiva y su calidad metodológica es consistente, es frecuente encontrar detrás una cantidad considerable de estudios heterogéneos en relación con la dosis^{87,90}, o bien otros destacan la necesidad de realizar estudios adicionales.⁸⁶ No obstante, parecen haber datos preliminares que apoyarían dosis más altas, o bien aquellas con altos grados de concentración o biodisponibilidad.

Aunque es verdad que, el grueso de los resultados corresponde a dosis o estandarizaciones en formato cápsula o similares, aún son pocos los estudios que avalen el efecto terapéutico mencionado por medio de la alimentación o productos alimentarios. Por ello, se necesitan más estudios adicionales que confirmen los hallazgos encontrados.

9.2.3. Análisis de los efectos percibidos

Para el análisis de los resultados obtenidos en base a las intervenciones terapéuticas, la mayoría de los autores hicieron, principalmente, uso de diferentes escalas y cuestionarios para evaluar la sintomatología y su evolución.

Se utilizaron el Índice de Blatt-Kupperman^{89,90,97}, la Escala climatérica de Greene^{91,93-96,100}, la *Menopause Rating Scale (MRS)*^{92,99}, la *Menopause Quality of Life (MENQOL)*^{97,100}, así como otros cuestionarios tales como el *Modified Climacteric Symptom Evaluation Form Checklist*⁹⁴, la *Vas Analog Scale (VAS)*⁹⁴ o la *Hot Flash Related Daily Interference Scale*¹⁰⁰. Muchos de los estudios hicieron, a su vez, uso de diarios para constatar un evolutivo de los sofocos en las participantes, así como su frecuencia y severidad^{93,96,100,101}. A su vez, otros estudios no mostraron o especificaron los instrumentos de medida o cuestionarios utilizados^{86,87}, o bien confeccionaron sus propios cuestionarios en base a una escala de gradiente de severidad y frecuencia de los sofocos menopáusicos.^{88,98}



Debido a la gran disparidad de escalas empleadas, así como de diferentes metodologías o cuestionarios personalizados, resulta complejo establecer criterios de comparabilidad entre las diferentes escalas utilizadas y resultados obtenidos.

No obstante, la escala más usada ha sido la Escala Climatérica de Greene. Esta escala validada está ampliamente aceptada en el campo científico, y permite agrupar síntomas y establecer un coeficiente de correlación entre síntoma y dominio de síntomas (entre los que se encuentran los vasomotores), midiendo también la fortaleza de asociación entre ambos. Así mismo, consta de 21 síntomas climatéricos, entre los que se encuentran los sofocos o las sudoraciones, y en los que se puntúa desde 0 (ninguna molestia), 1 (poca molestia), 2 (molestia regular) y 3 (mucho molestia).

Otras escalas tradicionalmente utilizadas como el Índice de Blatt-Kupperman, involucran una metodología similar, en las que se valora la intensidad de la sintomatología en base a severa (>35), moderada (20-35) y leve (<20), y en el que cada síntoma tiene asociado una constante que se multiplica por el valor otorgado a la intensidad de la sintomatología.¹⁰²

Así pues, la mayoría de los estudios realizaron una evaluación al inicio, durante el tratamiento, así como tras la finalización de este. Incluso, algunos estudios realizaron una posterior evaluación semanas después tras la finalización de los mismos.

En consecuencia, una gran parte de los resultados obtenidos proceden de escalas validadas científicamente, lo que se traduce en una mayor consistencia, reproducibilidad, utilidad y validez, y más aún cuando las variables a tratar radican en síntomas o entidades altamente subjetivas como pueden ser los sofocos. No obstante, se encuentra también un número considerable de autores que emplearon escalas autoelaboradas, o directamente, no especificaron las mismas. Así mismo, otros autores complementan los datos anteriores con diarios elaborados por los propios encuestadores, por las propias participantes, o ambos. Aquellos estudios donde se realizaron diarios elaborados únicamente por las participantes podrían añadir un grado de subjetividad adicional a los resultados obtenidos.

10. Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de esta revisión podemos encontrar, principalmente, aquellas derivadas de las limitaciones preestablecidas en la búsqueda.

En primer lugar, se limitó el análisis de los estudios pertinentes a únicamente 10 años, eludiendo otros potenciales artículos de años anteriores. A su vez, se limitó el idioma a castellano e



inglés, eliminando otros registros encontrados en otros idiomas como, por ejemplo, el portugués. En la búsqueda de los diferentes artículos, existía también una cantidad importante de potenciales artículos sin acceso a texto completo, lo que pudo haber eliminado textos de gran relevancia a la revisión.

En segundo lugar, se eliminaron diversos artículos sumamente viables que combinaban isoflavonas con otros compuestos. En muchos de estos registros, algunos de estos compuestos se traban de aminoácidos, proteínas u otras sustancias. Si bien en algunos de ellos, como pueden ser ciertos aminoácidos, no se espera que modifiquen o incidan sobre la sintomatología vasomotora, o produzcan un factor de confusión, se decidió eliminar por completo estos registros para que la revisión tuviera la mayor solidez metodológica posible.

Así mismo, otros aspectos como el limitado número de estudios incluidos deben tenerse en cuenta de cara a establecer las limitaciones metodológicas de la investigación.

11. Conclusión

Muchos de los estudios y revisiones analizadas muestran una relación positiva entre los fitoestrógenos e isoflavonas y la sintomatología vasomotora (sofocos)^{87-96,98-101}, mientras que otros no muestran ninguna asociación.^{86,97}

No obstante, la gran heterogeneidad de los hallazgos encontrados frente a la dosis o estandarización, así como la forma de administración, dificulta asentar conclusiones definitivas.

Por un lado, solo dos estudios^{91,99} analizaron el impacto específico de un alimento (leche de soja) consumido como parte de la alimentación habitual, y que ambos utilizaron dosis similares para la investigación. Sin embargo, este hecho, sumado al limitado número de participantes, así como que se trataba de ensayos clínicos abiertos y sin grupo placebo, podría poner de relieve la necesidad de tomar los resultados con precaución y la necesidad de realizar más ensayos en esta línea, al igual que con una de las revisiones de estudios observacionales⁸⁸, que mostró resultados contradictorios, y una revisión Cochrane⁸⁶, que negó esta asociación. Por consiguiente, se debe indagar sobre productos alimentarios que contengan concentraciones elevadas de isoflavonas de cara a poder plantear recomendaciones dietético-nutricionales concretas.

Así pues, la mayoría de los artículos se centraron, tal y como se ha demostrado, en la suplementación como manera de garantizar el aporte correspondiente de isoflavonas, pues parece ser



el método más fiable de cara a estudiar una posible vinculación gracias a la medición y cuantificación exacta de los niveles de isoflavonas.

La gran heterogeneidad en las dosis tampoco permite ofrecer recomendaciones firmes y sólidas frente a la suplementación, así como el limitado tamaño muestral en algunos de los estudios. No obstante, es cierto que existe una corriente a favorecer dosis más altas o bien aquellas que garanticen un nivel sérico adecuado de estos compuestos, como puede ser el caso del S-(-) equol. Existen datos preliminares relativamente sólidos y consistentes que apoyan la necesidad de realizar más ensayos clínicos de alta calidad para evaluar este hecho.

Así mismo, otras variables deben tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados y que podrían favorecer o perjudicar el papel de las isoflavonas en la sintomatología vasomotora. Entre ellos, podemos encontrar como algunos de los estudios no muestran la tipología y cantidad exacta de isoflavonas^{88,96,101}. Así mismo, solo algunos estudios reflejan que han utilizado métodos o estrategias para asegurar una correcta pureza y dosis del producto empleado, utilizando productos que estén sujetos a la normativa *Good Manufacturing Practice (GMP)*^{89,100} que aseguran, con totales garantías, la seguridad, pureza y eficacia de los mismos; mientras que otros realizan análisis en laboratorios privados independientes.^{89,97} Esto podría ser un fenómeno diferenciador en relación a las diferencias encontradas entre los compuestos a modo de suplementación, o incluso, de los productos alimenticios.

De la misma manera, en algunos estudios se limita el consumo de isoflavonas por medio de la alimentación u otros suplementos de manera paralela a las participantes incluidas^{91,92,93,96,97,99,100}, mientras que en otros no se especifica este hecho o bien no se realiza ninguna limitación^{94,95,98,101}. En esta línea, cabría encajar también el hecho de que algunas intervenciones se realizaron en población asiática^{94,95,96,97}, que clásicamente ha estado vinculada con un consumo diario más elevado de isoflavonas que la población caucásica u occidental. Estos fenómenos podrían conducir a una enorme variabilidad en los hallazgos encontrados y requieren de un mayor control en estudios posteriores, de cara a limitar estas posibles variables de confusión.

Al mismo tiempo, es necesario destacar que, únicamente, un meta-análisis de Li L. et. al.⁸⁷ (2014), compara y cuantifica la eficacia del consumo de isoflavonas con la terapia de estradiol, en relación con la mejora de la sintomatología vasomotora. Esto cobra especial importancia puesto que, hasta hoy, únicamente la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) es la que ha demostrado científicamente mejorar esta sintomatología, y actualmente es el único meta-análisis que se conoce atendiendo a esta comparación. Es necesario realizar nuevas investigaciones adicionales que examinen y verifiquen este hecho.



Aunque no forma parte del eje central de esta investigación atender a los efectos adversos de las isoflavonas, en la mayoría de los estudios analizados no se encontraron datos relevantes de efectos adversos ni datos preliminares que suscitaran ningún tipo de preocupación o alarma sobre el consumo de las diferentes dosis empleadas, ni mucho menos aún, por el consumo alimentario. Las personas intolerantes o con alergias a la soja o alguno de los componentes de las diferentes presentaciones deben estudiarse de manera personalizada. No obstante, deben realizarse estudios adicionales, sobre todo en poblaciones especialmente vulnerables como pueden ser aquellas mujeres con cáncer de mama o historial previo del mismo.

Así pues, es imprescindible realzar que, el pilar central de un climaterio saludable pasa por una alimentación saludable, basada principalmente en un patrón dietético mediterráneo y con un nivel adecuado de actividad física. Estos dos elementos permiten limitar o amortiguar los efectos adversos frutos del envejecimiento *per se*, así como aquellos derivados del propio climaterio. Cabe recordar que, los fitoestrógenos e isoflavonas, están presentes en la soja, legumbres, cereales, frutas, verduras y diferentes tipos de semillas, en mayor o menor medida. Es indiscutible que, este tipo de alimentos, poseen abundante y férrea evidencia científica conforme a su capacidad de contribuir a una mejor salud, mejorar los parámetros cardiovasculares y aportar una enorme cantidad de vitaminas, minerales, proteínas y sustancias antioxidantes. A su vez, está demostrado que el consumo de estos compuestos permite desplazar de la alimentación diaria otros elementos nocivos como pueden ser las harinas refinadas, azúcares o grasas hidrogenadas, entre otros.

En conclusión, las isoflavonas parecen tener cierta relación con la mejora de la sintomatología vasomotora. Sin embargo, existe una gran heterogeneidad con respecto a la dosis y forma de administración, lo que limita ofrecer conclusiones definitivas. No obstante, los profesionales enfermeros deben asesorar a las mujeres respecto a los hábitos dietético-nutricionales, apoyando o promocionando el patrón dietético mediterráneo, así como la necesidad e importancia de una alimentación saludable. En base a ello, el uso o recomendación de alimentos ricos en isoflavonas dentro de dicho patrón alimentario, podría estar respaldado por los datos encontrados, en detrimento de otros productos o elementos menos saludables. Así mismo, estas recomendaciones podrían verse acompañadas de la necesidad de favorecer dosis de carácter medio-alto, así como que su consumo sea frecuente y constante. En consecuencia, se sugiere la necesidad de realizar más estudios adicionales de alta calidad que confirmen este fenómeno.



12. Bibliografía

1. Nelson H. Menopause. The Lancet [Internet] 2008 [Consultado 1 Feb 2022]; 371(9614): 760-70. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(08\)60346-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(08)60346-3/fulltext)
2. Sosa Henríquez M. et. al. Edad de presentación de la menopausia en la mujer canaria. Rev San Hig Púb [Internet] 1994 [Consultado 1 Feb 2022]; 68(3): 385-92. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL68/68_3_385.pdf
3. Salvador J. Climaterio y Menopausia: Epidemiología y Fisiopatología. Rev Per Ginecol Obstet [Internet] 2008 [Consultado 1 Feb 2022]; 54(2): 71-8. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428188003>
4. Cano Sánchez A. Patología del climaterio. En: Cabero Roura, L, director. Tratado de ginecología y obstetricia. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012. p. 538-43
5. Calvo Pérez A. et. al. Perimenopausia. Menoguía AEEM. [Internet]. Barcelona: Auregràfic, SL; 2014 [Consultado 1 Feb 2022]. Disponible en: <https://aeem.es/download/perimenopausia/>
6. Bravo Zurita MJ, Serbassi M. Epidemiología y fisiología. En: IMC S.A., editor. Manual Básico de Menopausia. 1ª ed. Madrid: IMC. S.A.; 2020. p. 11-3
7. Kruszynska A, Slowinska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. Prz Menopauzalny. [Internet] 2017 [Consultado 16 Feb 2022]; 16(2):47-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509971/>
8. Valenzuela Mazo P, Arteaga-Urzúa E, Pou-Ferrari R, Villaseca-Déllano P. Etapas reproductivas en la mujer adulta: transición a la menopausia. En: José de Jesús, director. Climaterio y menopausia. 1ª ed. Ciudad de México: Nieto Editores; 2016. p. 1-11
9. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2021. Tabla de población residente en España; [Consultado 2 Feb 2022]; [2 pantalla]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981



10. Instituto Nacional de Estadística (INE) [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística: 2020. Tabla de esperanza de vida al nacimiento en mujeres; [Consultado 2 Feb 2022] [1 pantalla]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1414>
11. Goerlich Gisbert F, Pinilla Pallejà R. Esperanza de vida en España a lo largo del siglo XX [Internet]. Bilbao: Fundación BBVA, 2006 [Consultado 10 Feb 2022]. Disponible en: https://www.fbbva.es/wp-content/uploads/2017/05/dat/DT_2006_11.pdf
12. Miñano Navarro A. Fisiología del climaterio. Cronología. Fenomenología. Mecanismo. En: Cabero Roura, L, director. Tratado de Ginecología y Obstetricia. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012. p. 256-64
13. Shuster LT, Rhodes BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. Maturitas [Internet] 2010 [Consultado 10 Feb 2022]; 65(2):161-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.08.003>
14. Dongshan Z, Hsin-Fang C, Dobson AJ, Nirmala P, Giles GG, Bruinsma F. Age at natural Menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. The Lancet [Internet] 2019 [Consultado 11 Feb 2022]; 4(11): E553-E64. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30155-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30155-0)
15. Anagnostis P. et. al. Early Menopause is associated with increased risk of arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. [Internet] 2020 [Consultado 11 Feb 2022]; 135:74-9. Disponible en: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(20\)30214-0/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(20)30214-0/fulltext)
16. Roman Lay AA, Ferreira do Nascimento C, Lessa Horta B, Chiavegatto Filho AD. Reproductive factors and age at natural menopause: A systematic review and meta-analysis. Maturitas. [Internet] 2020 [Consultado 11 Feb 2022]; 131:57-64. Disponible en: [https://www.maturitas.org/article/S0378-5122\(19\)30452-9/fulltext](https://www.maturitas.org/article/S0378-5122(19)30452-9/fulltext)
17. Baronchelli S. et. al. Investigation the role of X chromosome breakpoints in premature ovarian failure. Mol Cytogenet [Internet] 2012 [Consultado 11 Feb 2022]; 5(32). Disponible en: <https://molecularcytogenetics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1755-8166-5-32>



18. Whitcomb BW. et. al. Cigarette Smoking and Risk of Early Natural Menopause. *Am J Epidemiol* [Internet] 2017 [Consultado 11 Feb 2022]; 187(4):696-704. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888979/>
19. Sun L. et. al. Meta-analysis suggest that smoking is associated with an increased risk of early natural menopause. *Menopause*. [Internet] 2012 [Consultado 12 Feb 2022]; 19(2):126-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21946090/>
20. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. [Internet] 2019 [Consultado 12 Feb 2022]; 22(4):403-11. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2019.1574738>
21. Barrea, L, Pugliese G, Laudisio D, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Does Mediterranean diet could have a role on age at menopause and in the management of vasomotor menopausal symptoms? The viewpoint of the endocrinological nutritionist. *Current Opinion in Food Science*. [Internet] 2021 [Consultado 13 Feb 2022]; 38:171-81. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.02.018>
22. Vázquez Fernández F, Vázquez Rodríguez A, Vázquez Rodríguez LT. Medidas complementarias o alternativas en la menopausia. En: Cabero Roura, L, director. *Tratado de Ginecología y Obstetricia*. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012. p. 566-72
23. Purdue-Smithe AC. et. al. Vitamin D and calcium intake and risk of early menopause. *Am J Clin Nutr*. [Internet] 2017 [Consultado 13 Feb 2022]; 105(6):1493-501. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/105/6/1493/4633994>
24. Purdue-Smithe AC. et. al. A prospective Study of Dairy-Food Intake and Early Menopause. *Am J Epidemiol*. [Internet] 2019 [Consultado 13 Feb 2022]; 188(1):188-96. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwy212>
25. Tremellen K, Pearce K. Influence of nutrition on the decline ovarian reserve and subsequent onset of natural menopause. *Human Fertility* [Internet] 2016 [Consultado 14 Feb 2022]; 19(3):173-79. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14647273.2016.1205759>
26. Hagey A, Warren MP. Role of Exercise and Nutrition in Menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. [Internet] 2008 [Consultado 14 Feb 2022]; 51(3):627-41. Disponible en:



- https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Fulltext/2008/09000/Role_of_Exercise_and_Nutrition_in_Menopause.18.aspx?casa_token=TfheXPoazQwAAAAA:FOTMD4khTvkaAUM0ieTn5BdNXfQJ7vm0nyjvjoE1i1_XIY5JBc0vDT5pLMWu7qJE4EbkHxGmIJf4spdjTfV8P8qYIsJM
27. Yang Y, Huang Weiyu YL. Effects of Environment and Lifestyle Factors on Premature Ovarian Failure. *Environment and Female Reproductive Health*. [Internet] 2021 [Consultado 14 Feb 2022]; 1300:63-111. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-33-4187-6_4
 28. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004 [Consultado 17 Feb 2022]. Disponible en: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/GPC_menopausia_definitiva.pdf
 29. Martín Azaña MJ, Iglesias Goy E. Terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. *Del Sistema Nacional de Salud* [Internet] 1999 [Consultado 17 feb 2022]; 23(2). Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/hormonal.pdf>
 30. Monteleone P. et. al. Symptoms of Menopause - global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet] 2018 [Consultado 17 feb 2022]; 14:199-215. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2017.180>
 31. Xu Q, Lang CP, Rooney N. A systematic review of the longitudinal relationships between subjective sleep disturbance and menopausal stage. *Maturitas*. [Internet] 2014 [Consultado 22 feb 2022]; 79(4):401-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.09.011>
 32. Proserpio P. et. al. Insomnia and Menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric*. [Internet] 2020 [Consultado 22 feb 2022]; 23(6):539-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1799973>
 33. Nicol-Smith L. Causality, menopause, and depression: a critical review of the literature. *BMJ*. [Internet] 1996 [Consultado 22 feb 2022]; 313:1229. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7067.1229>



34. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* [Internet] 2007 [Consultado 23 feb 2022]; 10(6):448-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13697130701611267>
35. Weber MT, Maki PM, McDemort MP. Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* [Internet] 2014 [Consultado 23 feb 2022]; 142:90-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.06.001>
36. Birkhäuser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas.* [Internet] 2002 [Consultado 24 feb 2022]; 41(1):3-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0378-5122\(02\)00009-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5122(02)00009-9)
37. Worsley R, Bell R, Kulkarni J, Davis SR. The association between vasomotor symptoms and depression during perimenopause: A systematic review. *Maturitas* [Internet] 2014 [Consultado 24 feb 2022]; 77(2):111-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.11.007>
38. Gibbs Z, Lee S, Kulkarni J. What factors determine whether a woman becomes depressed during the perimenopause? *Arch Womens Ment Health.* [Internet] 2012 [Consultado 24 feb 2022]; 15:323-332. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00737-012-0304-0>
39. Walf AA, Frye CA. A Review and Update of Mechanisms of Estrogen in the Hippocampus and Amygdala for Anxiety and Depression Behavior. *Neuropsychopharmacol.* [Internet] 2006 [Consultado 24 feb 2022]; 31:1097-111. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301067>
40. Pertesi S, Coughlan G, Puthusseryppady V, Morris E, Hornberger M. Menopause, cognition and dementia - A review. *Post Reproductive Health.* [Internet] 2019 [Consultado 25 feb 2022]; 25(4):200-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2053369119883485>
41. Jaff NG, Maki PM. Scientific insights into brain fog during the menopausal transition. *Climacteric.* [Internet] 2021 [Consultado 26 feb 2022]; 24(4):317-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1942700>
42. Tang M-X. et. al. Effect of oestrogen during Menopause on risk and age at onset of Alzheimer´s disease. *The Lancet.* [Internet] 1996 [Consultado 26 feb 2022]; 348(9025):429-32. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03356-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03356-9)



43. Kim H-K, Kang S-Y, Chung Y-J, Kim J-H, Kim M-R. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med.* [Internet] 2015 [Consultado 26 feb 2022]; 21(2):65-71. Disponible en: <https://doi.org/10.6118/jmm.2015.21.2.65>
44. Gandhi J, Chen A, Dagur G, Suh Y, Smith N, Cali B, Kan SA. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* [Internet] 2016 [Consultado 26 feb 2022]; 215(6):704-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.045>
45. Chen Y-Y, Su T-H, Lau H-H. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J.* [Internet] 2021 [Consultado 26 feb 2022]; 32:17-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04397-z>
46. Grupo de Estudio de la OMS sobre Evaluación del Riesgo de Fractura y su Aplicación en la Detección de la Osteoporosis Postmenopáusica: informe de un grupo de estudios de la OMS. [Internet]. Ginebra: OMS; 1994. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_843_spa.pdf
47. Eastell R. et. al. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers.* [Internet] 2016 [Consultado 28 feb 2022]; 2(16069). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrdp201669>
48. Silverman MG. et. al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions - A systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network* [Internet] 2016 [Consultado 10 mar 2022]; 316(12):1289-97. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2556125>
49. Soppert J, Lehrke M, Marx N, Jankowski J, Noels H. Lipoproteins and lipids in cardiovascular disease: from mechanistic insights to therapeutic targeting. *Advanced Drug Delivery Reviews.* [Internet] 2020 [Consultado 11 mar 2022]; 159:4-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.019>
50. El Khoudary SR. et. al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American



- Heart Association. Circulation [Internet] 2020 [Consultado 12 mar 2022]; 142(25):506-32. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000912#:~:text=https%3A//doi.org/10.1161/CIR.0000000000000912>
51. Miller VM, Duckles SP. Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications. Pharmacol Review [Internet] 2008 [Consultado 12 mar 2022]; 60(2):210-41. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1124%2Fpr.107.08002>
52. Ren Y. et. al. Association of menopause and type 2 diabetes mellitus. Menopause. [Internet] 2019 [Consultado 22 mar 2022]; 26(3):325-30. Disponible en: https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2019/03000/Association_of_menopause_and_type_2_diabetes.15.aspx
53. Karvonen-Gutierrez CA, Kyun Park S, Kim C. Diabetes and Menopause. Curr Diab Rep. [Internet] 2016 [Consultado 22 mar 2022]; 16(20). Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0714-x>
54. Muka T. et. al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. [Internet] 2016 [Consultado 22 mar 2022]; 11(6): E0157417. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157417>
55. Ortmann O, Lattrich C. The Treatment of Climacteric Symptoms. Dtsch Arztebl Int. [Internet] 2012 [Consultado 22 mar 2022]; 109(17):316-24. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3238%2Farztebl.2012.0316>
56. Calaf Alsina J, Guinot Gasull M. Tratamiento de la patología climatérica: THS. En: Cabero Roura, L, director. Tratado de Ginecología y Obstetricia. 2ªed. Madrid: Médica Panamericana; 2012. p. 545-9.
57. Bowring CE, Francis RM. National Osteoporosis Society's Position Statement on hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. Menopause International. [Internet] 2011 [Consultado 23 mar 2022]; 17(2):63-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1258%2Fmi.2011.011012>



58. Zec RF, Trivedi MA. The Effects of Estrogen Replacement Therapy on Neuropsychological Functioning in Postmenopausal Women With and Without Dementia: A Critical and Theoretical Review. *Neuropsychology Review*. [Internet] 2002 [Consultado 24 mar 2022]; 12(2):65-109. Disponible en: <https://doi.org/10.1023/A:1016880127635>
59. Beral V, Peto R, Pirie K, Reeves G. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *The Lancet*. [Internet] 2019 [Consultado 24 mar 2022]; 394(10204):1139. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32033-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32033-1)
60. Steinberg KK. et. al. A Meta-analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *JAMA Network*. [Internet] 1991 [Consultado 24 mar 2022]; 265(15):1985-90. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/385646>
61. Beral V. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet*. [Internet] 2007 [Consultado 24 mar 2022]; 369(9574):19-25. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60534-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60534-0)
62. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: A meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. [Internet] 1995 [Consultado 24 mar 2022]; 85(2):304-13. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0029-7844\(94\)00383-0](https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00383-0)
63. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: A systematic Review from a network of case-control studies. *Int J Cancer*. [Internet] 2003 [Consultado 24 mar 2022]; 105(3):408-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.11083>
64. Jiang L, Wang J, Xiong K, Xu L, Zhang B, Ma A. Intake of Fish and Marine n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Cardiovascular Disease Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. [Internet] 2021 [Consultado 1 abr 2022]; 13(7):2342. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13072342>
65. Briggs MA, Petersen KS, Krist-Etherton PM. Saturated Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Replacements for Saturated Fat to Reduce Cardiovascular Risk. *Healthcare*. [Internet] 2017 [Consultado 1 abr 2022]; 5(2):29. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/healthcare5020029>



66. Khan SU et. al. Effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. [Internet] 2021 [Consultado 1 abr 2022]; 38(100997). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100997>
67. Keum Y-S, Kumar Saini R. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance - A review. *Life Sciences*. [Internet] 2018 [Consultado 1 abr 2022]; 203(15):255-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.049>
68. Wolters M. et. al. Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation in the Prevention and Treatment of Depressive Disorders - A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. [Internet] 2021 [Consultado 1 abr 2022]; 13(4):1070. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13041070>
69. Guo X-F, Li X, Shi M, Li D. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Metabolic Syndrome Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients*. [Internet] 2017 [Consultado 1 abr 2022]; 9(7):703. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu9070703>
70. Sánchez-Borrego R. et. al. Recommendations of the Spanish Menopause Society on the consumption of omega-3 polyunsaturated fatty acids by postmenopausal women. *Maturitas*. [Internet] 2017 [Consultado 1 abr 2022]; 103:71-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.06.028>
71. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Génova: OMS; 2002 [Consultado 9 abr 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42665>
72. Anderson JW et. al. Health benefits of dietary fiber. *Nutrition Reviews*. [Internet] 2009 [Consultado 9 abr 2022]; 67(4):188-205. Disponible en: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/67/4/188/1901012?login=false>
73. Lamothe LM, Lê K-A, Samra RA, Roger O, Green H, Macé K. The scientific basis for healthful carbohydrate profile. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. [Internet] 2019 [Consultado 3 abr 2022]; 59(7):1058-70. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2017.1392287>



74. Tunick MH, Van Hekken DL. Dairy Products and Health: Recent Insights. *J Agric Food Chem*. [Internet] 2015 [Consultado 4 abr 2022]; 63(43):9381-88. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/jf5042454>
75. Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández-Pérez C, Martín-Sánchez FJ. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*. [Internet] 2019 [Consultado 5 abr 2022]; 10(2):105-19. Disponible en: https://academic.oup.com/advances/article/10/suppl_2/S105/5489430?login=false
76. Sunyecz JA. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Ther Clin Risk Manag*. [Internet] 2008 [Consultado 5 abr 2022]; 4(4):827-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2621390/>
77. Izquierdo Torres E, Zarain Herzberg A. Mecanismos Moleculares de los Fitoestrógenos y su Relación con el Cáncer. *REB*. [Internet] 2017 [Consultado 6 abr 2022]; 36(4):101-10. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2017/reb174b.pdf>
78. Palacios Gil-Antuñano S. Fitoestrógenos. En: Cabero Roura, L, director. *Tratado de Ginecología y Obstetricia*. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2012. p. 575-80
79. Arbués Gabarre J, Escalante Salinas JM, Hernández García JM, Cabrera Sanz T. Fitoestrógenos - Isoflavonas - y menopausia. *Matronas Profesión*. [Internet] 2005 [Consultado 6 abr 2022]; 6(1):5-10. Disponible en: <https://www.federacion-matronas.org/wp-content/uploads/2018/01/vol6n1pag05-10.pdf>
80. Zaheer K, Akhtar MH. An Update review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. [Internet] 2017 [Consultado 7 abr 2022]; 57(6):1280-93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26565435/>
81. Cui C. et. al. Effects of soy isoflavones on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*. [Internet] 2019 [Consultado 7 abr 2022]; 78(2):134-44. Disponible en: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article/78/2/134/5559996>
82. Tandrup Lambert MN, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and



- postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*. [Internet] 2017 [Consultado 8 abr 2022]; 106(3):801-11. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcn/article/106/3/801/4822356>
83. Medjakovic S, Mueller M, Jungbauer A. Potential Health-modulating Effects of Isoflavones and Metabolites via Activation of PPAR and AhR. *Nutrients*. [Internet] 2010 [Consultado 8 abr 2022]; 2(3):241-79. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3257647/>
84. Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods - a compendium of literature values. *Nutrition and cancer*. [Internet] 1996 [Consultado 9 abr 2022]; 26(2):123-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01635589609514470>
85. Page MJ et. al. The PRISMA 2020 Statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. [Internet] 2021 [Consultado 19 abr 2022]; 372:n71. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
86. Roberts H, Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review summary. *Maturitas*. [Internet] 2014 [Consultado 20 abr 2022]; 78(2):79-81. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.004>
87. Li L, Lv Y, Xu L, Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *Br J Clin Pharmacol*. [Internet] 2015 [Consultado 20 abr 2022]; 79(4):593-604. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bcp.12533>
88. Dunneram Y. et. al. Soy intake and vasomotor menopausal symptoms among midlife women: a pooled analysis of five studies from the InterLACE consortium. *Eur J Clin Nutr*. [Internet] 2019 [Consultado 20 abr 2022]; 73(11):1501-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0398-9>
89. 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*. [Internet] 2017 [Consultado 21 abr 2022]; 24:141-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.12.003>



90. Chen M, Lin C, Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. [Internet] 2015 [Consultado 21 abr 2022]; 18(2):260-9. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>
91. Furlong ON. et. al. Consumption of a soy drink has no effect on cognitive function but may alleviate vasomotor symptoms in post-menopausal women; a randomised trial. *Eur J Nutr*. [Internet] 2020 [Consultado 21 abr 2022]; 59(2):755-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01942-5>
92. Ahsan M, Mallick AK. The Effect of Soy Isoflavones on the Menopause Rating Scale Scoring in Perimenopausal and Postmenopausal Women: A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. [Internet] 2017 [Consultado 21 abr 2022]; 11(9):FC13-FC16. Disponible en: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/26034.10654>
93. Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr*. [Internet] 2018 [Consultado 22 abr 2022]; 72(7):961-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0173-3>
94. 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*. [Internet] 2012 [Consultado 22 abr 2022]; 21(1):92-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jwh.2011.2753>
95. Yang T-S. et. al. Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol*. [Internet] 2012 [Consultado 22 abr 2022]; 51(2):229-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2012.04.011>
96. Chen F-P. et. al. Efficacy of Femarelle for the treatment of climacteric syndrome in postmenopausal women: An open label trial. *Taiwan J Obstet Gynecol*. [Internet] 2016 [Consultado 23 abr 2022]; 55(3):336-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.04.008>
97. Lee H, Choue R, Lim H. Effect of soy isoflavones supplement on climacteric symptoms, bone biomarkers, and quality of life in Korean postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Nutr Res Pract*. [Internet] 2017 [Consultado 23 abr 2022]; 11(3):223-31. Disponible en: <https://doi.org/10.4162/nrp.2017.11.3.223>
98. Vithal S. Evaluation of Phytoestrogens as a Therapeutic Alternative to Hormone Replacement Therapy (HRT) in Postmenopausal Women. *J Evolution Med Dent Sci*.



- [Internet] 2016 [Consultado 24 abr 2022]; 5(103):7587-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14260/jemds/2016/1716>
99. Tranche S. et. al. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. [Internet] 2016 [Consultado 24 abr 2022]; 32(6):477-82. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1132305>
100. 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*. [Internet] 2013 [Consultado 25 abr 2022]; 20(9):936-45. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1097%2FGME.0b013e3182829413>
101. Sánchez-Borrego R, Mendoza N, Llana P. A prospective study of DT56a (Femarelle®) for the treatment of menopause symptoms. *Climacteric*. [Internet] 2015 [Consultado 25 abr 2022]; 18(6):813-6. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1065247>
102. Ayala Peralta FD. et. al. Instrumentos utilizados para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud durante el climaterio. *Rev Peru Investig Matern Perinat*. [Internet] 2016 [Consultado 20 may 2022]; 5(2):55-65. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/download/66/67/324>