

Instituto Universitario ISALUD

Licenciatura en Nutrición

Trabajo Final Integrador



Tema:

La incidencia de la ingesta de isoflavonas en el desarrollo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

Por Melanie Biloni

22 de diciembre del 2010

Resumen:

LA INCIDENCIA DE LA INGESTA DE ISOFLAVONAS EN EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS.

Autor: Biloni, M.

Correo electrónico: melaniebiloni@gmail.com

Introducción:

Las isoflavonas son sustancias presentes en algunos vegetales. Poseen una estructura química similar a la que presentan los estrógenos humanos. La soja es uno de los alimentos que mayor cantidad de isoflavonas contiene. De ella se obtienen variedad de productos y existen en el mercado alimentos que contienen soja como ingrediente invisible. Su consumo ha sido alentado por innumerables recomendaciones que inundan sobre sus propiedades saludables, sobre todo, en las mujeres, para aminorar ciertos síntomas de la menopausia. El tema es controvertido. Por una parte, existen estudios que muestran una relación de protección entre la ingesta de isoflavonas y el cáncer de mama. Por otra parte, otros estudios concluyen que las isoflavonas muestran efectos carcinógenos confirmados en el tejido mamario.

Objetivo general:

Analizar la relación entre la ingesta de isoflavonas y el cáncer de mama en mujeres pos- menopáusicas.

Objetivos Específicos:

- Recolectar información sobre la población, la patología y los alimentos en estudio.
- Explicar los beneficios y perjuicios del consumo de soja en mujeres posmenopáusicas.
- Analizar estudios realizados en poblaciones consumidoras de soja que relacionen la probabilidad de padecer cáncer respecto a sus hábitos alimentarios.
- Conocer qué recomendaciones se manejan en la actualidad para con los pacientes que han desarrollado esta enfermedad.

Materiales y métodos:

- La recolección de datos se realizó mediante la revisión de fuentes de información secundaria.
- Se realizó una visita autorizada a la biblioteca de FUCA (Fundación para la investigación, docencia y prevención del Cáncer) ubicada en el Instituto Alexander Fleming.
- Se procedió a la realización de una entrevista abierta a profesionales pertenecientes a la especialización de ginecología y oncología.

Conclusiones: No puede darse una respuesta contundente sobre el rol de las isoflavonas como protectores o promotores del cáncer en mujeres posmenopáusicas. Será necesario llevar a cabo más investigaciones científicas sobre este tema. Sin embargo, podemos decir que para mujeres posmenopáusicas sobrevivientes de cáncer, no es aconsejable incluir en la dieta de manera intencional y exagerada productos derivados de la soja. Resultaría positivo estimular a las nuevas generaciones a consumir estos alimentos derivados de la soja en edades tempranas a modo de prevención.

Palabras clave: soja, isoflavonas, cáncer de mama, prevención, menopausia.

Abstract:

EFFECTS OF ISOFLAVONE INTAKE ON THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN.

Autor: Biloni, M.

Email address: melaniebiloni@gmail.com

Introduction:

Isoflavones are natural substances that can be found in certain vegetables. They have a chemical structure similar to human estrogen. Soy is a rich source of isoflavones. A wide variety of products are derived from soy and there are a lot of foods in the market containing soy as an invisible ingredient. Soy intake has been widely recommended owing to its healthy properties, particularly to women, to reduce menopausal symptoms. There is controversy on the subject. While there are studies that show that isoflavones protect from breast cancer, on the other hand, there are other studies that conclude that isoflavones cause the proliferation of cancer cells in breast tissue.

General Objective:

-To analyze the relationship between isoflavone intake and breast cancer in postmenopausal women

Specific Objectives:

- To gather information on the population, pathology and the food in study.
- To explain the advantages and disadvantages of soy intake in menopausal women.
- To analyze studies on populations with regular soy intake to show the relationship between developing breast cancer and their food habits.
- To get to know what recommendations are given at present to patients with breast cancer.

Materials and methods:

- Data collection was made by the review of secondary sources of data collection.
- It was made an authorized visit to FUCA (Cancer research, teaching and prevention Foundation) located in Alexander Fleming Institute.
- An open interview was done to professionals with specialized training in gynecology and oncology.

Conclusions:

A conclusive answer can not be given on the role of isoflavones as protecting from or promoting breast cancer in postmenopausal women. This subject will require further scientific research. However, it can be stated that it is not advisable for postmenopausal women surviving breast cancer to include soy products in their diet in an intentional and exaggerated way. It would be a positive measure to encourage soy products intake from early age in the new generations as prevention from breast cancer.

Key words: soy, isoflavones, breast cancer, prevention., menopause.

ÍNDICE

1.	Introducción	2
1.1	Justificación	2
1.2	Objetivos	3
1.2.1	Objetivo general	3
1.2.2	Objetivos específicos	3
2.	Diseño	4
3.	Metodología	4
4.	Marco teórico	5
4.1	Estado del arte	5
4.1.1	Isoflavonas	5
4.1.2	Unión con el receptor	6
4.1.3	Efectos estrogénicos y antiestrogénicos de las isoflavonas	7
4.1.4	Cáncer de mama	8
4.1.5	Posibles mecanismos de acción protectores del cáncer	9
4.1.5.1	Densidad del tejido mamario	11
4.1.5.2	Tipo de dieta	11
4.1.5.3	Momento de exposición a las isoflavonas	12
4.1.6	Isoflavonas como promotoras del cáncer	13
4.2	Marco conceptual	15
5.	Análisis	16
5.1	Contenido de isoflavonas en alimentos	16
5.2	Dosis diaria recomendada	17
5.3	Soja en Argentina	17
5.4	Suplemento de isoflavonas	19
6.	Conclusión	21
7.	Bibliografía	22
8.	Anexos	25

1.Introducción

1.1 Justificación

Las isoflavonas son sustancias naturales consideradas por su estructura química como fitoestrógenos ya que poseen una estructura química similar a la que presentan los estrógenos humanos.¹

La soja es uno de los alimentos fuente de isoflavonas, de hecho el que contiene una mayor cantidad de las mismas. Es considerada un alimento polivalente ya que de ella se obtienen variedad de productos: harina, aceite, lecitina, tofu, productos fermentados y otros germinados como los brotes de soja. Por otro lado, existen en el mercado alimentos que contienen soja como ingrediente invisible tales como barras de cereales, panes, chicles y caramelos masticables, alimentos congelados, cereales para el desayuno, tostadas, productos lácteos, aderezos, margarinas y bebidas. En Argentina, estos productos alimenticios enriquecidos con soja, lo declaran en el envase y dentro del listado de ingredientes pero sin especificar la cantidad agregada.

Se puede señalar que las personas vegetarianas, los niños con alergias a la proteína de la leche de vaca y las personas asiáticas son los grupos más expuestos al consumo de soja. Sin embargo, no son los únicos, ya que es notable el extraordinario consumo que se hace de los diferentes derivados alimenticios de la soja alentado por innumerables recomendaciones que nos inundan sobre sus propiedades saludables, sobre todo, en las mujeres, para aminorar ciertos síntomas de la menopausia.

Existen estudios² que concluyen que algunas de las isoflavonas encontradas en la soja principalmente, muestran toxicidad en tejidos sensibles a los estrógenos (dentro de ellos el mamario) con efectos carcinógenos confirmados que serán analizados a lo largo de la presente investigación.

El cáncer es un conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas, con crecimiento y división más allá de los límites normales. El cáncer de mama específicamente, es el crecimiento desordenado y no controlado de células con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular pertenecientes a distintos tejidos de la glándula mamaria.³

Los registros de estadísticas vitales del Ministerio de Salud de la Nación consignan que en 2008 en Argentina fallecieron 57.003 personas por tumores malignos. En Argentina los tumores malignos constituyen la principal causa de muerte entre los 35 y los 64 años. También es cierto que el 40 % de los cánceres podría evitarse.⁴

¹ Solari García, M. Las isoflavonas. Publicación de la asociación Argentina de Dietistas y Nutricionista Dietistas. Buenos Aires, Marzo 2004; 1; 4. Disponible en internet en: <http://www.nutrinfo.com/pagina/info/ren04-01.pdf>.

² Harrison, R. M. Phillippi, P. P., and Henson, M.C. Effects of genistein on estradiol production. *Am. J. Primatology* 1998.45:183

³ Instituto Nacional de Cáncer. Boletín del Instituto Nacional de Cáncer. España, 2005. Ed. 13. Disponible en Internet: <http://www.cancer.gov/español>.

⁴ Publicación del Ministerio de Salud de la Nación. "El cáncer se puede prevenir y también curar". 31/1/2010. Disponible en Internet: http://www.msal.gov.ar/htm/site/noticias_plantilla.asp?Id=1787

Como profesionales de la salud resulta importante proporcionarles a los pacientes la información y las herramientas que necesitan para hacerlo. Muchos de los factores de riesgo actualmente conocidos de padecer la enfermedad como la edad y los antecedentes familiares, entre otros, no se pueden modificar, pero hay otros que sí como el estilo de vida y la alimentación.

Por este motivo, en la práctica profesional es importante como nutricionista estar al tanto de los beneficios o perjuicios que puede acarrear el consumo de isoflavonas a fin de establecer una recomendación dietética al respecto y poder responder a la inquietud y necesidad de nuestros pacientes.

A partir de esta investigación se podrá establecer pronósticos a futuro y actuar como comunicadores de una información meticulosamente recopilada que ayude a la sociedad a erradicar falsas creencias al respecto del tema, a mejorar su calidad de vida y a poder intervenir en la misma de forma positiva desde la intervención nutricional.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general:

Analizar la relación entre la ingesta de isoflavonas y el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

1.2.2 Objetivos específicos:

Recolectar información sobre la población, la patología y los alimentos en estudio.

Explicar los beneficios y perjuicios del consumo de soja en mujeres posmenopáusicas.

Analizar estudios realizados en poblaciones consumidoras de soja que relacionen la probabilidad de padecer cáncer respecto a sus hábitos alimentarios.

Conocer qué recomendaciones se manejan en la actualidad para con los pacientes que han desarrollado esta enfermedad.

2. Diseño:

La investigación se llevó a cabo bajo un diseño: exploratorio – descriptivo.

Es exploratoria ya que gracias a ella podremos tener un acercamiento al problema planteado, el cual ha sido estudiado por diferentes corrientes y a través de distintos estudios pero sin lograr llegar a un consenso respecto del tema.

Es descriptiva ya que se busca desarrollar una imagen del fenómeno en estudio a partir de sus características, midiendo variables, aspectos y/o componentes, de forma independiente para especificar sus propiedades más importantes.

3. Metodología:

La recolección de datos se realizó mediante la revisión de fuentes de información secundaria entre las que podemos nombrar: libros de química y estudios realizados en isoflavonas, tablas de composición química de los alimentos, informes de la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca, portales de información nutricional actualizada, libros de fisiología y fisiopatología, journals médicos, informes de la Sociedad de Cáncer y de Institutos de cáncer, revistas médicas científicas, revistas de obstetricia y ginecología, resultados de estudios de laboratorio realizados. Se realiza una visita ya autorizada a la biblioteca de FUCA (Fundación para la investigación, docencia y prevención del Cáncer) ubicada en el Instituto Alexander Flemming.

Además, se procedió a la realización de una entrevista abierta a profesionales pertenecientes a la especialización de ginecología y oncología.

Se seleccionó este método de recolección de datos porque permite adquirir cierta intensidad en su implementación. No resulta necesaria para la investigación la comparabilidad de las respuestas ni la cuantificabilidad de los resultados, aspectos que se suelen abarcar con otros tipos de métodos como encuestas. Esta modalidad guarda coherencia con las características y naturaleza de la información que se pretende construir con la investigación.

El orden y la formulación de las preguntas se establecen a modo de guía pero pueden también plantearse cuestiones adicionales durante la duración de las mismas, lo cual permite cierto grado de espontaneidad y desviar la atención hacia otros focos.

4. Marco teórico

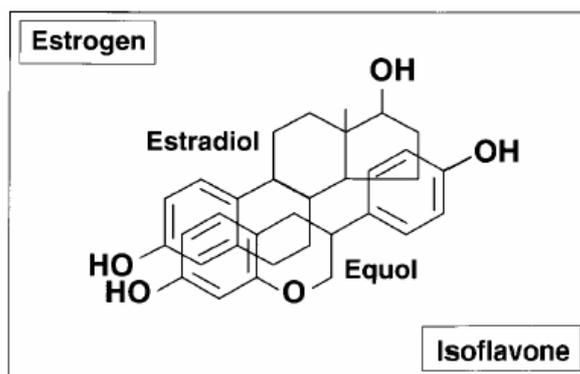
4.1 Estado del arte

4.1.1 Isoflavonas

Los fitoquímicos son sustancias que contienen algunos vegetales y tienen acciones sobre la salud humana.⁵

Las isoflavonas son una subclase dentro de este grupo mayor de sustancias constituido por los fitoquímicos. Son sorprendentemente similares en estructura química a los estrógenos humanos, con lo cual se puede afirmar que las isoflavonas se unen a los receptores de estrógenos (RE) dentro del organismo.⁶ Se trata de compuestos que contienen uno o varios grupos hidroxilos unidos a un anillo aromático. El anillo fenólico es el elemento clave de la estructura que le permite ligarse a los receptores estrogénicos. Los estrógenos son hormonas sexuales del tipo femenino predominantemente que a nivel del tejido mamario estimulan la proliferación de las células, resultando en un proceso de división celular.⁷

Comparación entre la estructura de las isoflavonas y los estrógenos



Comparación entre la estructura de las isoflavonas (equol es un estrógeno no esteroide, metabolito de la ingestión de isoflavonas) y los estrógenos (estradiol es un estrógeno esteroide) donde se muestra las similitudes entre las dos moléculas.⁷

Existen 230 tipos de isoflavonas, 3 de ellas: daidzeína, genisteína y gliciteína son las de mayor importancia clínica. La genisteína se conoce como el fitoestrógeno biológicamente más activo. A partir de éstos se construyen las formas malonílicas, acetílicas y glucósidos. Por este motivo contamos con doce formas distintas que se enumeran en el cuadro a continuación.⁸

⁵ Duncan, A. Phyto-estrogens. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2003 Jun.17 (2): 253-71.

⁶ Setchell, K.D.R., Phytoestrogens: biochemistry, physiology, and implication for health of soy isoflavones. Am. J. Clin. Nutr. 1998. 68:1333- 1346.

⁷ Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. J Nutr. 1999 Mar; 129(3):758-767.

⁸ Setchell, K.D.R., Adlercreutz, H. Mammalian lignans and phyto-oestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In: Role of the gut flora in toxicity and cancer.pp. Academy Press, London.1988. 315-345.

Formas de las isoflavonas

	R1	R2	R3
Daidzeína	H	H	H
Gliciteína	H	OCH ₃	H
Genisteína	H	H	OH
Daidzina	C ₆ O ₅ H ₁₁	H	H
Glicitina	C ₆ O ₅ H ₁₁	OCH ₃	H
Genistina	C ₆ O ₅ H ₁₁	H	OH
Acetil-daidzina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₃	H	H
Acetil-glicitina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₃	OCH ₃	H
Acetil-genistina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₂ COOH	H	OH
Malonil-daidzina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₃ COOH	H	H
Malonil-glicitina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₃ COOH	OCH ₃	H
Malonil-genistina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₃ COOH	H	OH

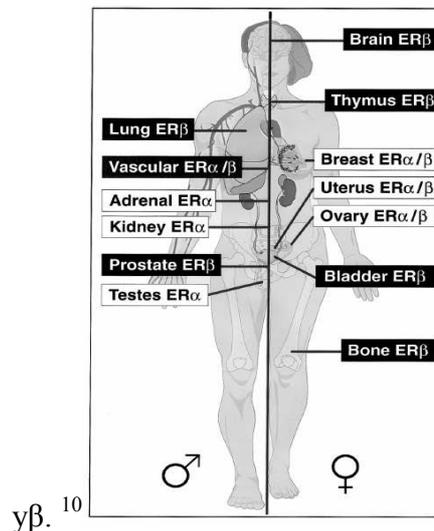
4.1.2 Unión con el receptor

Los receptores estrogénicos se han denominado en α y β , ambos receptores pueden presentar diferentes roles en la regulación de los genes.

El ER α , clonado de células MCF-7 procedentes de un tumor de mama humano, es una proteína que contiene 595 aminoácidos y un peso molecular de 66 kDa. Está codificado por un gen localizado en el cromosoma 6. El ER β , fue clonado a partir de células de próstata de rata por Kuiper en el año 1996 y un peso molecular de 53 kDa.

El gen que expresa el ER β humano se localiza en el cromosoma 14, expresándose en una amplia variedad de tejidos, incluyendo los cardiovasculares, los riñones, los pulmones, el cerebro y el sistema nervioso central.⁹

Diagrama ilustrativo simplificado de la distribución anatómica de la descripción de los receptores α



⁹ Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson JA (2006). «International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors». *Pharmacol. Rev.* **58** (4): pp. 773–81.

¹⁰ Setchell KD, Cassidy A. Ob.Cit 7:758-767.

Por otro lado, ligandos diferentes pueden diferir en su afinidad por la isoforma alfa o beta del receptor de estrógeno:¹¹

- El 17 β -estradiol con la misma afinidad a ambos receptores.
- El estrón se une con mayor afinidad al receptor alfa.
- El estriol (metabolito del estradiol), el raloxifeno (medicamento para el tratamiento de la osteoporosis) y la genisteína se unen con mayor afinidad al receptor beta.

Por otro lado, las diferentes combinaciones diméricas del receptor de estrógeno pueden responder de un modo diferente a diversos ligandos, generando un efecto agonista o antagonista según el tejido.¹³ el mismo ligando podría ser un agonista en algunos tejidos (donde predominarían coactivadores), mientras que actuaría como un antagonista en otros tejidos (donde predominarían correpresores).

Por ejemplo, el tamoxifeno es un antagonista en mamas, por lo que es utilizado en el tratamiento del cáncer de mama, pero a su vez es un agonista en hueso, donde es utilizado con el fin de prevenir la osteoporosis, y también es un agonista parcial en el endometrio, donde incrementa el riesgo de padecer cáncer de útero.¹²

La extensa distribución de los receptores en los tejidos y las afinidades de unión de los ligandos a éstos podría explicar la acción selectiva de los estrógenos en los distintos tejidos. Las diferencias estructurales entre ambos tipos de receptores hace posible el diseñar ligandos que se unan selectivamente a uno u otro, constituyendo la base molecular del concepto de los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs). Son selectivos de ciertos tejidos, teniendo así efectos similares al estrógeno en algunos y ningún efecto en otros o bien actuando como antiestrogénicos. Las propiedades tipo SERM de las *isoflavonas* provienen al menos en parte, de su preferencia a ligarse con RE β y a su mayor habilidad para disparar la actividad de transcripción cuando ligan a RE β y no RE α .¹³

4.1.3 Efectos estrogénicos y antiestrogénicos de las isoflavonas

Los fitoestrógenos son interesantes desde el punto de vista biológico debido a que exhiben, tanto in vitro como in vivo, actividades estrogénicas y antiestrogénicas débiles.

Luego de la unión del estrógeno al receptor, el complejo se contacta con un sitio específico del DNA de la célula para la transcripción de genes determinados y la inducción de respuestas estrogénicas en el tracto reproductivo, tales como hipertrofia, hiperplasia, etc.

Al ser los fitoestrógenos estrógenos débiles, tienen menor afinidad a los receptores y esto da como resultado un complejo menos estable

La acción estrogénica de las isoflavonas, bioquímicamente se centra en que puede aparentemente desplazar el H 3 unido al 17 β -estradiol de los receptores estrogénicos. Los primeros efectos

¹¹ Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med*. 2006. 27 (4): 299–40.

¹² Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J. Clin. Invest.* 2006. 116 (3): pp. 561–70.

¹³ Kansra S, Yamagata S, Sneade L, Foster L, Ben-Jonathan N. Differential effects of estrogen receptor antagonists on pituitary lactotroph proliferation and prolactin release. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005. 239 (1-2): 27–36.

estrogénicos de los fitoestrógenos se observaron como disturbios en el sistema reproductor ovino. Las isoflavonas estimulan la hipertrofia uterina en animales de laboratorio, exhibiendo de esta manera sus acciones estrogénicas. Cuando se administra en modelos animales genisteína junto con estradiol, la primera funciona como un antiestrogénico disminuyendo el efecto del estradiol en el útero.¹⁴

La genisteína posee acciones estrogénicas; en un rango de concentración fisiológicamente relevante, actuaría como un agonista reemplazante de estrógenos y como un regulador del crecimiento. El efecto antiestrogénico de los fitoestrógenos es *in vivo*; a concentraciones de 10 a 100 veces más altas que el estradiol son capaces de competir con los estrógenos endógenos, unirse al receptor de estrógenos y prevenir un crecimiento estimulado por estrógenos.

Se sugiere que estos fitoestrógenos son capaces de actuar como estrógenos débiles, particularmente en presencia de bajos estados de estrógenos endógenos, como en el caso de las mujeres posmenopáusicas. En este período la caída en los niveles de esta hormona es abrupta.¹⁵

4.1.4 Cáncer de mama

El cáncer de mama es el crecimiento desordenado y no controlado de células con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular pertenecientes a distintos tejidos de una glándula mamaria.¹⁶

La mayoría de los cánceres de mama derivan del epitelio de revestimiento de los ductos o lobulillos. Las células cancerígenas derivadas de otros tejidos se consideran infrecuentes en el cáncer de mama. El término «Carcinoma *in situ*» se refiere al tipo de cáncer que se encuentra confinado en la luz de los ductos o de los lobulillos glandulares, sin invadir los tejidos vecinos.

Por su parte, el carcinoma invasivo prolifera en demasía hasta romper la llamada membrana basal y extenderse infiltrando los tejidos que rodean a los ductos y lobulillos mamarios, penetrando así el tejido circundante. Las células que se dividen más rápidamente tienen un peor pronóstico.

Existen dos tipos histológicos principales del cáncer de mama. El carcinoma ductal que comienza en los conductos que llevan leche desde la mama hasta al pezón. La mayoría de los cánceres de mama son de este tipo. El carcinoma lobulillar comienza en partes de las mamas, llamadas lobulillos, que producen leche.¹⁷

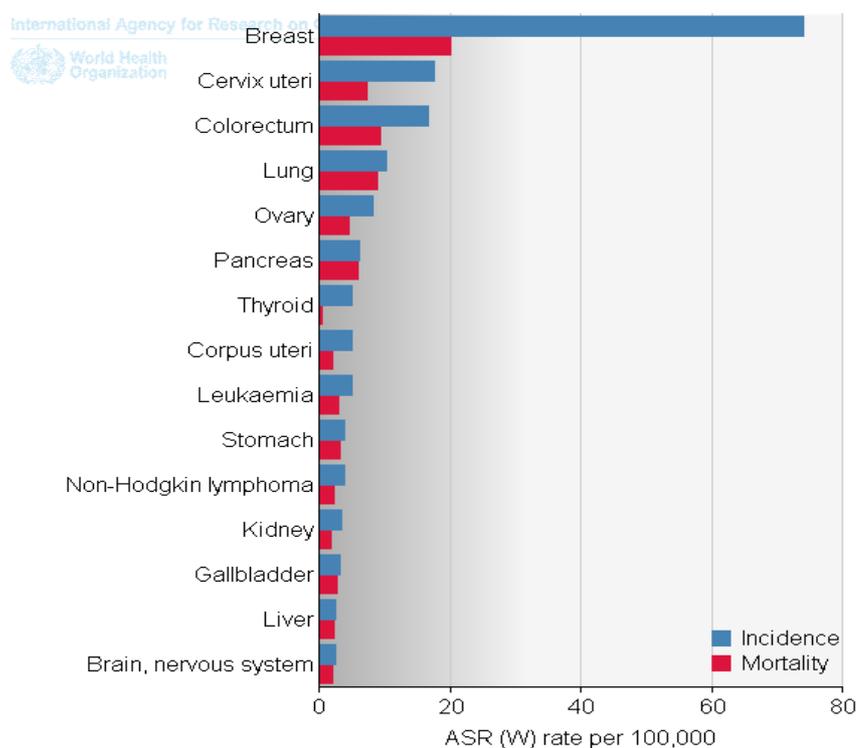
¹⁴ Murkies, A., Wilcox, G. and Davis, S... Phytoestrogens. *J. of Clin. Endocrinology & Metabolism* 1998.83(2): 297-303.

¹⁵ Alhasan SA, Ensley JF, Sarkar FH. Genistein induced molecular changes in a squamous cell carcinoma of the head and neck cell line. *Int J Oncol.* 2000; 16:333-338.

¹⁶ Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Feb;7(2):122-92

¹⁷ American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010. Disponible en internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>

Tabla de incidencia de los diferentes tipos de cáncer en Argentina según la OMS¹⁸



En Argentina, según la tabla anterior y según los especialistas consultados para la presente investigación, el cáncer de mama se presenta con mayor incidencia después de los 45 años y posterior a la menopausia.

Un dato importante es que si bien se presenta como la neoplasia de mayor prevalencia, cuando se lo diagnostica en los primeros estadios es curable en un 95 por ciento de los casos informa Jorge Nadal, especialista en Oncología Clínica de Instituto Alexander Fleming.

4.1.5 Posibles mecanismos de acción protectores del cáncer

Un estudio de cohorte denominado Shanghai Breast Cancer Survival Study¹⁹ realizado a 5042 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama en China, ha identificado que si las mujeres aumentan el consumo de estas isoflavonas podrían provocar un cese en la producción normal de estrógeno, lo cual con el correr del tiempo podría llegar a reducir las probabilidades de desarrollar cáncer de mama y/o de impedir su propagación disminuyendo el riesgo de reincidencia del cáncer y el riesgo de muerte. El estudio se realizó durante un rango de tiempo de entre 0,5 a 6,2 años (mediana de 3,9 años). Se documentaron 444 muertes y 534 reincidencias y muertes relacionadas con el cáncer de mama en 5033 casos quirúrgicamente tratados de pacientes con cáncer de mama. La ingesta de soja alimentaria estuvo asociada inversamente con la mortalidad y la recurrencia. El promedio de riesgo asociado con el cuartil más elevado de la ingesta de proteína de soja fue 0,71(95% de intervalo de

¹⁸ OMS. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide .Globocan Project. 2008. Disponible en internet en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=32#WOMEN>

¹⁹ Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, Lu W. Soy food intake and breast cancer survival. Publicado en Pub Med. 2009, Dic .9. 302(22):2437-43. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996398>

seguridad 0,54-0,92) para la mortalidad total y 0,68(95% CI 0,54-0,87) para la reincidencia comparado con el cuartil más bajo de ingesta. Los promedios de mortalidad en el ajustado multivariado de 4 años fueron 10.3% y 7.4% y los promedios de reincidencia dentro de los cuatro años fueron 11.2% y 8% respectivamente, para mujeres con la ingesta de proteína de soja en los cuarteles más bajos y más altos respectivamente. La asociación inversa fue evidente entre mujeres con cáncer de mama con receptores positivos al estrógeno o negativos y estuvo presente en ambos usuarios o no de tamoxifeno.

Según publicaciones de la revista *Biocancer* (Biología y clínica de cáncer, revista de formación en oncología) uno de los mecanismos por el que los fitoestrógenos protegerían del cáncer de mama sería que al unirse a diferentes isoformas de los receptores, provocarían la heterodimerización (unión de dos moléculas diferentes en una entidad activa funcionalmente) de las formas α y β del receptor, con la consiguiente reducción de los efectos de los estrógenos. Las isoflavonas estimulan la producción de SHBG (Sex hormone-binding globulin o proteína transportadora de hormonas sexuales) en las células hepáticas. Este incremento produce una disminución de los niveles de hormonas sexuales circulantes, lo que disminuiría el riesgo de padecer cáncer de mama. No obstante este aumento sólo parece producirse en las mujeres que de forma natural producen niveles bajos de esta proteína, así que no sería el mecanismo principal.²⁰

Dentro de los mecanismos por los cuales se expone que el consumo de isoflavonas protegería contra el cáncer de mama también se debe considerar un estudio²¹ en el cual se observó que la genisteína *in vitro* inhibe el crecimiento de células de mama cancerígenas. Por otro lado esta isoflavona también inhibe un proceso conocido como angiogénesis (crecimiento de nuevos vasos sanguíneos), este proceso es esencial para que los tumores aumenten su tamaño. Esto indica que compuestos que puedan inhibir la angiogénesis, podrían inhibir el crecimiento del cáncer. Además, la actividad antioxidante de estas isoflavonas protegería a las células del daño de los radicales libres, los cuales iniciarían el proceso del cáncer. La genisteína posee acciones estrogénicas; en un rango de concentración fisiológicamente relevante, actuaría como un agonista reemplazante de estrógenos y como un regulador del crecimiento.

La genisteína *in vitro*,²² en líneas celulares humanas posee efectos proliferativos (estrogénicos) y antiproliferativos (antiestrogénicos). En líneas celulares de cáncer de mama estos efectos son bifásicos y dependen de la concentración, a bajas concentraciones de genisteína (10^{-5} – 10^{-8} M) estimula el crecimiento celular y a altas concentraciones (10^{-4} – 10^{-5} M) lo inhibe. A bajas concentraciones la genisteína compite con el estradiol por la unión al ER con una concentración inhibitoria media de 5×10^{-7} M y estimula la expresión del pS2 mRNA, un marcador específico de actividad similar estrógeno mediado por ER. Se postula que la genisteína, y quizás otros fitoestrógenos, inhiben el crecimiento de células tumorales por intervención en la actividad de la tirosina quinasa de los receptores del factor de crecimiento activado y de la tirosina quinasa citoplasmática e inhibe las topoisomerasas de DNA, las cuales son esenciales para la transducción de señales mitogénicas.

Un estudio se realizó entre 1993 y 1998 con el objetivo de comprobar si los efectos positivos de la soja en la salud se deben solo a las isoflavonas que ésta contiene, o a la combinación entre las isoflavonas junto a otros factores propios de la población Asiática. Los resultados muestran que para el 31 de diciembre del 2005, 629 casos de cáncer de mama fueron diagnosticados entre un total

²⁰ ¿De qué manera actúan los fitoestrogenos sobre la mama? Revista virtual *Biocancer*. Journal.1088:33. Disponible en internet: <http://www.biocancer.com/journal/1088/33-%C2%BFde-que-manera-actuan-los-fitoestrogenos-sobre-la-mama>

²¹ Ludueña, B; Mastandrea, C; Chichizola, S; Franconi, Ma. C. Isoflavonas en soja, contenido de daidzeína y genisteína y su importancia biológica *Bioquímica y Patología Clínica*; 2007; Vol. 71, Núm. 1, -, , pp. 54-66

²² Murkies, A., Wilcox, G. and Davis, S.. *Phytoestrogens*. *J. of Clin. Endocrinology & Metabolism* 1998. 83 (2):297-303.

de 34.028 mujeres. Con la ingesta de una dieta rica en vegetales, frutas y soja disminuyó el riesgo de sufrir cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas [razón de riesgo (HR): 0.70; 95% CI: 0.51, 0.95 para el cuarto comparado con el primer cuartil]. Se observó una asociación más fuerte para el patrón vegetales, frutas y soja entre mujeres posmenopáusicas con ≥ 5 y de seguimiento (HR: 0.57; 95% CI: 0.36, 0.88; valor de p para tendencia < 0.01). Esto permitió concluir a los autores del estudio que adhieren a la hipótesis de que un consumo de este tipo de alimentación tiene una acción de protección temprana en la carcinogénesis.²³

4.1.5.1 Densidad del tejido mamario

Un estudio²⁴ publicado en el Journal of American Clinical Nutrition del año 2009 examina la relación entre el consumo de isoflavonas y la densidad de las mamas en 406 mujeres posmenopáusicas de entre 40 y 64 años, con similitudes en el BMI y en el porcentaje de densidad. Consumieron entre 80 mg y 120 mg de isoflavonas por día y placebos durante dos años y se realizaron controles mediante mamografías (exploración diagnóstica de imagen por rayos X de la glándula mamaria, mediante aparatos denominados mamógrafos). Sellega a la conclusión que la ingesta de alimentos ricos en isoflavonas alteran la densidad de las mamas en este período de vida, disminuyendola en 1.6% por año frente a aquellas que tomaron placebos. La densidad aumentada observada en la mamografía es un factor de riesgo (entre 4 y 6 veces mayor riesgo) para desarrollar cáncer de mama entre mujeres posmenopáusicas.

Por otra parte, se llega a esta misma conclusión en un estudio de seguimiento de 6 meses de duración²⁵, el cual hizo hincapié en el análisis de la densidad de las mamas en 1287 mujeres posmenopáusicas y en mujeres premenopáusicas, luego de la administración de placebos y alimentos ricos en isoflavonas y suplementos de isoflavonas durante 6 meses. Los resultados indicaron que no hubo alteración en la densidad de sus mamas; lo cual está relacionado con el menor desarrollo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas.

4.1.5.2 Tipo de dieta

La incidencia de cáncer de mama en los países orientales como Japón, Corea, China, etc. se va modificando progresivamente conforme se van introduciendo nuevos hábitos dietéticos.

Un estudio²⁶ llevado a cabo en Shangai sobre 1446 mujeres de entre 25 y 64 años diagnosticadas con cáncer de mama según el Registro de Cáncer de Shangai, tuvo el objetivo de analizar la asociación existente entre patrones alimenticios propios de la dieta occidental y el riesgo de contraer cáncer de mama en mujeres asiáticas. Se realizó sobre 1446 mujeres a quienes se las dividió para administrarles una dieta rica en soja y vegetales a un grupo, y a las otras una dieta rica en carnes y grasas. Los resultados indican que en comparación con el aumento moderado del cáncer de mama en los países occidentales, la incidencia de esta enfermedad en China se ha disparado y Shangai registra el mayor número de muertes. Allí, en la década de los años setenta del siglo pasado,

²³ Lesley M Butler, Anna H Wu, Renwei Wang, Woon-Puay Koh, Jian-Min Yuan, and Mimi C Yu. A vegetable-fruit-soy dietary pattern protects against breast cancer among postmenopausal Singapore Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2010. 91 (4): 1013-1019.

²⁴ Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM, Amato P, Cramer MK, Lewis RD, Murray MJ, Young RL, Wong WW. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *Journal of American Clinical Nutrition*; 2009, May; 139(5).

²⁵ Hooper L, Madhavan G, Tice JA, Leinster SJ, Cassidy A. Effects of isoflavones on breast density in postmenopausal women. Publicado en *Pub Med.* 2010, Mayo 28. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511398>.

²⁶ Xiaohui Cui, Qi Dai, Marilyn Tseng, Xiao-Ou Shu, Yu-Tang Gao and Wei Zheng. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in the Shanghai Breast Cancer Study. *J Canc.* 2007 Julio. 16; 1443.

diecisiete de cada 100.000 mujeres sufrían cáncer de mama, una cifra que se ha elevado en 200.000 nuevos casos anuales desde entonces según las cifras del centro para el control de enfermedades de Shanghai que encontramos en este mismo estudio. El riesgo aumentado de sufrir cáncer de mama, fue notorio en quienes consumieron la segunda de ellas pero sólo en mujeres posmenopáusicas, especialmente aquellas con tumores de tipo hormonal (sensibles al estrógeno).

Un estudio de cohorte realizado en Francia consistió en el análisis de 2,381 mujeres posmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de mama durante una mediana de 9,7 años (entre 1993 y 2005) de un total de 65,374 mujeres.

Se identificaron dos diferentes patrones alimenticios, que fueron clasificados de la siguiente manera: “alcohol del oeste” (básicamente carne, papas fritas, aperitivos, arroz, pasta, batatas, pizzas, bebidas alcohólicas, mayonesa, tortas, crema y manteca) y la “saludable del mediterráneo” (vegetales, frutas, pescados, aceite de oliva y aceite de girasol). El primero de los patrones identificados fue asociado positivamente con el riesgo de cáncer, razón de riesgo $\gamma = 1.20$, 95% intervalo de confianza (CI): 1.03, 1.38; valor de P para tendencia lineal $\gamma = 0.007$), especialmente cuando los tumores son de tipo hormonal mientras que seguir una alimentación del tipo del segundo patrón se asoció a una reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.²⁷

4.1.5.3 Momento de exposición a las isoflavonas

El consumo de isoflavonas efectivamente tienen un papel protector del cáncer de mama, pero sólo si son consumidos desde antes y sobre todo durante la pubertad. Esto es así según ²⁸ una revisión de datos epidemiológicos llevada a cabo por Peeters, Keinan-Boker, Van der Schouw y Groobe en el año 2003, en donde concluyen que aparentemente uno de los mecanismos más importantes por los que el consumo habitual de fitoestrógenos en estos períodos disminuye el riesgo de padecer cáncer de mama en el futuro, radica en el hecho de que estos compuestos incrementan la proliferación pero sobre todo la diferenciación celular de la glándula mamaria, de una manera similar a la que se piensa que ocurre durante la primera etapa del embarazo. Esto, de alguna manera, "programaría" a la glándula mamaria para el futuro, confiriéndole protección frente al desarrollo de cáncer: es un hecho comprobado que la mayor diferenciación celular que provoca la genisteína resulta en una regulación a la baja del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Esto implica que en estas células existe una menor actividad de señalización de este receptor y esto se traduciría en una menor respuesta de la glándula mamaria frente a los carcinógenos, por lo tanto protegiéndola.

En 2002, Lamartiniere y colaboradores demostraron en un estudio ²⁹ realizado en ratas que el momento de exposición a la genisteína es importante para la quimioprevención del cáncer. Se alimentó con 250 mg de genisteína/kg. a ratas y se investigó el potencial de esta isoflavona principal de la soja, para proteger contra el cáncer de mama y el prostático. Se descubrió que el mecanismo de acción celular era la glándula mamaria y la diferenciación celular como se veía por el análisis total y la expresión caseína B. Se mostró un efecto de impresión por el factor de expresión del crecimiento epidérmico en brotes terminales mamarios. Se concluye que la genisteína dietaria protege contra el cáncer de mama regulando los receptores de estrógeno específicos.

²⁷ Cottet V., Touvier M., Fournier A., Touillaud M., Lafay L., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M. Postmenopausal Breast Cancer Risk and Dietary Patterns in the E3N-EPIC Prospective Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 2009. 10:1093.

²⁸ P.H. Peeters, L. Keinan-Boker, Y.T. van der Schouw, D.E. Groobe. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Research and Treatment* 2003. 77 (2): 171-83.

²⁹ Lamartiniere, C., Cotroneo, M., Fritz, W., Wang, J., MentorMarcel, R. and Elgavish A. Genistein chemoprevention: Timing and mechanisms of action in Murine Mammary and Prostate. *J. Nutr.* 2002. 132: 552-558.

El consumo de soja después de la pubertad tendría un papel protector mucho menor o inexistente, ya que la pubertad es uno de los períodos en los cuales el tejido mamario es más sensible a los estímulos del medio ambiente. Esto es así, según un estudio³⁰ realizado en 1459 mujeres adolescentes para evaluar la relación entre la ingesta de soja en la adolescencia con el riesgo de contraer cáncer de mama. La información sobre la dieta realizada en las jóvenes de entre 13 y 15 años fue obtenida mediante la realización de entrevistas a ellas y a sus madres. El resultado fue que el consumo de soja por parte de los adolescentes fue inversamente relacionada con el riesgo de contraer cáncer de mama.

Los investigadores Doerge y Sheehan, dos de los expertos en soja de la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA), firmaron una carta de protesta afirmando una relación entre la soja y problemas de salud en ciertos animales. Ellos afirman que la habilidad de la genisteína de la isoflavona de estimular el crecimiento de tumores mamarios en ratones sin pelo atímicos ovariectomizados a los que se les implantaron células de cáncer de mama sensibles al estrógeno ha causado preocupación de que los alimentos de soja y especialmente los suplementos de isoflavonas estén contraindicados para pacientes con cáncer de mama y mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. La genisteína, muestra efectos tóxicos en tejidos sensibles a los estrógenos dado que posee las características estructurales químicas necesarias para la actividad estrogénica e induce respuestas estrogénicas y actúa como un disruptor endócrino estrogénico durante el desarrollo. El período de desarrollo está reconocido como el estadio de vida más sensible a la toxicidad de los estrógenos, debidos a los resultados indiscutibles de su relación en una amplia variedad de malformaciones y deficiencias funcionales serias, en modelos experimentales animales y en humanos. En adultos, la genisteína podría ser un factor de riesgo para un número de enfermedades asociadas a los estrógenos.³¹

4.1.6 Isoflavonas como promotoras del cáncer

Sin embargo, el rol de las isoflavonas en el cáncer de mama se ha vuelto controversial porque en contraste a los posibles efectos beneficiosos. Parte de la información de estudios *in vitro* y en animales sugiere que las isoflavonas especialmente la genisteína, puede estimular el crecimiento de los tumores estrógeno-sensibles.³²

Además de los efectos protectores potenciales, ciertos datos sugieren que las isoflavonas podrían estimular el cáncer de mama. *In vitro*, la genisteína estimula el crecimiento de las células mamarias y en ratones atímicos ovariectomizados la genisteína dietaria estimulan el crecimiento de tumores mamarios sensibles al estrógeno existentes. El estudio consistió en la administración de estradiol humano (comparable al nivel de estrógeno de una mujer posmenopáusicas) e inyecciones de células cancerígenas de mama humana sensibles al estrógeno a ratones atímicos ovariectomizados (el ovario es el mayor productor de estrógenos). Estimularon el crecimiento de tumores de una forma que resultaba dependiente a la cantidad de estrógeno administrada.

Los ratones atímicos ovariectomizados se dividieron en cuatro grupos: células cancerígenas de mama humana sensibles al estrógeno, 500 ppm (1 part per million) GEN, 1:31 Estradiol, 1:31 de

³⁰ Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10(5):483- 8.

³¹ La versión completa de la carta redactada por Daniel Doerge y Daniel Sheehan está disponible en: <http://www.axel.org.ar/articulos/nutricion/soja/cartasojafda.htm>

³² Messina, McCaskill-Stevens; Lampe. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst.* 2006.98 (18): 1275-1284. Disponible en internet: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/98/18/1275.full>

estradiol mas 500 ppm GEN En la semana 17 las medidas promedio del tumor eran 7,6; 32,1; 67,4 y 106,8 mm cuadrados para estos grupos respectivamente ($P < 0,05$), demostrando que 500 ppm GEN adicionado estimula el crecimiento de las células cancerígenas en la presencia de bajos niveles de estradiol

En resumen se estableció un modelo preclinico en ratones que resulta en concentraciones de estradiol bajas en sangre similares a las encontradas en mujeres postmenopausicas Se demostró que la GEN dietaria en la presencia de bajos niveles de Estradiol circulando en una manera aditiva estimula el crecimiento del tumor estrógeno dependiente en vivo. Los resultados de este estudio sugiere que el consumo de productos que contienen GEN pueden no ser seguros para mujeres posmenopausicas con tumores estrógeno dependientes.

En consecuencia, en años recientes los efectos similares al estrogeno de las isoflavonas han producido preocupación de que los alimentos fuentes de soja estan contraindicados para mujeres con alto riesgo de contraer cancer de mama y pacientes con cancer de mama con tumores sensibles al estrogeno – aproximadamente.³³

Se demostro que la genisteina incrementaba la proliferacion de las celulas de cáncer de mama humanas (MCF-7) in vitro en concentraciones tan bajas como 10 IIM con una concentración de 100 IIM logrando efectos proliferativos similares a aquellos de 1 IIM estradici. La expresión del gen pS2 sensible al estrógeno fue también inducida en las células cancerígenas de mama humana en respuesta al tratamiento con una concentración de GEN tan baja como 1 fl*i*. En vivo se demostró que el tratamiento con genisteina (750ppm) por 5 dias incrementaban el crecimiento de la glandula mamaria en ratones atimicos ovariectomizados de 28 dias indicando que la genisteina actua como un estrógeno en tejido mamario normal. Para ver si los efectos estrogenicos observados in vitro se podían reproducir in vivo se implantaron las células cancerígenas en ratones atimicos ovariectomizados y se midio el crecimiento de los tumores estrógeno dependientes semanalmente Los animales de control negativo recibieron la dieta 93G del Instituto americano de nutrición AIN y el positivo dicha dieta mas 2 mg de estradiol y el tercer grupo 750ppm de genisteina en la dieta dieta 93G AIN. Los tumores fueron mas grandes en el grupo tratado con los 750 de genisteina que los tratados en el grupo negativo demostrando que la genisteina dietaria fue capaz de aumentar el crecimiento de las células de cáncer de mama in vivo Tambien se observo el engrosamiento uterino en los grupos tratados con genisteina. En resumen la genisteina puede actuar como un agonista in vivo e in vitro resultando en la proliferación de células de cáncer de mama humana cultivadas y la inducción de la expresión del gen pS2.³⁴

³³ Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J, Helferich WG. Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 2001;22:1667–73.

³⁴ Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58:3833–8

4.2 Marco conceptual

Cáncer : El cáncer es un conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas (conocidas como cancerígenas o cancerosas), con crecimiento y división más allá de los límites normales, (invasión del tejido circundante y, a veces, metástasis). El cáncer puede afectar a todas las edades, incluso a fetos, pero el riesgo de sufrir los más comunes se incrementa con la edad.

Cáncer de mama: El cáncer de mama es el crecimiento desordenado y no controlado de células con genes mutados, los cuales actúan normalmente suprimiendo o estimulando la continuidad del ciclo celular pertenecientes a distintos tejidos de una glándula mamaria. Es una neoplasia maligna que tiene su origen en la proliferación acelerada e incontrolada de células que tapizan, en 90% de los casos, el interior de los conductos que durante la lactancia, llevan la leche desde los acinos glandulares, donde se produce, hasta los conductos galactóforos, situados detrás de la areola y el pezón, donde se acumula en espera de salir al exterior. Este cáncer de mama se conoce como carcinoma ductal. En el 10% de los casos restantes el cáncer tiene su origen en los propios acinos glandulares y se le llama carcinoma lobulillar. El carcinoma ductal puede extenderse por el interior de la luz ductal e invadir el interior de los acinos en lo que se conoce como fenómeno de cancerización lobular.

Genisteína: Es una de las isoflavonas más abundante en la soja y en sus derivados, es el fitoestrógeno biológicamente más activo.

Isoflavonas: Las isoflavonas son parte de una subclase de un grupo mayor de fotoquímicos (o también llamados fitoestrógenos), que poseen una estructura química similar a la que presentan los estrógenos humanos que conjuntamente con los lignanos y cumestanos, son los más potentes de los tres en relación a su efecto sobre la salud humana. Existen por lo menos 220 especies de vegetales que contienen isoflavonas. La soja y sus derivados son la mayor fuente de isoflavonas en la dieta.

Menopausia: es la ausencia de menstruación debida a la caída abrupta de estrógenos, secundaria a la progresiva y total desaparición de los folículos en el ovario. Es un paso dentro de un proceso lento y largo de envejecimiento reproductivo. Para la mayoría de las mujeres este proceso comienza silenciosamente alrededor de los cuarenta y cinco años, cuando el ciclo (o período menstrual) empieza a ser menos regular.

Soja: Planta herbácea de la familia papilionáceas, de 1 m de altura aproximadamente, que tiene tallo recto, hojas compuestas, flores pequeñas en racimo, violetas o blancas, y fruto en legumbre, con vainas que contienen de 2 a 5 semillas. Se cultiva para extraer de su semilla: aceite, piensos y materiales para la industria textil. La soja nutricionalmente hablando, es fuente de fibra dietética, hidratos de carbono complejos y proteínas vegetales. Tiene un porcentaje en grasa relativamente alto, en su mayor parte insaturada. Es rica en vitaminas, especialmente A y B pero también B12, C y E y de minerales como el fósforo y el potasio.

5. Análisis

Se realizó una visita autorizada a la biblioteca de FUCA (Fundación para la investigación, docencia y prevención del Cáncer) ubicada en el Instituto Alexander Flemming. Gracias a la ayuda de la directora y profesora María Luisa Poljak quien guió el encuentro, se pudo encontrar ciertos artículos de relevancia para la investigación.

5.1 Contenido de isoflavonas en alimentos

A continuación se encuentra una tabla donde se desarrolla el contenido de isoflavonas totales de algunos alimentos. Los valores de isoflavonas se expresan en mg/100g. Estos valores de los isoflavonas se han tomado de base de datos del USDA (United States Department of Agricultura)³⁵.

Tabla de valores de isoflavonas en diferentes productos alimenticios:

Producto alimenticio	Isoflavonas totales mg/ 100 g
Harina de soja	177.89
Soja Texturizada	148.61
Concentrado de proteína, acuoso lavado	102.07
Aislante de la proteína de soja	97.43
Tofu, frito	48.35
Brotos de soja	40.71
Tofu, suave	29.24
Tofu, de seda	27.91
Fórmula infantil de la soja, polvo	25.00
Tofu, firme	22.70
Leche de soja	9.65
Hamburguesa vegetariana	9.30
Queso de soja, Mozarella	7.70
Queso de soja, Cheddar	7.15
Bebida de soja	7.01
Guisantes partidos	2.42
Brotos del trébol	0.35
Cacahuates	0.26
Barras de Granola	0.13
Garbanzos	0.10
Té verde	0.05

³⁵ U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2002. USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods, Release 1.3 - 2002. Nutrient Data Laboratory. Disponible en internet: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isoflav.html>

La soja es considerada un alimento polivalente ya que de ella se obtienen gran variedad de productos: harina, aceite, lecitina, tofu, productos fermentados y otros germinados como los brotes de soja. Es importante tener en cuenta que el contenido de isoflavonas en la soja varía dependiendo de la variedad, condiciones de cultivo y crecimiento, año de cosecha así como también de la forma en la que hayan sido procesadas.³⁶

Se muestra en la tabla anterior que el contenido de isoflavonas es distinto en los diferentes derivados de la soja. El único subproducto derivado que no contiene isoflavonas es el aceite de soja. La soja es una legumbre básica en la dieta de los orientales, que se está imponiendo con fuerza en el mercado occidental debido a la promoción realizada en base a ciertos beneficios. Es difícil evitar la soja y sus derivados a menos que uno elija alimentos simples y naturales y evite los procesados. Incluso así, se consume soja indirectamente a través del alimento de los animales de granja y de los peces de criadero, a quienes se alimenta frecuentemente con derivados de soja.

5.2 Dosis diaria recomendada

La proteína de soja texturizada, un económico producto de relleno, se transformó popular para el uso en la elaboración de hamburguesas. Los aislados de proteína de la soja se usan en mezclas proteicas destinadas a alimentos bebibles que reemplazan las comidas. En 1998, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó a la proteína de soja como un alimento saludable por su contenido en isoflavonas, fijando en 25 gramos por día la cantidad mínima necesaria de proteína de soja para reducir el colesterol. Y a partir del año 2001, también incluye en sus recomendaciones específicas el aporte de isoflavonas a través de proteína de soja.

En Estados Unidos, el 'health claiming' se basa también en el consumo de 25g de soja por día, y se supone que reduce el riesgo de sufrir enfermedad coronaria.³⁷

La manera de cubrir esta cantidad de forma diaria sería la siguiente:^{38, 39}

- Granos de soja (30 grs): ½ Taza tamaño té (en cocido) o
- Harina de soja (30 grs): 2 Cdas. tamaño sopa o
- Brotes de soja (100 grs): 2 Tazas tamaño té o
- Leche de soja (200cc): 1 vaso mediano o
- 2 milanesas de soja (150)

5.3 Soja en Argentina

Según el Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca, en una de sus publicaciones realizadas en el año 2002⁴⁰, el principal destino de las semillas de soja es la industrialización para la obtención de aceite.

En 2001, alcanzó a 24,8 millones de toneladas. Estados Unidos (33 %), Brasil (17 %) y Argentina (14 %) son los principales productores.

En la Argentina, el consumo de aceite de soja no es considerable, estimándose que representa aproximadamente el 10 % del total de aceites vegetales comestibles.

³⁶ Harlans, J. Cuarto simposio internacional sobre el rol de la soja en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas. California. 2007.

³⁷ Food & Drug Administration, "Food labeling; health claims: soy protein and coronary heart disease," FDA 21CFR. 1999. 101 (98): 683.

³⁸ Solari García, Mariana. Ob. Cit. 1; 10.

³⁹ Torresani M.E. Aprendamos a comer frente al cambio hormonal. 1era edición. Buenos Aires, Argentina. Liberia Akadia editorial. 2000.

⁴⁰ Ing. Alim. Daniel Franco. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. Unica Ed. Argentina, 2002. Disponible en Internet: http://www.alimentosargentinos.gov.ar/0-3/olea/a_soja/02/Aceite_soja.htm

La demanda interna se orienta principalmente hacia el aceite de girasol. El consumo per cápita de aceite de soja en 2001 fue de 6,3 kg por habitante por año. Este consumo representa alrededor del 6 % de la producción nacional.

La combinación entre alta producción y bajo consumo doméstico convierten a la Argentina en el mayor exportador mundial de aceite de soja. Parte de la producción mundial de semilla de soja se destina al comercio internacional, para molturación en otros países. En este aspecto China es el principal demandante.

El complejo sojero, integrado por porotos, aceites y harinas, constituye la principal fuente de divisas para el país.

Los volúmenes exportados en los últimos años muestran una tendencia creciente aunque su valor ha experimentado una fuerte caída debido al descenso de los precios internacionales. Las exportaciones de poroto de soja durante 2001 alcanzaron los 7,2 millones de toneladas y un valor de 1.200 millones de dólares. Desde 1996 muestra un incremento anual promedio del 14 %. China (67 %) y Tailandia (10 %) fueron los principales demandantes. El sostenido requerimiento de semillas por parte de China se debe a que su gobierno favorece, mediante la aplicación de políticas arancelarias, el ingreso de materias primas en reemplazo de productos elaborados. Las exportaciones de aceite de soja, en su mayoría crudo desgomado, llegan a más de 50 países. En 2001 se exportaron 3,3 millones de toneladas por valor de 1.000 millones de dólares.

Los países asiáticos concentran la mayor demanda. Este dato nos permite deducir que la soja disponible en Argentina, no se destina principalmente al consumo humano.

El doctor Esquivel Molla, especialista en Ginecología y Obstetricia entrevistado para la realización de esta investigación coincide en que es importante aconsejar en base a los hábitos alimentarios que están instaurados en nuestro país y a los alimentos disponibles en el mercado.

Existen en el mercado argentino alimentos enriquecidos con proteínas de soja tales como barras de cereales, panes, cereales para el desayuno, tostadas, productos lácteos, aderezos, margarinas y bebidas.

En Argentina, estos productos alimenticios enriquecidos con soja, lo declaran en el envase y dentro del listado de ingredientes pero sin especificar la cantidad agregada. Por otro lado, existen productos que si bien dicen con soja o de soja lo que presentan es agregado de aceite de soja, que como se observó es libre de isoflavona. Tal es el caso por ejemplo, de margarinas.

Según pruebas realizadas en un estudio publicado en el Nutrition Journal en el año 2008 por Messina y Word bajo el nombre de 'Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk', es improbable que el consumo de isoflavonas a niveles de dieta (es decir menor a 100 mg por día) supongan un efecto promotor del cáncer de mama en mujeres sanas o en mujeres que hayan pasado por un cáncer de mama que no estén sometidas a un tratamiento activo.⁴¹

La ingesta diaria promedio de isoflavonas en poblaciones occidentales es insignificante (< 1 mg/d). La diferencia respecto de tasas de incidencia de enfermedad entre poblaciones occidentales y asiáticas se atribuye a la carencia de estos fitoprotectores dietarios. La soja ha sido un alimento básico en países del este durante generaciones y se ha sugerido que la menor incidencia de osteoporosis, cáncer de mama y síntomas menopáusicos en mujeres que consumen soja podría deberse en parte al elevado consumo de isoflavonas. Su consumo diario en adultos en Japón es de 11 a 40 mg/d.⁴²

⁴¹ Messina M.; Word, C... Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. Nutrition Journal. 2008. Disponible en internet en: <http://www.nutritionj.com/content/7/1/17>

⁴² Cassidy A. Dietary Phyto-Estrogens: Molecular Mechanisms, Bioavailability and Importance to Menopausal Health. Nutrition Research Reviews Dic 2005. 18(2):183-201.

Algunos expertos afirman que no es posible alcanzar a través de una dieta esta cantidad de isoflavonas necesaria como para lograr las concentraciones necesarias para evitar el desarrollo del cáncer de mama. En la sociedad occidental no es posible asimilar, a través de la dieta, la cantidad suficiente de isoflavonas de soja: señala Javier Haya, presidente de la Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SEGIF) en la presentación de los resultados del estudio 'El papel de las alternativas fitoterápicas en el tratamiento de la menopausia en España: Tendencias para el año 2010', realizado por el gabinete de estudios sociológicos Bernard Krief, con el aval de la Segif, de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y de la Sociedad Española de Fitoterapia Sefit.⁴³

5.4 Suplemento de isoflavonas

La realidad es diferente a la hora de hablar de los suplementos de isoflavonas. La suplementación dietética de isoflavonas, se ha visto que genera una respuesta similar a la de los fitoestrógenos aislados, encontrándose en algunos casos una mejor biodisponibilidad de las isoflavonas presentes en los suplementos, que la de los alimentos.

Estos suplementos presentan la cantidad de isoflavonas se consumen por lo general de 1 a 2 comprimidos por día en un termino no menor a 30 días para cumplir los efectos saludables nombrados.

A continuación una tabla con los diferentes suplementos de isoflavonas que encontramos hoy en día en el mercado con sus respectivos nombres comerciales, composición y forma de presentación:⁴⁴

Producto	Laboratorio	Composición	Presentación
Tanvimil isoflavonas	Laboratorio Raymos	Isoflavonas de soja Alfa tocoferol Lecitina	Comp. Laq. x 30 Comp. Laq. x 60
Tanviminil isoflavonas calcio D3	Laboratorio Raymos	Citrato de calcio Vitamina D ₃ Isoflavonas de soja estandarizadas	Envase con 30 comprimidos recubiertos
Isoflavonas de soja+ Calcio 600	Laboratorio Garden House	Isoflavonas Calcio Vitamina D Vitamina C	Comp. x 60
Isoflavonas	Laboratorio Natufarma	Isoflavonas de soja Calcio Vitamina D3	Comp. x 60
Sojadiol	Laboratorio Sojar	Leciflavone (equivalente a 10mg de isoflavonas de soja no transgénica estandarizadas y 12mg de colina).	Blísteres. Caja x 30 y x 60 comprimidos.

⁴³ La versión completa de los resultados del estudio 'El papel de las alternativas fitoterápicas en el tratamiento de la menopausia en España: Tendencias para el año 2010' se encuentra disponible en: http://www.segif.es/_noticias/DM8junio2007.pdf

Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (Segif). La dieta no aporta suficiente cantidad de isoflavonas de soja. Junio 07.

⁴⁴Manual Farmacoterapéutico. 15ª Ed. Argentina. 2008. Disponible en Internet en: <http://www.prvademecum.com/>.

Isoflavonas con calcio	Laboratorio Sojar	Isoflavones estandarizados de soja no transgénica 25mg, calcio 100mg.	Blísteres. Caja x 30 comprimidos.
-------------------------------	-------------------	---	-----------------------------------

Este tipo de suplementos se recomiendan para las mujeres posmenopáusicas como terapéutico para disminuir los síntomas propios del climaterio. Existe una tendencia por parte de los médicos a recomendar este tipo de suplementos en detrimento de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS). Esta terapia consiste en la administración de estrógenos de síntesis, progesterona de síntesis o una combinación de ambos.⁴⁵

Según un estudio⁴⁶ realizado la tendencia de abandono de la THS se debe principalmente al temor a desarrollar cáncer (76%) y a los efectos secundarios que produce el tratamiento (64 %). Desde hace más de 40 años en los foros científicos se viene discutiendo el grado de riesgo de cáncer de mama al que pueden estar sometidas las mujeres que reciben THS.

En este estudio que se realizó durante un promedio de 5,2 años en los cuales se les administró estrógeno y progesterona versus un placebo a 16.608 mujeres de entre 50 y 79 años, las mujeres tratadas durante más de 5 años con THS tenían un riesgo relativo (RR) significativo de presentar cáncer de mama de 1,35, lo que traducido a número de casos suplementarios de cáncer podía corresponder a 1-3 por cada 1.000 mujeres tratadas durante más de 5 años.

Para aclarar definitivamente este riesgo se diseñaron dos estudios internacionales, el WHI⁴⁷ y el Million Women Study⁴⁸. El primero incluía 2 grupos: uno formado por mujeres aparentemente sanas con útero intacto, tratadas con una asociación de estrógenos y de gestágenos, que se cerró prematuramente en el año 2002, y otro en el que se incluyó sólo a mujeres histerectomizadas, tratadas exclusivamente con estrógenos y cuyos resultados acaban de publicarse⁴. En el grupo que recibió estrógenos y progestágenos, el WHI encontró un RR de cáncer de mama en usuarias de 1,26 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,00-1,59), dudosamente significativo, al incluir la unidad en el IC, y el Million Women Study un RR de 2 (IC del 95%, 1,91-2,09) para esta asociación, aunque este estudio ha recibido importantes críticas referentes a su diseño metodológico.

Para que las isoflavonas de soja hagan efecto sobre los síntomas de la menopausia "se requiere, por un lado, una dosis mínima eficaz, que se sitúa en 40 mg al día y, por otro lado, una dosis óptima, que se sitúa en 80 mg/día; por encima de ella no hay más efectos ni mayor rapidez", ha apuntado Javier Haya. La mayoría de los médicos consideran que la dosis más adecuada tanto para el tratamiento de los síntomas climatéricos como para la prevención de problemas cardiovasculares y de la osteoporosis está entre 61 y 80 mg al día. En los últimos años el tratamiento con isoflavonas de soja se ha ido convirtiendo en una terapia útil para luchar contra los síntomas climatéricos de la menopausia, pero en realidad, se estaría suplantando la THS por un tipo de terapia cuya probabilidad de riesgo de sufrir cáncer de mama es aún incierta.

⁴⁵ W. Wuttke, H. Jarry, S. Westphalen, V. Christoffel, D. Seidlová-Wuttke. Phytoestrogens for hormone replacement therapy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003: 133-147.

⁴⁶ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002; 288:321-33. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>

⁴⁷ . Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003; 362:419-27. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12927427>

⁴⁸ . Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350:1047-59. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213546>

6. Conclusión

Existen estudios tanto con animales como con personas que sugieren que la soja podría aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de mama como fueron mencionados a lo largo del trabajo. Aunque aparentemente previenen el cáncer si se las consume tempranamente, podrían causar cáncer si se las consume luego de la pubertad.

A menudo se citan estudios de las bajas tasas de cáncer de las mujeres asiáticas que consumen soja. Sin embargo, deben considerarse otros factores. Las mujeres asiáticas que abandonan sus dietas tradicionales y adoptan una dieta occidental aumentan su riesgo de contraer cáncer de mama. No es lógico decir que la soja es el único factor en juego.

Aquellos que se oponen a utilizar soja para tratar el cáncer de mama afirman que lo mejor es no arriesgarse y no incrementar el nivel de soja presente en la dieta cotidiana.

La ciencia de la nutrición vive actualmente una etapa apasionante donde en muchos casos apoya la idea de que es posible la prevención y hasta la curación por medio de la alimentación. Sin embargo, los efectos beneficios de los alimentos para la salud dependerán de que los mismos se encuentren dentro de una alimentación variada, equilibrada y lograr buenos hábitos de estilo de vida, en interacción con los factores ambientales y hereditarios.

Los profesionales que intervienen en el equipo interdisciplinario de abordaje al paciente deben ayudar a sopesar las ventajas y desventajas de consumir este alimento.

Para dar por concluida la presente investigación, y después de haber cumplido con los objetivos planteados, debemos verificar que hemos dado respuesta a la pregunta/problema:

La respuesta a la pregunta: "¿El consumo de isoflavonas mediante la soja puede incidir en el desarrollo del cáncer de mama?" es bastante sencilla: No lo sabemos aún. No puede darse una respuesta contundente sobre su rol como protectores o promotores del mismo. Será necesario llevar a cabo más investigaciones científicas sobre este tema, tarea que podría llevar varios años.

Por lo pronto, la investigación llevada a cabo nos permite decir que:

- Se desconoce si los resultados de los estudios analizados a mujeres orientales podrían ser trasladados a las mujeres de los países occidentales ya que, a diferencia del resto, las mujeres orientales consumen isoflavonas de soja en forma regular y desde temprana edad.
- Para mujeres posmenopáusicas sobrevivientes de cáncer, aconsejaría no incluir en la dieta de manera intencional y exagerada productos derivados de la soja, ya que no está claro en estos grupos de personas si puede actuar como promotor de una reincidencia en el cáncer.
- Siempre que se incluya se lo debe realizar en cantidades moderadas, de forma equilibrada con el resto de los grupos de alimentos y como parte de una alimentación variada, armónica y balanceada.
- Respecto a la utilización de suplementos de isoflavonas en detrimento de la terapia de reemplazo hormonal, el tema debe seguir siendo investigado para poder concluir cual de estas dos terapias resultan aconsejables para el tipo de población en estudio.
- Al darse la mayor protección en los primeros años de vida, si en la familia hay riesgo de cáncer resultaría positivo estimular a las nuevas generaciones a consumir estos alimentos derivados de la soja en edades tempranas.

7. Bibliografía

- 1 Solari García, M. Las isoflavonas. Publicación de la asociación Argentina de Dietistas y Nutricionista Dietistas. Buenos Aires, Marzo 2004; 1; 4. Disponible en Internet en: <http://www.nutrinfo.com/pagina/info/ren04-01.pdf>.
- 2 Harrison, R. M. Phillippi, P. P., and Henson, M.C. Effects of genistein on estradiol production). *Am. J. Primatology* 1998.45:183.
- 3 Instituto Nacional de Cáncer. Boletín del Instituto Nacional de Cáncer. España, 2005. Ed. 13. Disponible en Internet: <http://www.cancer.gov/español>.
- 4 Publicación del Ministerio de Salud de la Nación. “El cáncer se puede prevenir y también curar”. 31/1/2010. Disponible en Internet: http://www.msal.gov.ar/htm/site/noticias_plantilla.asp?Id=1787
- 5 Duncan, A. Phyto-estrogens. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003 Jun.17 (2): 253-71.
- 6 Setchell, K.D.R., Phytoestrogens: biochemistry, physiology, and implication for health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 1998. 68:1333- 1346.
- 7 Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr.* 1999 Mar; 129(3):758-767.
- 8 Setchell, K.D.R., Adlercreutz, H. Mammalian lignans and phyto-oestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in helts and disease. In: *Role of the gut flora in toxicity and cancer*.pp. Academy Press, London.1988. 315-345.
- 9 Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, Maggi A, Muramatsu M, Parker MG, Gustafsson JA (2006). «International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors». *Pharmacol. Rev.* 58 (4): pp. 773–81.
- 10 Setchell KD, Cassidy A. *Ob.Cit* 7:758-767.
- 11 Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health. *Mol Aspects Med* .2006. 27 (4): 299–40.
- 12 Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J. Clin. Invest.*2006. 116 (3): pp. 561–70.
- 13 Kansra S, Yamagata S, Sneade L, Foster L, Ben-Jonathan. Differential effects of estrogen receptor antagonists on pituitary lactotroph proliferation and prolactin release. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005. 239 (1-2): 27–36.
- 14 Murkies, A., Wilcox, G. and Davis, S... Phytoestrogens. *J. of Clin. Endocrinology & Metabolism* 1998.83(2): 297-303.
- 15 Alhasan SA, Ensley JF, Sarkar FH. Genistein induced molecular changes in a squamous cell carcinoma of the head and neck cell line. *Int J Oncol.* 2000; 16:333-338.
- 16 Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, Burstein HJ, Carter WB, Edge SB, et al. Breast cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2009 Feb;7(2):122-92

- 17 American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2010. Disponible en internet: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>
- 18 Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, Lu W. Soy food intake and breast cancer survival. Publicado en Pub Med. 2009, Dic .9. 302(22):2437-43. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996398>.
- 19 Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM, Amato P, Cramer MK, Lewis RD, Murray MJ, Young RL, Wong WW. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. Journal of American Clinical Nutrition; 2009, May; 139(5).
- 20 Hooper L, Madhavan G, Tice JA, Leinster SJ Cassidy A. Effects of isoflavones on breast density in postmenopausal women. Publicado en Pub Med. 2010, Mayo 28. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511398>.
- 21 ¿De qué manera actúan los fitoestrogenos sobre la mama? Revista virtual Biocancer. Journal.1088:33. Disponible en internet: <http://www.biocancer.com/journal/1088/33-%C2%BFde-que-manera-actuan-los-fitoestrogenos-sobre-la-mama>
- 22 Ludueña, B; Mastandrea, C; Chichizola, s; Franconi, Ma. C. Isoflavonas en soja, contenido de daidzeína y genisteína y su importancia biológica Bioquímica y Patología Clínica; 2007; Vol. 71, Núm. 1, -, , pp. 54-66.
- 23 Xiaohui Cui, Qi Dai , Marilyn Tseng, Xiao-Ou Shu , Yu-Tang Gao and Wei Zheng. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk in the Shanghai Breast Cancer Study. J Canc. 2007 Julio. 16; 1443.
- 24 Lesley M Butler, Anna H Wu, Renwei Wang, Woon-Puay Koh, Jian-Min Yuan, and Mimi C Yu. A vegetable-fruit-soy dietary pattern protects against breast cancer among postmenopausal Singapore Chinese women. Am J Clin Nutr. 2010. 91 (4): 1013-1019.
- 25 Cottet V., Touvier M., Fournier A., Touillaud M. , Lafay L., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M. Postmenopausal Breast Cancer Risk and Dietary Patterns in the E3N-EPIC Prospective Cohort Study. Am. J. Epidemiol. 2009. 10:1093.
- 26 P.H. Peeters, L. Keinan-Boker, Y.T. van der Schouw, D.E. Groobe. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. Breast Cancer Research and Treatment 2003. 77 (2): 171-83.
- 27 Lamartiniere, C., Cotroneo, M., Fritz, W., Wang, J., Mentor Marcel, R. and Elgavish A. Genistein chemoprevention: Timing and mechanisms of action in Murine Mammary and Prostate. J. Nutr. 2002. 132: 552S-558S.
- 28 Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10(5):483- 8.

- 29 La versión completa de la carta redactada por Daniel Doerge y Daniel Sheehan está disponible en: <http://www.axel.org.ar/articulos/nutricion/soja/cartasojafda.htm>
- 30 U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. 2002. USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods, Release 1.3 - 2002. Nutrient Data Laboratory. Disponible en internet: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isoflav.html>
- 31 Harlans, J. Cuarto simposio internacional sobre el rol de la soja en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas. California. 2007.
- 32 Food & Drug Administration, "Food labeling; health claims: soy protein and coronary heart disease," FDA 21CFR. 1999. 101 (98): 683.
- 33 Solari García, Mariana. Ob. Cit. 1; 10.
- 34 Torresani M.E. Aprendamos a comer frente al cambio hormonal. 1era edición. Buenos Aires, Argentina. Liberia Akadia editorial. 2000.
- 35 Ing. Alim. Daniel Franco. Ministerio de Agricultura, Ganadería y Pesca. Unica Ed. Argentina, 2002. Disponible en Internet: http://www.alimentosargentinos.gov.ar/0-3/olea/a_soja/02/Aceite_soja.htm
- 36 Messina M.; Word, C... Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. Nutrition Journal. 2008. Disponible en internet en: <http://www.nutritionj.com/content/7/1/17>
- 37 Cassidy A. Dietary Phyto-Estrogens: Molecular Mechanisms, Bioavailability and Importance to Menopausal Health. Nutrition Research Reviews Dic 2005. 18(2):183-201.
- 37 La versión completa de los resultados del estudio 'El papel de las alternativas fitoterápicas en el tratamiento de la menopausia en España: Tendencias para el año 2010' se encuentra disponible en: http://www.segif.es/_noticias/DM8junio2007.pdf
- 38 Sociedad Española de Ginecología Fítoterápica (Segíf). La dieta no aporta suficiente cantidad de isoflavonas de soja. Junio 07.
- 39 Manual Farmacoterapéutico. 15ª Ed. Argentina. 2008. Disponible en Internet en: <http://www.prvademecum.com/>.
- 40 W. Wuttke, H. Jarry, S. Westphalen, V. Christoffel, D. Seidlová-Wuttke. Phytoestrogens for hormone replacement therapy. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology 2003: 133-147.
- 41 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA. 2002; 288:321-33. Disponible en Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12117397>
- 42 Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362:419-27. Disponible en internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12927427>

43 Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet*. 1997; 350:1047-59. Disponible en internet: [/www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213546](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10213546)

8 Anexos

Modelo de preguntas guía para la entrevista:

1. ¿Qué porcentaje de sus pacientes menopáusicas desarrollaron cáncer de mama?
2. ¿Considera desde su experiencia que existe una relación entre el cáncer de mama y la menopausia?
3. ¿Qué información conoce al respecto de la ingesta de isoflavonas en relación al cáncer de mama?
4. ¿Conoce las ventajas y desventajas de su consumo?
5. ¿Tiene influencia para usted la alimentación en la prevención y el tratamiento del cáncer?
6. ¿Maneja alguna recomendación nutricional en la actualidad para con sus pacientes que han sufrido esta enfermedad?
7. ¿Por qué los pacientes pueden ser capaces de adquirir hábitos de vida con el objeto de cuidar su enfermedad?
8. ¿Se mantiene actualizado respecto a los últimos progresos e investigaciones en el tema?

Entrevista 1:

Nombre: Jorge Nadal

Profesión: Oncología *Clínica*

Lugar de trabajo: Instituto Alexander Fleming

1. ¿Qué porcentaje de sus pacientes menopáusicas desarrollaron cáncer de mama?

No sabría decir un porcentaje exacto pero sí puedo confirmarte que entre mis pacientes el cáncer de mama es la neoplasia con mayor prevalencia en la población femenina y especialmente en mujeres menopáusicas.

2. ¿Considera desde su experiencia que existe una relación entre el cáncer de mama y la menopausia?

Si, el cáncer de mama se presenta con mayor incidencia después de los 45 años y posterior a la menopausia. En mujeres jóvenes el tratamiento hormonal puede provocar una menopausia prematura.

3. ¿Qué información conoce al respecto de la ingesta de isoflavonas en relación al cáncer de mama?

Como sabrás, las isoflavonas se unen a los receptores de estrógenos, y ocupan el sitio de unión bloqueando así los receptores de los mismos. Si bien la estructura química de ambos es similar, las funciones y los efectos a nivel orgánico no son los mismos sino que serían mas leves que los mismos estrógenos.

4. ¿Conoce las ventajas y desventajas de su consumo?

Las poblaciones orientales basan su alimentación en alimentos y productos derivados de la soja, pero también dentro de sus hábitos alimentarios incluyen mucho arroz, pescado y verdura que parecen muy beneficiosos.

En cuanto a las ventajas, existen varios estudios al respecto que indican que sería beneficiosa ya que reducen el riesgo de enfermedades cardíacas, ya que reducen el colesterol.

5. ¿Tiene influencia para usted la alimentación en la prevención y el tratamiento del cáncer?

Considero que son muchos y variados los factores que pueden aumentar el riesgo de que se sufra de cáncer de mama por ejemplo, la herencia, el embarazo tardío y factores relacionados con el estilo de vida como la obesidad, el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo. Está comprobado que un estado nutricional óptimo es una base fundamental para que los pacientes puedan enfrentar con mayor efectividad las terapias utilizadas cuando se tuvo cáncer. Además, siendo el cáncer una enfermedad crónica, y de probable reincidencia resulta imprescindible realizar una alimentación saludable ya que esto permite optimizar las defensas del organismo y reinstaurar la calidad de vida de la forma más rápida posible.

6. ¿Maneja alguna recomendación nutricional en la actualidad para con sus pacientes que han desarrollado esta enfermedad?

En general les recomiendo que lleven una vida sana, que coman sano y variado y hagan ejercicio, por lo menos caminar para tener una buena calidad de vida. Además que eviten el consumo de alcohol y el tabaco y en lo posible las situaciones de stress, aunque sé que es difícil en los tiempos que vivimos.

7. ¿Cree que los pacientes son capaces de adquirir hábitos de vida con el objeto de cuidar su enfermedad?

Sí, en general los pacientes tratan de seguir los consejos que reciben y cambiar aquellos hábitos que los perjudican como el tabaco y la bebida, la mala alimentación o la vida sedentaria y el stress. Muchos van a grupos donde comparten experiencias y se apoyan mutuamente para lograr el cambio. El hecho de padecer una enfermedad como el cáncer que los enfrenta crudamente con su vulnerabilidad hace que los pacientes se replanteen sus formas de vida antes del cáncer.

8. ¿Se mantiene actualizado respecto a los últimos progresos e investigaciones en el tema?

Sí por supuesto, asisto a Congresos en el país y en el exterior y leo los últimos papers sobre oncología. Además estamos en contacto con el personal de FUCA que nos mantiene al tanto de las últimas investigaciones. Tengo la suerte de trabajar en este Instituto.

Entrevista 2:

Nombre: Enrique E. Esquivel Molla

Profesión: Ginecólogo y obstetra

Lugar de trabajo: Clínica y Maternidad Suizo Argentina

1. ¿Qué porcentaje de sus pacientes menopáusicas desarrollaron cáncer de mama?

Mira Melanie, el cáncer de mama es una patología muy frecuente en mujeres de más de cincuenta años por eso calculo que una de cada ocho de mis pacientes sufre de esta enfermedad pero lo positivo es que tomado en los primeros estadios es curable en un 95 por ciento de ahí la importancia de insistir en la prevención.

2. ¿Considera desde su experiencia que existe una relación entre el cáncer de mama y la menopausia?

Como te dije antes los casos son más frecuentes son en mujeres de más de 50 por lo tanto estamos en general en la etapa menopáusica.

3. ¿Qué información conoce al respecto de la ingesta de isoflavonas en relación al cáncer de mama?

Se conoce mucha información al respecto pero es muy contradictoria entre sí, creo que deberían seguir haciéndose estudios especialmente en nuestro país.

4. ¿Conoce las ventajas y desventajas de su consumo?

He leído estudios al respecto que no son concluyentes porque si bien pareciera que las mujeres asiáticas que consumen soja en grandes cantidades toda su vida tienen menos riesgo de tener cáncer de mama entre otros, no está comprobado si agregar a la dieta de una mujer menopáusica o con antecedentes de cáncer de mama sea beneficiosa.

5. ¿Tiene influencia para usted la alimentación en la prevención y el tratamiento del cáncer?

Creo que todos debemos tener una alimentación sana y una vida sana en general porque la prevención como te dije es lo más importante

6. ¿Maneja alguna recomendación nutricional en la actualidad para con sus pacientes que han desarrollado esta enfermedad?

Si, por supuesto, yo les digo a mis pacientes que tuvieron cáncer de mama que se alimenten bien, que disfruten de la vida, del aire libre, que se den gustos, que se reconcilien con ellos mismos, porque todo eso influye en la recuperación.

7. ¿Cree que los pacientes son capaces de adquirir hábitos de vida con el objeto de cuidar su enfermedad?

Por supuesto, ¿quién no se replantearía la vida en esos casos límites y haría lo posible para evitar que vuelva la enfermedad? Sobre todo si pasa por un cambio de hábitos que no es tan complicado para la mayoría

8. ¿Se mantiene actualizado respecto a los últimos progresos e investigaciones en el tema?

Yo no dejo de estudiar nunca, porque creo que nunca sabemos lo suficiente así que me actualizo siempre y me especializo cada vez más.
