

Utilidad de los fitoestrógenos en la reducción de la presión arterial. Revisión sistemática y metaanálisis

M. Ángeles Rosero Arenas^a, Esteban Rosero Arenas^b, M. Amparo Portaceli Armiñana^c y Miguel Ángel García García^d

Objetivos. Determinar si el tratamiento con fitoestrógenos o proteína de soja logra descensos de la presión arterial.

Diseño. Se realizó una revisión sistemática, valorando todos los estudios observacionales y ensayos clínicos, y un metaanálisis para evaluar la variación de la presión arterial en pacientes tratados con fitoestrógenos.

Búsqueda. Se usó una estrategia de búsqueda con los términos «fitoestrógenos» o «comidas de soja» e «hipertensión» o «tensión arterial».

Fuentes de datos. Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database y OVID sin restricción temporal ni de idioma. Se realizó una búsqueda manual de las referencias de los artículos de interés.

Selección de estudios. Dos evaluadores independientes analizaron los trabajos obtenidos en la búsqueda.

Extracción de datos. Se aplicó la escala de Jadad a los ensayos clínicos, y se extrajeron los datos numéricos del texto o referidos en tablas. Se valoró qué artículos observacionales y experimentales mostraban descenso de la presión arterial con fitoestrógenos y cuáles no. Se realizó el metaanálisis, extrayendo de cada estudio datos de tamaño muestral, diferencia de presión arterial tras la intervención y basalmente y desviación estándar. Se usó la diferencia ponderada de medias con el modelo de efectos aleatorios. Se utilizó el programa Review Manager v4.2.9.

Resultados. No se observaron variaciones significativas de la presión arterial, tanto sistólica (-1,20 mmHg; intervalo de confianza [IC] del 95%, -2,80 a 0,41 mmHg) como diastólica (-1,31 mmHg; IC del 95%, -2,73 a 0,11); si las hay, estas variaciones parecen clínicamente poco importantes. También hay un grado importante de heterogeneidad, tanto estadística como clínica.

Conclusiones. No hay diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente importantes de presión arterial en tratados con fitoestrógenos frente a no tratados.

Palabras clave: Hipertensión arterial. Presión arterial. Fitoestrógenos. Comidas de soja.

USEFULNESS OF PHYTO-OESTROGENS IN REDUCTION OF BLOOD PRESSURE. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Objectives. To determine whether treatment with phyto-oestrogens or soya protein succeeds in lowering blood pressure.

Design. A systematic review, evaluating all the observation studies and clinical trials, was conducted, followed by a meta-analysis to evaluate blood pressure variations in patients treated with phyto-oestrogens.

Search. The search strategy adopted used the terms “phyto-oestrogens,” “soya meals,” “hypertension,” and “blood pressure.”

Data sources. The data bases MEDLINE, EMBASE, Cochrane, OVID were used, without time or language restrictions. References in the relevant articles were searched for manually.

Study selection. Two independent reviewers analysed the studies found in the search.

Data extraction. The Jadad scale was used for the clinical trials and the numerical data in the text or referred to in tables were extracted. Evaluation was made of which observational and experimental articles showed a drop in blood pressure with phyto-oestrogens and which did not. In the meta-analysis, data on sample size, difference in blood pressure before and after intervention and standard deviation were extracted from each study. The weighted difference of means was used with the model of randomised effects. The Review Manager v4.2.9 programme was used.

Results. No significant variations in blood pressure were found, whether systolic (-1.20 mm Hg; 95% CI, -2.80 to 0.41 mm Hg) or diastolic (-1.31 mm Hg; 95% CI, -2.73 to 0.11). If there were any variations, they are clinically of little importance. There was also an important degree of both statistical and clinical heterogeneity.

Conclusions. There are no statistically significant or clinically important differences in blood pressure between patients treated with phyto-oestrogens and those not treated.

Key words: Hypertension. Blood pressure. Phytoestrogens. Soy foods.

^aMedicina de Familia. Centro de Salud Economista Gay. Valencia. España.

^bMedicina de Familia. Centro de Salud de Mislata. Valencia. España.

^cMedicina de Familia. Medicina del Trabajo Tejedos Royo. Picasset. Valencia. España.

^dServicio de Cuidados Intensivos. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

Correspondencia:
M. A. Rosero Arenas.
Avda. Doctor Peset Aleixandre, 81,
puerta 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico:
mangelesymangel@hotmail.com

Manuscrito recibido el 25-6-2007.
Manuscrito aceptado para su
publicación el 19-9-2007.

Introducción

La frecuencia de la hipertensión arterial (HTA) y la importancia médica y social que de ella se derivan son enormes. En el mundo su prevalencia en individuos mayores de 19 años está en el 26,4%; en el año 2025 alcanzará un 29,2% de la población¹. En España, en los años noventa, en la población de entre 35 y 65 años se describe una prevalencia del 45,1% (el 46,2% en varones y el 44,3% en mujeres); en el grupo de 55-65 años de edad alcanza al 60,3% en varones y el 65,2% en mujeres², y en mayores de 60 años se refiere una frecuencia del 68,3% (el 66,2% en varones y el 70% en mujeres)³. En general, en nuestro medio el control de la presión arterial es deficiente, lo cual deriva en un aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares. En atención primaria el control general de la presión arterial se logra sólo en el 30-40%, y esta cifra es incluso menor en poblaciones con mayor riesgo, con antecedentes cardiovasculares o edades avanzadas^{4,5}. La HTA es un factor de riesgo bien establecido para eventos cardiovasculares adversos, incluidos los ictus y la mortalidad por enfermedad coronaria^{6,7}. En el estudio INTERHEART, en el que participaron enfermos de 52 países⁸, supuso el 18% del riesgo atribuible a un primer infarto.

En su vida fértil las mujeres están protegidas de la enfermedad coronaria por sus estrógenos ováricos, pero esta protección desaparece al llegar a la menopausia, y a partir de los 60 años la prevalencia de la enfermedad cardiovascular se iguala con la de los varones. Todo ello indica que los estrógenos ováricos deben tener un importante papel en la protección cardiovascular de la mujer. Los resultados del ensayo estadounidense Women's Health Initiative^{9,10} muestran una mayor incidencia de fenómenos tromboembólicos en las mujeres tratadas con terapia hormonal combinada oral, lo que ha llevado a buscar alternativas más seguras en prevención cardiovascular en la menopausia, y una de éstas puede ser los fitoestrógenos.

Los fitoestrógenos son moléculas de origen vegetal que se comportan como estrógenos débiles. Existen más de 4.000 fitoestrógenos que se clasifican en 4 grupos: isoflavonas, flavonoides, estilbenos y lignanos. El grupo más conocido es el de las isoflavonas, que se encuentran en legumbres, con un alto contenido en la soja y el trébol rojo. Dentro de las isoflavonas destacan la genisteína, la daidzeína y la gliciteína; poseen capacidad para unirse a los receptores estrogénicos, hecho del que derivan muchas de sus acciones tisulares¹¹. En las comidas tradicionales de soja la relación isoflavona:proteína es de aproximadamente 3,5:1; es decir, la ingesta de 15 g de proteína de soja supone el consumo de aproximadamente 50 mg de isoflavonas¹². En los últimos años se ha investigado y escrito mucho sobre las utilidades terapéuticas de la soja. La utilidad de los fitoestrógenos empezó a valorarse en trabajos

observacionales, llevados a cabo en países asiáticos donde la ingesta de derivados de soja es muy importante (en algunas regiones de Japón la ingesta media de isoflavonas es de 54 mg/día)¹³; no obstante, la afirmación categórica de que estas poblaciones tienen menos afecciones vasculares y tumorales por la ingesta de estos productos es muy arriesgada, y debe confirmarse con trabajos experimentales¹⁴.

En estudios realizados con fitoestrógenos en animales y en trabajos de laboratorio se ha constatado cierta mejoría de la distensibilidad arterial, acción antiagregante, y una posible acción antihipertensiva y antiinflamatoria; todo ello favorece la mejora del «perfil cardiovascular». La acción hipolipemiente ha sido la más investigada en la clínica, con dosis recomendadas inicialmente de 25 g de proteína de soja al día (que equivalen a 50-75 mg de isoflavonas), con varios metaanálisis publicados¹⁵⁻¹⁷ que respaldan su acción beneficiosa. En las directrices de la FDA de 1999 se recomendaba aumentar el consumo de soja, al menos a 25 g al día, dentro de una dieta pobre en grasa saturada y colesterol, porque parecía ayudar a reducir el riesgo de enfermedad cardíaca. Sin embargo, una segunda lectura del primer metaanálisis de Anderson muestra que más de la mitad de los ensayos incluidos en él son de pequeño tamaño y describen un efecto pequeño o inexistente¹⁸.

De hecho, en las recientes recomendaciones de la AHA¹⁴ se admite una reducción discreta del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), de sólo el 3%, sin efectos en otros elementos del perfil lipídico. Muchas poblaciones asiáticas tienen una ingesta de genisteína de 20-80 mg/día, con tasas de cánceres de mama y próstata menores que las que presentan los estadounidenses, con una ingesta mucho menor, 1-3 mg/día. En cambio, parece excesivo atribuir estas diferencias a supuestos efectos beneficiosos de los derivados de la soja, igual que los síntomas vasomotores de la menopausia (los sofocos), la pérdida de hueso posmenopáusica, la prevención de cáncer de endometrio; en todos ellos se carece de una evidencia clara¹⁴; los resultados de los trabajos son contradictorios, y la indicación inicial «multibeneficiosa» ha dado paso a cierta cautela, planteando la necesidad de realizar nuevos trabajos que definan mejor su papel en estas enfermedades (espectro adecuado de paciente, dosis óptima, períodos más prolongados de tratamiento).

En los últimos años, a raíz de algún trabajo observacional en que se describía una relación directa entre el mayor consumo de fitoestrógenos y menor presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD)¹⁹, han surgido varios trabajos que vinculan una mayor ingesta de estos productos con reducciones leves-moderadas de los valores de presión arterial en mujeres hipertensas. Estos resultados han abierto un nuevo frente de investigación, intentando averiguar el papel de estos compuestos en el tratamiento de la HTA, al margen del efecto hipolipemiente.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido estudiar el efecto de los fitoestrógenos en la PAS y la PAD, y observar si su consumo tiende a producir una variación en las cifras de presión arterial.

Métodos

Se ha llevado a cabo una revisión de artículos referentes a los efectos de los fitoestrógenos en la presión arterial.

A priori no hemos establecido ninguna restricción sobre el tipo de estudio a revisar (aunque finalmente el metaanálisis lo hemos realizado con ensayos clínicos, con un análisis de sensibilidad centrado en los trabajos de calidad contrastada, también hemos revisado los trabajos observacionales). La intervención ha sido fitoestrógenos frente a control; los primeros tienen una composición variable, y los controles en ocasiones son placebo y, a veces, principios que no tienen por qué ser activos (leche de vaca). En algunos trabajos la variación de presión arterial ha sido el objetivo principal, y en otros este dato ha sido una medida secundaria.

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica en 4 bases de datos (PubMed, EMBASE, OVID y Cochrane Database). Además, hemos seguido manualmente las referencias de esos artículos. No ha habido restricción en cuanto al idioma original del trabajo. La búsqueda se ha organizado en torno a los términos «phytoestrogens» (previamente indexado como «isoflavones» o «estrogens, non steroidal»), «soy foods» (que incluye los términos «soy milk» y

«soybean proteins»), «hypertension» y «blood pressure». La sintaxis de esa búsqueda ha sido: («phytoestrogens» OR «soy foods») AND («hypertension» OR «blood pressure»). Las búsquedas en esas bases de datos se actualizaron por última vez el 28 de marzo de 2007. Tampoco se ha acotado la búsqueda en el tiempo.

La búsqueda en PubMed se ha hecho con términos MeSH (*Medical Subject Heading*) usando la restricción de palabras clave (*Restrict search to major Topic headings only*); se ha limitado a «All adult: 19+ years» y «Humans», con ello se obtuvieron 16 citas (en ellas, hubo 3 trabajos observacionales y 2 editoriales).

La búsqueda en EMBASE se ha realizado a través de los EM-TREE *key words* «phytoestrogen», «soybean» y «soybean protein», por una parte (unidos con la partícula OR), e «hypertension» y «blood pressure», por otra (también unidos por OR); se ha activado la opción *«this drug must be of major focus in articles found»*, de nuevo se ha limitado la búsqueda a «Humans» y a «Adults 18-64 years» y «Adults 65+ years»; se han logrado 7 citas (que incluyen 1 editorial y 1 estudio observacional).

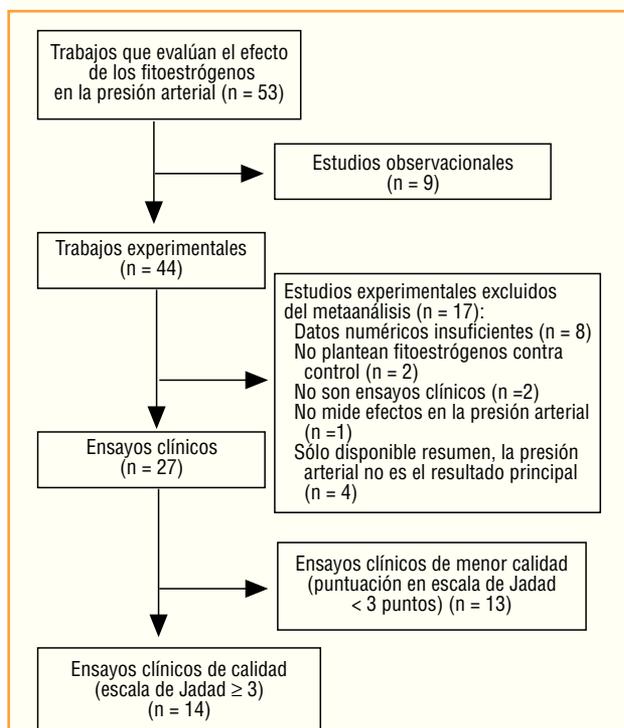
La búsqueda en OVID se ha realizado a través de la base de datos Journals@OvidFullText, y se han usado los mismos términos de búsqueda que en MEDLINE; finalmente se ha restringido la búsqueda de artículos a los límites disponibles en OVID (*«ovid full text available», «articles with abstracts», «articles with referents», «clinical medicine», «original articles»*); con ello se obtuvieron 53 artículos. Al eliminar aquellos cuyo planteamiento no se ciñera a nuestra pregunta, nos hemos quedado con 16 trabajos entre observacionales y ensayos clínicos.

La búsqueda en la Biblioteca Cochrane Plus se ha llevado a cabo también con los términos MeSH, con ello se han obtenido 18 citas. Para la elaboración del metaanálisis se ha usado el programa Review Manager versión 4.2.9 de la colaboración Cochrane. En cada estudio se ha valorado la variación de presión arterial entre el final del período de intervención y en condiciones basales en cada rama de tratamiento; la variable principal ha sido la diferencia de estas variaciones en ambos grupos; se ha obtenido la desviación estándar ponderada según la fórmula de Hedges-Olkin²⁰. En todos los trabajos se ha usado la misma escala de medida (mmHg), por ello se ha utilizado la diferencia de medias ponderada. Se ha evaluado la heterogeneidad estadística entre los distintos trabajos, y al ser ésta importante, se ha usado el modelo de efectos aleatorios (Der Simonian-Laird). Se ha estudiado el sesgo de publicación con ayuda de los gráficos de embudo (*funnel-plot*) (anexos 1-3, disponibles en internet).

Dos evaluadores independientes (MAR, ERA) valoraron cada uno de esos artículos, teniendo en cuenta si respondían al planteamiento de la pregunta inicial, el diseño del trabajo (observacional o ensayo clínico) y la calidad metodológica según la escala de Jadad²¹; si ha habido conflicto entre ambos evaluadores, se ha resuelto con la opinión de un tercer evaluador (MAP) también independiente.

Resultados

Al contabilizar los trabajos recogidos de las búsquedas iniciales y la bibliografía de cada uno de ellos, finalmente nos quedamos con 53 trabajos: 9 observacionales²²⁻³⁰ y 44 experimentales³¹⁻⁷⁴. De estos últimos, 17 no se pueden incluir por distintos motivos³¹⁻⁴⁷. De los 27 que entran en la elaboración matemática de la revisión (metaanálisis)⁴⁸⁻⁷⁴ (tabla 1), 14 se consideran de cierta calidad metodológica (3 o más puntos en la escala de Jadad)⁴⁸⁻⁶¹ y los 13 restantes no llegan a este nivel⁶²⁻⁷⁴.



Esquema general del estudio

Diagrama de flujo que muestra los trabajos incluidos y excluidos en el metaanálisis, según la metodología de QUORUM.

TABLA 1
Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones
Allison, 2003	A, no DC, DP. Jadad 4	Obesos voluntarios, 35-65 años, 80% M, 20% V, EEUU	Tratamiento de la obesidad con suplementos basados en soja hipocalóricos contra consejo dietético (dieta de 1.200 kcal) durante 12 semanas
Anderson, 2005	A, no DC, DP. Jadad 0	Obesos con hipercolesterolemia sin otra comorbilidad. EEUU	Suplementos dietéticos con soja contra suplementos de leche. Durante 12 semanas
Appel, 2005	A, DC, DP. Jadad 5	Sanos, > 30 años, prehipertensos e hipertensos grado 1, M 45%, V 55%. EEUU	3 ramas: carbohidratos, proteínas (7,3 g proteína de soja) y grasas. Cruzado. Duración 6 semanas
Brussard, 1981	A, no DC, no DP. Jadad -1	Voluntarios sanos normotensos. Países Bajos	4 ensayos (fibra, proteínas -subgrupo de soja-, grasas 1 y grasas 2). Duración 4-12 semanas
Burke, 2001	A, no DC, DP. Jadad 2	M 50% y V 50%, > 20 años que reciben 1-2 fármacos hipotensores. Australia	4 ramas según aporte de fibra alto/bajo y de proteína alto/bajo (soja). Duración 8 semanas
Casiglia, 1991	A, no DC, no DP. Jadad -1	M (60,6%) y V, 50-54 años. Italia	Dieta especial (derivados de soja) contra dieta habitual. Duración 4 meses
Chiechi, 2002	A, no DC, DP. Jadad 0	M sanas asintomáticas voluntarias, 39-60 años. Italia	3 ramas: dieta rica en soja, terapia de reemplazo hormonal transdérmica y grupo control. Duración 6 meses
Cuevas, 2003	A, DC, no DP. Jadad 0	M posmenopáusicas, 47-70 años, sanas con hipercolesterolemia. Chile	Proteína de soja (40 g al día) frente a control (caseinato). Duración de 4 semanas. Cruzado
Han, 2002	A, DC, DP. Jadad 3	M de 40-45 años. Brasil	Isoflavonas 100 mg + proteína de soja 151 mg/día contra placebo. Duración 4 meses
He, 2005	A, DC, DP. Jadad 3	Prehipertensos o hipertensos grado I. M (51-55%) y V, sin comorbilidad. China	Suplemento de semilla de soja contra carbohidrato complejo de trigo. Duración 12 semanas
Heger, 2006	A, DC, DP. Jadad 5	M premenopáusicas y perimenopáusicas. Ucrania	Extracto de <i>Rheum rhaponticum</i> contra placebo. Duración 12 semanas
Hermansen, 2001	A, DC, DP. Jadad 1	Diabéticos tipo 2 (30% M). Dinamarca	Suplemento de proteína de soja y fibra de cotiledón de soja contra caseína y celulosa. Duración 6 semanas. Cruzado
Jayagopal, 2002	A, DC, DP. Jadad 5	M posmenopáusicas, 62,5 ± 6,7 años, diabéticas tipo 2 tratadas con dieta. Reino Unido	Suplementos dietéticos de fitoestrógenos contra celulosa. Duración 12 semanas. Cruzado
Jenkins, 1999	A, no DC, no DP. Jadad -1	M posmenopáusicas (38,7%) y V dislipémicos, 31-70 años. Canadá	Proteína vegetal (soja, legumbres, cereales y fibra) contra «dieta de control metabólico». Duración 1 mes. Cruzado
Jenkins, 2002	A, no DC, DP. Jadad 0	V (56,1%) dislipémicos sanos y M (43,9%) posmenopáusicas. Canadá	3 fases: proteína de soja rica en isoflavonas, proteína de soja con pocas isoflavonas y control con proteína de huevo. Duración 1 mes. Cruzado
Jorissen, 2002	A, DC, DP. Jadad 3	> 57 años con deterioro mental asociado a la edad. Países Bajos	3 ramas: fosfatidilserina 300 mg/día, fosfatidilserina 600 mg/día y placebo. Duración 12 semanas
Kreijkamp, 2005	A, DC, DP. Jadad 5	M posmenopáusicas de 60-75 años. Países Bajos	Suplemento diario de proteína de soja contra proteína de leche entera. Duración 1 año
Kurowska, 1997	A, no DC, DP. Jadad 0	Hipercolesterolémicos voluntarios sanos, M (50%) y V. Canadá	3 ramas: derivados de soja, aceite de soja y leche desnatada y derivados de leche de vaca. Duración 4 semanas. Cruzado
Meyer, 2004	A, no DC, no DP. Jadad -1	V (56,5%) y M posmenopáusicas, voluntarios, con hipercolesterolemia leve y/o hipertensos, sin tratamiento farmacológico. Australia	Tomas de leche o yogur de soja contra dieta habitual. Duración 5 semanas. Cruzado
Puska, 2004	A, DC, DP. Jadad 5	V (46,9%) 18-75 años y M posmenopáusicas 45-70 años, sin comorbilidades. Finlandia	2 yogures de soja al día contra placebo. Duración 8 semanas
Rivas, 2002	A, DC, DP. Jadad 1	Hipertensión grados I-II (NJC), con/sin tratamiento farmacológico (50-50%). M (37,5%) y V. España	1 l leche de soja contra leche de vaca desnatada. Duración 3 meses
Sagara, 2003	A, DC, DP. Jadad 1	V 45-59 años con PAS ≥ 130 mmHg y/o colesterol total ≥ 220 mg/dl. Escocia	Dieta de soja contra aceite de oliva. Duración 5 semanas
Simons, 2000	A, DC, DP. Jadad 3	M sanas voluntarias, 50-70 años, posmenopáusicas sanas, con disfunción endotelial. Australia	Suplemento de fitoestrógenos contra placebo. Duración 8 semanas. Cruzado
Teede, 2001	A, DC, DP. Jadad 5	Sanos normotensos M y V (aproximadamente, 50-50%). Australia	Suplemento de proteína de soja contra caseína. Duración 3 meses
Teede, 2003	A, DC, DP. Jadad 3	V sanos normotensos y M posmenopáusicas, 45-75 años. Australia	Extractos de trébol rojo contra placebo. Duración 6 semanas. Cruzado
Teede, 2006	A, DC, DP. Jadad 3	Hipertensos V y 36,59% M posmenopáusicas. Australia	Soja contra gluten. Duración 3 meses
Washburn, 1999	A, DC, DP. Jadad 5	M perimenopáusicas no hipertensas, no dislipémicas, 45-55 años, raza blanca, síntomas menopáusicos, sin tratamiento de sustitución hormonal. EEUU	3 ramas: proteína de soja 20 g y 40 g, y carbohidrato complejo. Duración 6 semanas. Cruzado

A: aleatorizado; DC: doble ciego; DP: descripción adecuada de pérdidas; M: mujeres; V: varones. La puntuación en la escala de Jadad²¹ incluye valores de -2 a 5; se considera de buena calidad si se obtienen 3 puntos o más.

Entre los estudios observacionales²²⁻³⁰, se observa una gran heterogeneidad: en la metodología (transversales^{24-28,30} frente a prospectivos^{22,23,29}), en el área geográfica donde se desarrollan (Japón^{25,28-30}, China²³, Países Bajos²² y Estados Unidos^{26,27}), en la composición y la cantidad de fitoestrógenos ingeridos, etc. En líneas generales se aprecia una disminución de la PAS y/o la PAD que, en ocasiones, es estadísticamente significativa, pero que parece clínicamente poco importante (1-3 mmHg).

Entre los estudios experimentales, de los 17 excluidos del metaanálisis encontramos: 4 en los que no se mide la presión arterial (PA)^{31,34,46,47}; 4 que no se ha podido localizar el original⁴²⁻⁴⁵ (se trata de originales de una revista); 1 en el que los resultados se dan agregados, combinando el efecto de la soja con otro principio activo³⁵, y 1 en el que se comparan distintas dosis de fitoestrógenos³². Si realizamos un análisis cualitativo de los 7 ensayos clínicos en los que no se citan expresamente valores numéricos (aunque sí se hace mención a los efectos en la presión arterial)^{33,36-41}, se observa que en ninguno de esos trabajos se cita un efecto de descenso de la PA (incluso en uno, el de Hutchins et al³⁷, se aprecia aumento de las cifras); de ellos sólo en el estudio de Crouse et al³³ se cita en un análisis de subgrupos una reducción puntual de la PAD de 3 mmHg en mujeres con mayor consumo de soja.

En la elaboración estadística de los 27 ensayos⁴⁸⁻⁷⁴ se encuentra una Q de heterogeneidad muy elevada, por lo que se realizó el análisis estadístico con el modelo de efectos aleatorios. Entre estos ensayos incluidos se describe un descenso estadísticamente significativo de la PAS y/o PAD en 5 trabajos^{48,50,58,60,70}, y sólo en dos^{58,70} esta reducción parece clínicamente importante.

Los gráficos de embudo (fig. 1) muestran una distribución que no indica un evidente sesgo de publicación. El análisis numérico de estas tendencias se describe en los 2 pares de gráficos, que hacen referencia a los 27 trabajos en primer lugar, y a los 14 de mayor calidad metodológica (3 o más pun-

tos en la escala de Jadad); en segundo lugar, para la PAS y la PAD. En todos los casos se aprecian discretas variaciones de PA que no alcanzan significación estadística. La estimación de la variación de PAS es de -1,20 mmHg (intervalo de confianza [IC] del 95%, -2,80 a 0,41) (fig. 2), y de -1,31 mmHg (IC del 95%, -2,80 a 0,18 mmHg), teniendo en cuenta los trabajos de mayor calidad metodológica (fig. 3). Las estimaciones puntuales de la diferencia de PAS (grupo de tratamiento frente a grupo control) dan reducciones muy discretas, de alrededor de -1 mmHg. Las diferencias de PAD son similares: -1,31 mmHg (IC del 95%, -2,73 a 0,11) (fig. 4), y para los trabajos con mayor calidad metodológica, -1,18 mmHg (IC del 95%, -2,99 a 0,62) (fig. 5).

Discusión

A la vista de los resultados del metaanálisis, el efecto de los fitoestrógenos en la presión arterial parece pequeño, si es que lo hay. Este resultado puede deberse, al menos en parte, a varios motivos.

La cantidad de fitoestrógeno es muy dispar: encontramos trabajos con aportes de 7,3 g y hasta 80 g de proteína de soja al día; si se refiere a las isoflavonas, la cantidad encontrada en estos trabajos varía entre 40 y 165 mg diarios; hemos recogido 6 trabajos en los que no se especifica la cantidad de fitoestrógeno que se emplea. También el tiempo de administración del principio activo es muy variable. Una cuestión importante que aún no tiene respuesta es la dosis óptima de proteína de soja o isoflavonas administradas durante un tiempo también óptimo, necesarios para lograr un efecto (hipotensor, en este caso).

La población objeto de la revisión también es muy heterogénea; hay participantes sanos, hipertensos, hipercolesterolémicos, diabéticos, obesos, etc. En todos los trabajos se había eliminado el efecto de la terapia hormonal sustitutiva, es decir, su uso figuraba como criterio de exclusión (se han administrado fitoestrógenos, es decir productos vegetales con poder estrogénico, con lo que se debe eliminar cualquier efecto, beneficioso o perjudicial, de cualquier estrógeno externo administrado). Entre los estudios incluidos en el metaanálisis, hay 6 trabajos confeccionados con voluntarios: ello supone un sesgo de selección y, por lo tanto, la generalización de resultados a situaciones «reales» es difícil. También la inclusión de estudios con reducido tamaño muestral y con diseño cruzado (*cross-over*) hace que la interpretación de sus resultados sea forzosamente peculiar. De entre todos los trabajos revisados, pocos se dirigen de forma primaria a la variación de presión arterial, sino que miden otros eventos primarios (perfil lipídico, reducción de peso, índices de síntomas en la menopausia, marcadores de laboratorio y de reactividad vascular, etc.). Sólo 4 ensayos clínicos^{57,58,62,70} se dirigen específicamente a la variación de PA; tal información en estos trabajos debería tener más relevancia que la derivada de encontrar resultados de varia-

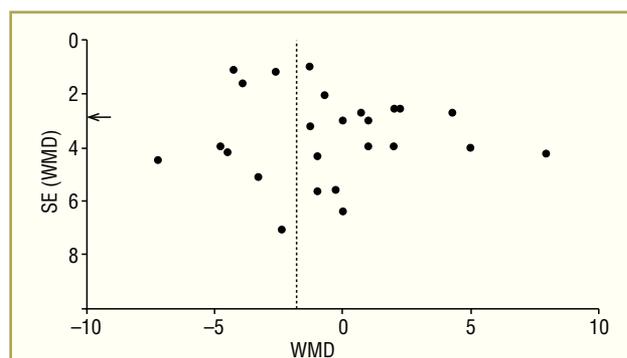


FIGURA 1

«Gráfico en embudo» de todos los trabajos incluidos en el metaanálisis, que valora el efecto de los fitoestrógenos en la presión arterial sistólica. El gráfico de embudo del efecto en la presión arterial diastólica es similar. SE (WMD): error estándar de la diferencia ponderada de medias.

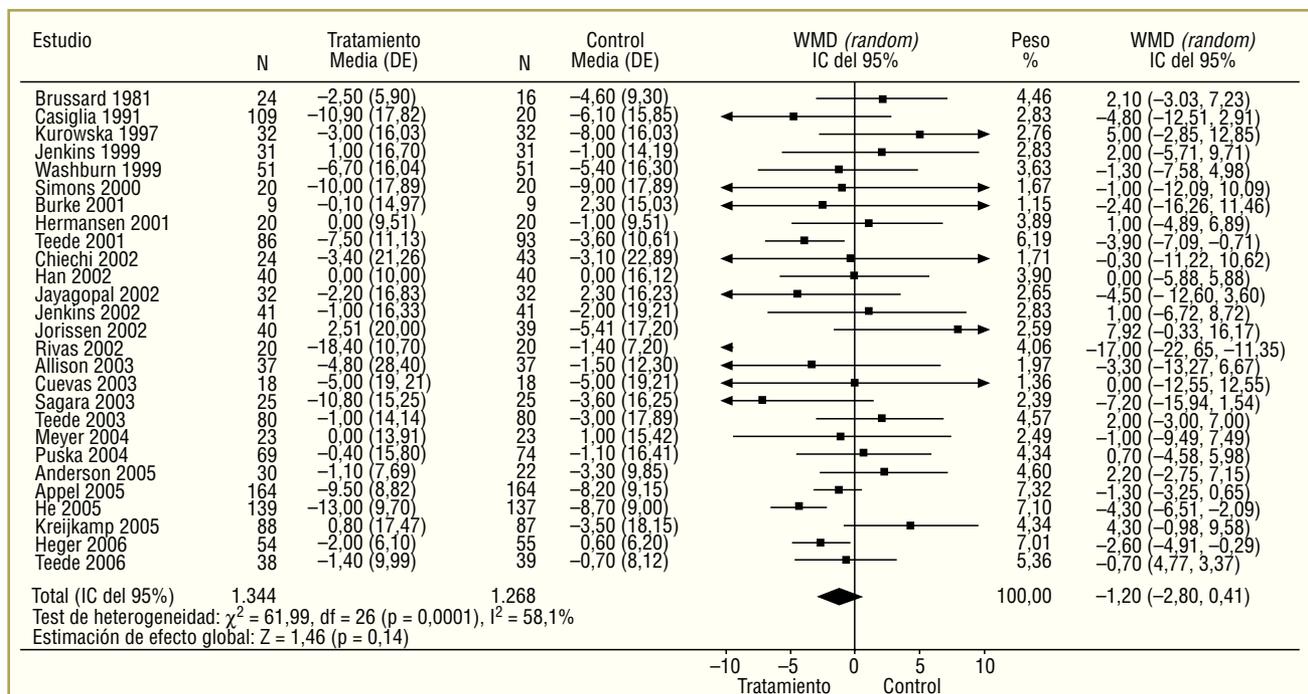


FIGURA 2

«Gráfico de bosque» del efecto de los fitoestrógenos en la variación de la presión arterial sistólica. DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; WMD (random): diferencia de medias ponderada según modelo de efectos aleatorios.

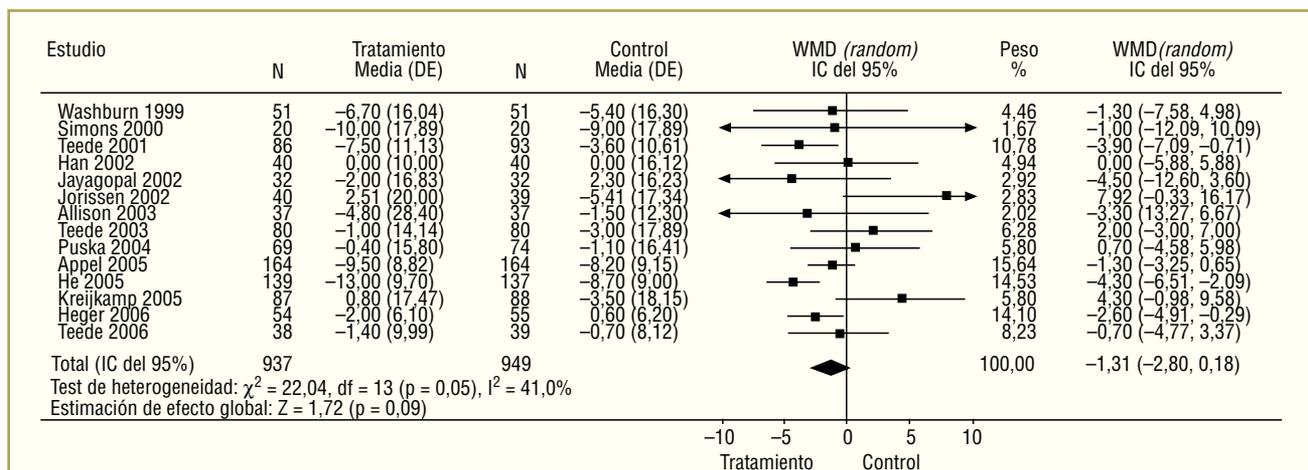


FIGURA 3

«Gráfico de bosque» de la acción de los fitoestrógenos en la variación de la presión arterial sistólica; estudios con mayor calidad metodológica (escala de Jadad ≥ 3 puntos). DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; WMD (random): diferencia de medias ponderada según modelo de efectos aleatorios.

ción de PA sin estar planteados dentro del objetivo principal. Los trabajos en los que se demuestra un efecto beneficioso de reducción de la PA tienen sus peculiaridades. El estudio de He et al⁵⁸ se realiza en una población china; la cultura china, y en general muchas del sudeste asiático, tiene desde hace siglos ingestas elevadas de soja, que es uno de los alimentos más importantes de su dieta; por este motivo los re-

sultados de este ensayo no pueden ser totalmente extrapolables a la población occidental. El estudio de Teede et al⁵⁰ se realiza en varones y mujeres de Australia. El de Rivas et al⁷⁰ es el único en el ámbito europeo (se realizó en España) que obtiene un efecto protector, hipotensor, de los derivados de la soja. Los trabajos de He et al⁵⁸ y Rivas et al⁷⁰ están realizados en pacientes prehipertensos o hipertensos,

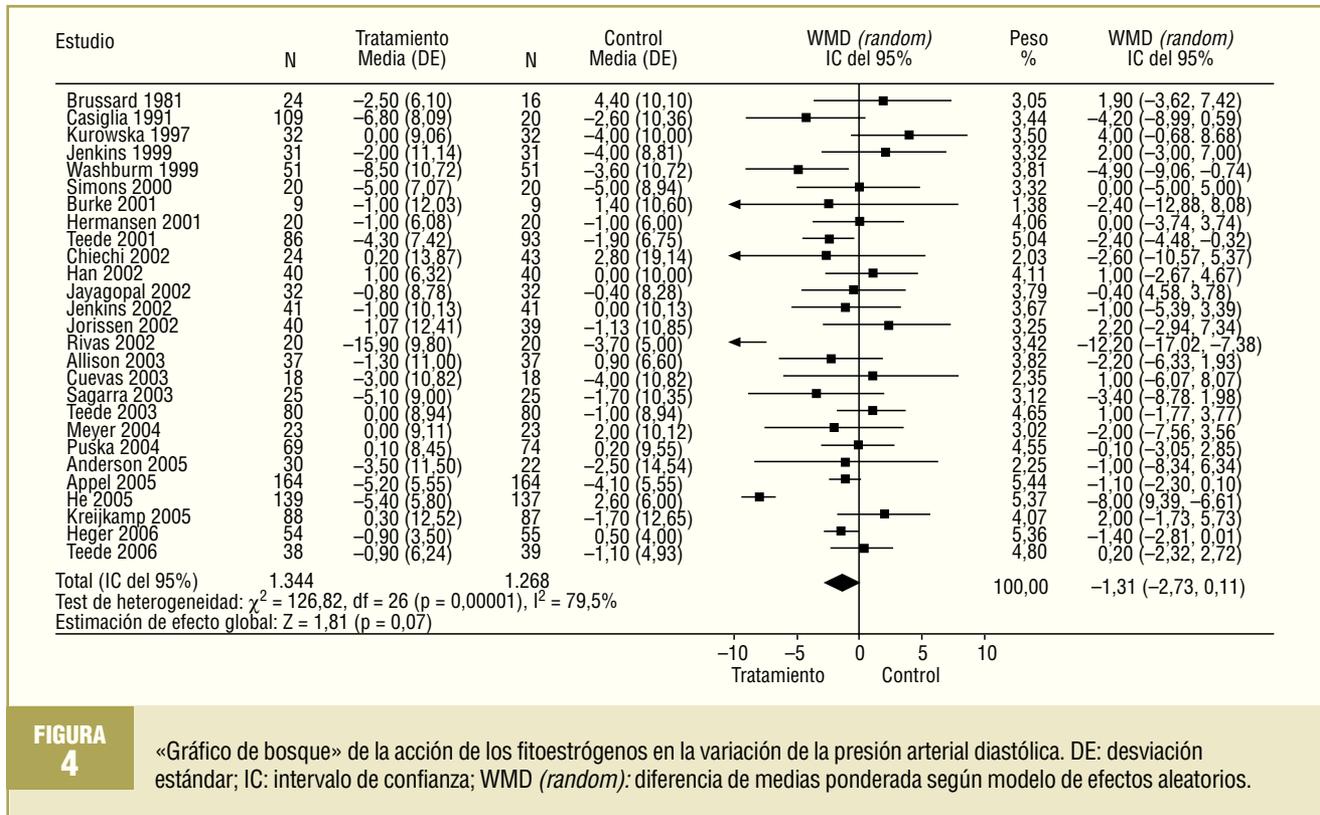


FIGURA 4

«Gráfico de bosque» de la acción de los fitoestrógenos en la variación de la presión arterial diastólica. DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; WMD (random): diferencia de medias ponderada según modelo de efectos aleatorios.

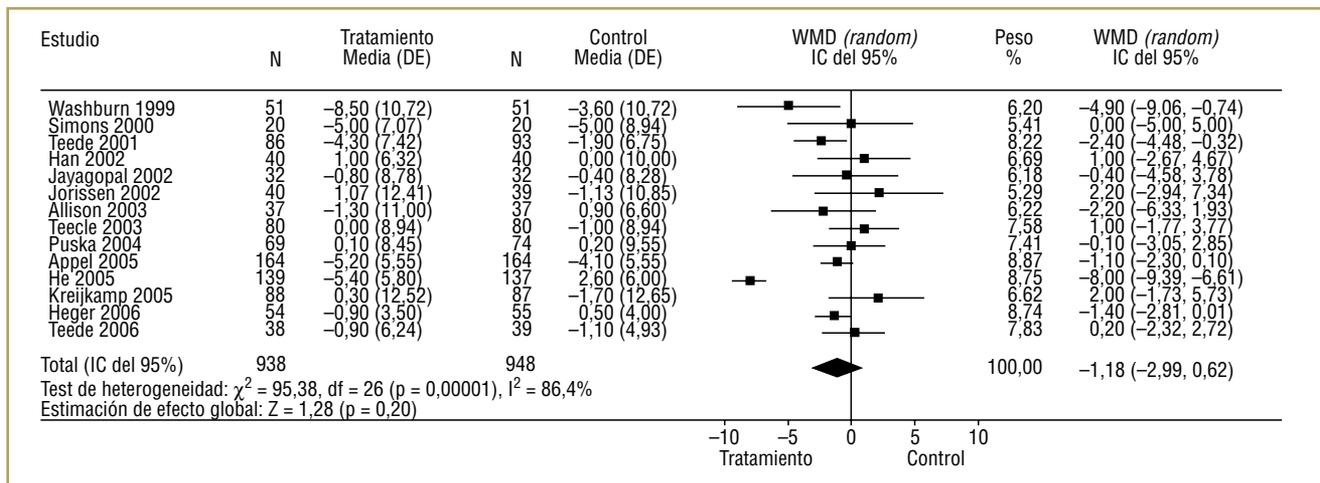


FIGURA 5

«Gráfico de bosque» de la acción de los fitoestrógenos en la variación de la presión arterial diastólica; estudios con mayor calidad metodológica (escala de Jadad ≥ 3 puntos). DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; WMD (random): diferencia de medias ponderada según modelo de efectos aleatorios.

mientras que en el de Teede et al⁵⁰ los participantes no son hipertensos; ello añade otra fuente más de heterogeneidad. Por tanto, en líneas generales, y de acuerdo con una revisión reciente de este tema¹⁴, la PA no desciende de forma significativa con el tratamiento con fitoestrógenos o derivados en dosis consideradas estándar (medias-bajas). Queda por dilucidar si los teóricos efectos beneficiosos que se puede ob-

servar en trabajos no experimentales y en ensayos no clínicos se deben en concreto a la proteína de soja, los fitoestrógenos o la reducida ingesta de proteína de origen animal que se da en estos ensayos con fitoestrógenos (para mantener una dieta normocalórica, en muchos trabajos se mantiene un aporte adecuado de proteínas, y al haber un aporte de proteína de soja se reduce la ingesta de proteína de origen animal).

Lo conocido sobre el tema

- En los últimos años se ha hablado de la utilidad de los fitoestrógenos como alternativa a la terapia hormonal sustitutiva en mujeres posmenopáusicas para la prevención de riesgos cardiovasculares.
- A la vista de recientes trabajos que parecen mostrar un efecto hipotensor de los fitoestrógenos, hemos llevado a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis sobre la utilidad de estos productos dirigida a la reducción de la presión arterial.

Qué aporta este estudio

- No parece haber un efecto hipotensor de estos productos (y, si lo hay, parece de pequeña cuantía).
- Esta falta de efecto hipotensor puede deberse a la heterogeneidad en la dosis de principio activo, el tiempo de administración y la población, entre otros.

A falta de mejores trabajos y ensayos clínicos, planteados en pacientes hipertensos y con dosis que en farmacocinética se demuestran como más eficaces, podemos decir que el tratamiento con fitoestrógenos no parece producir un efecto clínico importante de reducción de la presión arterial.

Agradecimientos

Queremos agradecer la ayuda de Mario Sendra, representante de la compañía Astra-Zéneca, y al servicio de búsqueda bibliográfica de esta compañía farmacéutica por la búsqueda de artículos. También queremos agradecer la ayuda de los Dres. Joaquín Primo, Carmen González y Rafael Carbonell, del Hospital de Sagunto, en la revisión de distintos aspectos metodológicos del trabajo. Y agradecer también a Manuel Arranz, de la Escuela Valenciana de Estudios para la Salud (EVES) su ayuda en el enfoque de la búsqueda bibliográfica.

Bibliografía

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
2. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, de la Cruz-Troca JJ, Guallar-Castillón P, del Rey Calero J. Blood pressure in Spain: distribution awareness, control, and benefits of a reduction in average pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
3. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, de la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.
4. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Alonso JF, Santos JA, Carrasco E, Aguirre JC, et al. Control de la hipertensión arterial y de otros factores cardiovasculares en población de alto riesgo asistida en Atención Primaria. Estudio Evento. *SEMERGEN*. 2005;31:53-60.
5. Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Alonso JF, Lou S, Divisón JA, Santos JA, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en atención primaria. Estudio PRESCAP. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-71.
6. Miura K, Daviglius ML, Dyer AR. Relationship of blood pressure to 25-year mortality due to coronary heart disease, cardiovascular diseases and all causes in young adult men: The Chicago Heart Association detection Project in industry. *Arch Intern Med*. 2001;161:1501.
7. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937.
9. Wasserteil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Rossouw JE, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003;289:2673-84.
10. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser SR, et al. Estrogens plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003;349:523-34.
11. Haya J, Camil Castelo-Branco C, Pérez-Medina T. Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica. *Toko-Gin Pract*. 2002;61:337-63.
12. Messina MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care*. 2002;5:272-82.
13. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004;104:824-36.
14. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones and cardiovascular health. An American Heart Association science advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;113:1034-44.
15. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:397-408.
16. Zhuo XG, Melby MK, Watanabe S. Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr*. 2004;134:2395-400.
17. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *NEJM*. 1995;333:276-82.
18. Nestel P. Isoflavones: their effects on cardiovascular risk and functions. *Curr Opin Lipidol*. 2003;14:3-8.
19. Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, van der Lee M, Adlercreutz H. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet*. 1999;354:2112-5.
20. Hedges LV, Olkin I. *Statistical methods for meta-analysis*. Orlando: Academic Press; 1985.
21. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality reports of randomized controlled trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
22. Van der Schouw YT, Kreijkamp-Kaspers S, Peeters PHM, Keinan-Boker L, Rimm EB, Grobbee DE. Prospective study on usual dietary phytoestrogens intake and cardiovascular disease risk in western women. *Circulation*. 2005;111:465-71.
23. Yang G, Shu X, Jin F, Zhang X, Li H, Li Q, et al. Longitudinal study of soy food intake and blood pressure among middle-aged and elderly chinese women. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:1012-7.

24. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary phytoestrogens and vascular function in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Hypertens.* 2004;22:1381-8.
25. Nagata C, Shimizu H, Yakani R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of blood pressure with intake of soy products and other food groups in Japanese men and women. *Prev Med.* 2003;36:692-7.
26. De Kleijn MJJ, van der Schouw YT, Wilson PWF, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal US women: the Framingham Study. *J Nutr.* 2002;132:276-82.
27. Goodman-Gruen D, Kritiz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J Nutr.* 2001;131:1202-6.
28. Arai Y, Watanabe S, Kimira M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinai N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr.* 2000;130:2243-50.
29. Fujii M, Fukui T, Miyoshi T. Effect of freeze-dried soybean curd (tofu) on various bodily functions. *J Med Invest.* 1999;46:67-74.
30. Takashima Y, Iwase Y, Yoshida M, Kokaze A, Takagi Y, Tsubono Y, et al. Relationship of food intake and dietary patterns with blood pressure levels among middle-aged Japanese men. *J Epidemiol.* 1998;8:106-15.
31. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1998;68 Suppl:S1347-53.
32. Bloedon L, Jeffcoat AR, Lopaczinski W, Schell MJ, Black TM, Dix KJ, et al. Safety and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: single-dose administration to postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1126-37.
33. Crouse JR, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Int Med.* 1999;159:2070-6.
34. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2002;9:329-34.
35. Harrison RA, Sagara M, Rajpura A, Armitage L, Birt N, Birt CA, et al. Can foods with added soya-protein or fish-oil reduce risk factor for coronary disease? A factorial randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004;14:344-50.
36. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Burke V, Croft KD, et al. Effects of isoflavonoids on blood pressure in subjects with high-normal ambulatory blood pressure levels. *Am J Hypertens.* 1999;12:47-53.
37. Hutchins AM, McIver IE, Johnston CS. Soy isoflavone and ascorbic acid supplementation alone or in combination minimally affect plasma lipid peroxides in healthy postmenopausal women. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:1134-7.
38. Lo GS, Cole TG. Soy cotyledon fiber products reduce plasma lipids. *Atherosclerosis.* 1990;82:59-67.
39. Research Committee to the Medical Research Council. Controlled trial of soya-bean oil in myocardial infarction. *Lancet.* 1968;2:693-700.
40. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:3392-8.
41. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, et al. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:895-8.
42. Perasadina VR, Dmitrievskaia MN, Mal'tsev GI, Pogozheva AV, Vasil'ev AV. The use of nutritional antioxidants for the correction of metabolic disorders of cardiovascular patients. *Vopr Pitan.* 2004;73:3-6.
43. Pogozheva AV, Kondakova MN, Pokrovskaja GR, Mal'tsev GI. Effects of antiatherosclerosis diet including soy protein on the dynamics of clinical, biochemical and immunologic indicators in patients with ischemic heart disease and hypertension. *Vopr Pitan.* 1999;68:27-31.
44. Pogozheva AV, Derbeneva SA, Pavliuchkova MS, Kondakova MN, Vasil'ev AV, Parkhomenko ON. Soybean proteins in correction of coronary risk factors in patients with cardiovascular diseases. *Vopr Pitan.* 2002;71:16-9.
45. Pogozheva AV, Pavliuchkova MS, Miagkova MA. Effect of an anti-atherogenic diet, including soy protein products with various levels of phytoestrogens, on indicators of humoral immunity in patients with hypertension and ischemic heart disease. *Vopr Pitan.* 2002;71:8-11.
46. Raus K, Brucker C, Gorkow C, Wuttke W. First-time proof of endometrial safety of the special black cohosh extract (*Actaea* or *Cimicifuga racemosa* extract) CR BNO 1055. *Menopause.* 2006;13:678-91.
47. Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause.* 2006;13:185-96.
48. Washburn S, Burke G, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause.* 1999;6:7-13.
49. Simons LA, von Königsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2000;85:1297-301.
50. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang L, Davis S, McGrath P. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3053-60.
51. Han KK, Soares JM, Mauro MD, Hadair MA, Rodrigues GR, Baracat E. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2002;99:389-94.
52. Jayagopal V, Albertazzi P, KilPatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diab Care.* 2002;25:1709-14.
53. Jorissen BL, Brouns F, van Boxtel MPG, Riedel WJ. Safety of soy-derived phosphatidylserine in elderly people. *Nutritional Neuroscience.* 2002;5:337-43.
54. Allison DB, Gadbury G, Schwartz LG, Murugesan R, Kraker JL, Heshka S, et al. A novel soy-based meal replacement formula for weight loss among obese individuals: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:514-22.
55. Teede HJ, McGrath BP, deSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness. A placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1066-71.
56. Puska P, Korpelainen V, Hoie LH, Skovlund E, Smerud KT. Isolated soya protein with standardised levels of isoflavones, cotyledon soya fibres and soya phospholipids improves plasma lipids in hypercholesterolaemia: a double-blind, placebo-controlled, trial for a yoghurt formulation. *Br J Nutr.* 2004;91:393-401.
57. Appel LJ, Sacks FM, Carey WJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids. *JAMA.* 2005;294:2455-64.

58. He J, Gu D, Wu X, Chen J, Duan X, Chen J, et al. Effects of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:1-9.
59. Kreijkamp-Kasper S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:189-95.
60. Heger M, Ventskovskiy BM, Borzenko I, Kneis KC, Rettenberger R, Kaszkin-Bettag M, et al. Efficacy and safety of a special extract of *Rheum Rhaponticum* (ERr 731) in perimenopausal women with climacteric complaints: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2006;13:744-59.
61. Teede HJ, Giannopoulos D, Dalais FS, Hodgson J, McGrath BP. Randomised, controlled, cross-over trial of soy protein with isoflavones on blood pressure and arterial function in hypertensive subjects. *J Am Coll Nutr.* 2006;25:533-40.
62. Brussard JH, Joop MS, van Raaija MA, Stasse-Wolthuis M, Katan MB, Hautvast JG. Blood pressure and diet in normotensive volunteers: absence of effect of dietary fiber, protein or fat. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2023-9.
63. Casiglia E, Semplicini A, Businaro R, Petuccio S, Colangeli G, Dal Palú C. Effects of medium-term soybean treatment on lipid pattern and hemodynamics. *Advances in Therapy.* 1991;8:78-85.
64. Kurowska EM, Jordan J, Spence JD, Wetmore S, Piché LA, Radzikowski M, et al. Effects of substituting dietary soybean protein and oil for milk protein and fat in subjects with hypercholesterolemia. *Clin Invest Med.* 1997;20:162-70.
65. Jenkins DJA, Kendall CWC, Mehling CC, Parker T, Venket Rao A, Agarwal S, et al. Combined effect of vegetable protein (soy) and soluble fiber added to a standard cholesterol-lowering diet. *Metabolism.* 1999;48:809-16.
66. Burke V, Hodgson JM, Beilin LJ, Giangiulioi N, Rogers P, Puddey B. Dietary protein and soluble fiber reduce ambulatory blood pressure in treated hypertensives. *Hypertension.* 2001;38:821-6.
67. Hermansen K, Sondegaard M, Hoie L, Carstensen M, Brock B. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipids levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetes subjects. *Diab Care.* 2001;24:228-33.
68. Chiechi LM, Secreto G, Vimercati A, Greco P, Venturelli E, Pansini F, et al. The effects of a soy rich diet on serum lipids: the MENFIS randomized trial. *Maturitas.* 2002;41:97-104.
69. Jenkins DJA, Kendall CWC, Jackson C, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone soy foods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:365-72.
70. Rivas M, Garay RP, Escanero JF, Cia P, Cia P Jr, Alda J. Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr.* 2002;132:1900-2.
71. Cuevas AM, Irribarra VL, Castillo OA, Yáñez MD, Germain AM. Isolated soy protein improves endothelial function in postmenopausal hypercholesterolemic women. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:889-94.
72. Sagara M, Kanda T, Njelekera M, Teramoto T, Armitage L, Birt N, et al. Effects of dietary intake of soy protein and isoflavones on cardiovascular disease risk factors in high risk, middle - aged men in Scotlan. *J Am Coll Nutr.* 2003;23:85-91.
73. Meyer BJ, Larkin TA, Owen AJ, Astheimer LB, Tapsell LC, Howe PRC. Limited lipid-lowering effects of regular consumption of whole soybean foods. *Ann Nutr Metab.* 2004;48:67-78.
74. Anderson JW, Hoie LH. Weight lost and lipid changes with low-energy diets: comparator study of milk-based versus soy-based liquid meal replacement interventions. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:210-6.

Estudio	Métodos	Población	Intervención	Resultados	Notas
Allison, 2003	Aleatorizado, no doble ciego, con descripción de pérdidas y retiradas, enmascaramiento apropiado	Obesos (IMC, 28-41) voluntarios de 35-65 años, 80% mujeres-20% varones. EEUU	Tratamiento de la obesidad con suplementos a base de soja hipocalóricos contra consejo dietético (dieta de 1.200 kcal). Duración 12 semanas. No se especifica la cantidad ni la composición de fitoestrógenos en esos suplementos	Primario: reducción de peso. Objetivo secundario: descenso de PA a las 12 semanas	Escala de Jadad: 4 puntos
Anderson, 2005	Aleatorizado, no ciego, con descripción de retiradas y pérdidas	Obesos (IMC, 27-40) con colesterol > 230 o LDL > 135 mg/dl. Criterios de exclusión amplios (son obesos con hipercolesterolemia sin otra comorbilidad). EEUU	Rama activa: suplementos dietéticos a base de soja (<i>scan-diet</i>) 5 veces al día (no describe su composición). Grupo control: 2 suplementos de leche (<i>slim-fast</i>) al día. Duración 12 semanas	Peso, circunferencia de cintura, perfil lipídico, glucosa, PA	Escala de Jadad: 0 puntos. Financiado por varias empresas farmacéuticas
Appel, 2005	Aleatorizado, doble ciego, descripción de retiradas y pérdidas. Cruzado	Sanos > 30 años con PAS 120-159 y PAD 80-99 mmHg (incluye prehipertensos e hipertensos grado 1), mujeres 45%-varones 55%. EEUU. 55% afroamericanos. Exclusión: DM, enfermedad cardiovascular, dislipemia, obesidad, alcoholismo, uso de fármacos hipotensores e hipolipemiantes	3 ramas: carbohidratos, proteínas y grasas, con recomendaciones dietéticas específicas dentro de cada rama. En la rama proteínas se incluyó una media de 7,3 g de proteína de soja al día. Duración 6 semanas	PA y perfil lipídico (en el análisis se tiene en cuenta los datos de la rama proteínas, y de la rama carbohidratos como grupo control)	Escala de Jadad: 5 puntos
Brussard, 1981	Aleatorizado, no doble ciego, sin descripción adecuada de pérdidas	Voluntarios sanos (estudiantes) normotensos. Países Bajos	Aleatorización a distintas dietas durante 4-12 semanas. Se realizaron de forma simultánea 4 ensayos (experimento de fibra, experimento de proteínas, experimento de grasas 1 y experimento de grasas 2), cada uno con subgrupos de tratamiento. El análisis de resultados se centró en el subgrupo de soja en el experimento de proteínas (composición: 65% del 12-13% de necesidades energéticas de proteínas en forma de soja) frente al subgrupo de baja cantidad de fibra (18 g de fibra en la dieta diaria) que es el grupo control del experimento de fibra	PA	Escala de Jadad: -1 punto
Burke, 2001	Aleatorizado, no doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Mujeres (50%) y varones mayores de 20 años que reciben 1-2 fármacos hipotensores, con PAS 130-160 mmHg, ingesta no elevada de alcohol. Criterios de exclusión: DM, nefropatía, cardiopatía sintomática, uso habitual de AINE, enfermedad psiquiátrica, IMC elevado, participación en régimen de adelgazamiento, tabaquismo. Australia	4 ramas según aporte de fibra alto/bajo y de proteína alto/bajo. El aporte de proteína se hizo con 66 g de proteína de soja al día (grupo control con maltodextrina). El aporte de fibra se hizo con cáscara de <i>psyllium</i> . Duración de cada tratamiento de 8 semanas. Se incluyó en el análisis la rama rica en proteína y pobre en fibra (soja) frente a la rama pobre en proteína y fibra (maltodextrina)	Peso, PA media 24 h (medida con MAPA), FC	Escala de Jadad: 2 puntos. Soporte económico por un consorcio de investigación de Australia
Casiglia, 1991	Aleatorizado, no ciego, no describe adecuadamente pérdidas	Mujeres (60,6%) y varones de 50-54 años, elegidos aleatoriamente de un registro. Italia	Dieta especial: 50 g de aceite de soja, 500 ml de leche de soja, 10 g de lecitina de soja (productos Valsolia®) frente a grupo control de dieta habitual, durante 4 meses	Perfil lipídico, PA, medidas vasculares de laboratorio de hemodinámica	Escala de Jadad: -1 punto
Chiechi, 2002	Aleatorizado, no doble ciego, con descripción de retiradas y pérdidas	Mujeres sanas asintomáticas voluntarias de 39-60 años. Italia. Excluido: enolismo, terapia hormonal sustitutiva, tratamiento con estatinas 6 meses previos, dieta macrobiótica	3 ramas: dieta rica en soja (recomendación: 40-60 mg de isoflavonas/día según las indicaciones del estudio DIANA), terapia de reemplazo hormonal transdérmica, y grupo control (no describe qué se realiza en este último grupo). Duración 6 meses	«Principales biomarcadores de salud cardiovascular en la menopausia» (perfil lipídico, IMC, grosor endometrial y PA)	Escala de Jadad: 0 puntos. Financiado por una beca. En el análisis se ha incluido el grupo de soja y el grupo control
Cuevas, 2003	Aleatorizado, doble ciego, sin descripción adecuada de pérdidas	Mujeres posmenopáusicas, 47-70 años, sanas con hipercolesterolemia y que no estaban recibiendo tratamiento con vitaminas, antioxidantes, hipolipemiantes o hipotensores. Chile	Rama de proteína de soja (40 g al día, corresponden a 80 mg de isoflavonas al día que contienen 60% de genisteína, 30% de daidzeína y 10% de gliciteína), y rama control (caseinato). Cada rama tiene una duración de 4 semanas. Cruzado	Perfil lipídico, ultrasonidos en arteria braquial; PA como tercer objetivo	Escala de Jadad: 0 puntos
Han, 2002	Aleatorizado, doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Mujeres de 40-45 años. Brasil. Criterios de exclusión: hipertensión mal controlada, ictus o AIT, cáncer diagnosticado en los últimos 5 años, infarto de miocardio	Rama isoflavonas, unos 100 mg/día, junto con 151 mg de proteína de soja/día; rama placebo. Durante 4 meses	Índice de Kupperman (síntomas de menopausia), indicadores de riesgo de enfermedad cardiovascular (glucemia, PA, IMC, perfil lipídico y lipoproteínas)	Escala de Jadad: 3 puntos

ANEXO
1

Características de los estudios incluidos
en el metaanálisis (continuación)

Estudio	Métodos	Población	Intervención	Resultados	Notas
He, 2005	Aleatorizado, doble ciego, con descripción adecuada de pérdidas	Prehipertensos o hipertensos grado I con PAS 130-159 y/o PAD 80-99 mmHg. Mujeres (51-55%) y varones. China. Sin comorbilidad (también excluye embarazo), excluidos los que han llevado medicación hipotensora en los 2 meses previos al ensayo	Grupo tratamiento: 40 g de suplemento de semilla de soja al día (76,4 mg de isoflavonas, 44,9 mg de genisteína, 26,5 mg de daidzeína, 4,9 mg de gliciteína); grupo control, 40 g de carbohidrato complejo de trigo. Ambos en galletas. Durante 12 semanas	Primario: diferencia de PA lograda en ambos grupos	Escala de Jadad: 3 puntos. Financiado
Heger, 2006	Aleatorizado, doble ciego, con descripción adecuada de pérdidas	Mujeres perimenopáusicas y perimenopáusicas con molestias. Ucrania. Criterios de exclusión: hiperplasia endometrial, IMC extremo, enfermedad tromboembólica	Rama de fitoestrógeno: extracto de <i>Rheum rhaponticum</i> (Phytoestrol), no tiene isoflavonas, genisteína, etc.; placebo en la otra rama. Duración 12 semanas	Primario: <i>score</i> de menopausia. PA es un resultado terciario	Escala de Jadad: 5 puntos. Financiado
Hermansen, 2001	Aleatorizado, doble ciego, con descripción adecuada de pérdidas	Enfermos diabéticos tipo 2 (30% mujeres) con < 50% con tratamiento medicamentoso (ninguno, insulina). Dinamarca	Rama soja con suplementos dietéticos con 50 g de proteína de soja al día (isoflavonas > 165 mg/día) y 20 g de fibra de cotiledón de soja; rama control con 50 g de caseína y 20 g de celulosa. Cada rama de 6 semanas de duración. Cruzado	Perfil lipídico, homocisteína, PAI-1, VIIc, factor von Willebrand, fibrinógeno, Lp(a), glucosa, HbA _{1c} , PA media de 24 h (con monitor ambulatorio MAPA)	Escala de Jadad: 1 punto. Financiado por beca de una universidad y de una empresa farmacéutica
Jayagopal, 2002	Aleatorizado, doble ciego, adecuada descripción de las pérdidas	Mujeres posmenopáusicas, 62,5 ± 6,7 años, con DM2 controlada con dieta. Reino Unido. Excluidos: hiperglucemia secundaria, uso de estrógenos en 6 meses previos, tratamiento con insulina o antidiabéticos orales, hipotiroidismo sin tratamiento, alcohol, drogas, historia de cáncer de mama o útero	Grupo intervención: suplemento dietético de fitoestrógenos (30 g de proteína de soja/día, 132 mg de isoflavonas/día); grupo placebo, 30 g de celulosa/día. Periodos de 12 semanas. Cruzado	Perfil lipídico, control de glucemia. Como objetivos secundarios, PA y otras alteraciones analíticas	Escala de Jadad: 5 puntos
Jenkins, 1999	Aleatorizado, no doble ciego, sin descripción adecuada de pérdidas	Mujeres posmenopáusicas (38,7%) y varones dispépticos, intervalo, 31-70 años. Canadá	Rama de «dieta de prueba» con altas cantidades de proteína vegetal (soja, otras legumbres y cereales) y fibra soluble (no aclara la cantidad de isoflavonas al día). Rama control con «dieta de control metabólico». Según recomendaciones del NCEP-2. Duración 1 mes. Cruzado	Perfil lipídico, marcadores de estrés oxidativo (betacarotenos), PA, etc.	Escala de Jadad: -1 punto. No indica financiación, pero sí colaboración al facilitar las comidas
Jenkins, 2002	Aleatorizado, no doble ciego, descripción de pérdidas	Varones (56,1%) dispépticos sanos y mujeres (43,9%) posmenopáusicas. 9 personas llevaban tratamiento hipotensor. Canadá. Exclusión: DM, enfermedad renal o hepática	3 fases de intervención dietética de 1 mes cada una: dieta con proteína de soja rica en isoflavonas (supuso una ingesta media de 73 mg de isoflavonas/día), dieta con proteína de soja con pocas isoflavonas (ingesta media de 10 mg de isoflavonas/día), y dieta control con proteína de huevo. Cruzado	Perfil lipídico, PA, homocisteína, estimación de riesgo de arteriopatía coronaria (en el análisis se han valorado los resultados de la rama con contenido alto en isoflavonas frente a la dieta control)	Escala de Jadad: 0 puntos. Financiado
Jorissen, 2002	Aleatorizado, doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Mayores de 57 años con deterioro mental asociado a la edad. Países Bajos. Exclusión: delirio, confusión, otras alteraciones neurológicas	3 ramas: una rama de fosfatidilserina, producida por la esterificación de la lecitina de soja, 300 mg/día; otra rama de 600 mg/día de fosfatidilserina, y otra rama de placebo. Suplementos con cápsulas. Duración 12 semanas	Parámetros bioquímicos, hematológicos, y dentro de los signos vitales la PA (medida en reposo)	Escala de Jadad: 3 puntos
Kreijkamp, 2005	Aleatorizado, doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Mujeres posmenopáusicas de 60-75 años. Países Bajos. 18,3% son hipertensas con tratamiento. Exclusión: alergia a soja o leche, uso de estrógenos en los 6 meses previos, grosor endometrial > 4 mm	Un suplemento diario de proteína de soja (25,6 g de isoflavona con 52 mg de genisteína, 42 mg de daidzeína, 6 mg de gliciteína) o de proteína de leche entera. Durante 1 año	«Mejoría de la función vascular» evaluada, sobre todo, como PA	Escala de Jadad: 5 puntos
Kurowska, 1997	Aleatorizado, no doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Hipercolesterolémicos voluntarios, mujeres (50%) y varones, por lo demás sanos; edad media, 55 ± 11 años; peso 80 ± 14 kg. Canadá. Criterios de exclusión: diabetes mellitus, enfermedad renal, enfermedad tiroidea, enolismo	3 ramas: administración de derivados de soja (3 tazas de leche de soja y 1/2 taza de helado de soja al día); administración de aceite de soja y leche desnatada; administración de derivados de leche de vaca 3 veces al día y helado de leche de vaca 1 vez al día; cada período dura 4 semanas. No especifica la cantidad de isoflavonas en los tratamientos. Cruzado. En el análisis se comparan los resultados de la rama derivados de soja con los de la rama de leche de vaca	Perfil lipídico, PA	Escala de Jadad: 0 puntos. Financiado con beca de una empresa de alimentos de soja

**ANEXO
1**

**Características de los estudios incluidos
en el metaanálisis (continuación)**

Estudio	Métodos	Población	Intervención	Resultados	Notas
Meyer, 2004	Aleatorizado, no doble ciego, no describe de forma adecuada las pérdidas	Varones (56,5%) y mujeres posmenopáusicas, voluntarios, con hipercolesterolemia leve y/o hipertensos, sin tomar medicación por cualquiera de esas 2 circunstancias, y con bajo consumo de ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Australia	Grupo tratamiento (4 tomas de 250 ml al día de leche o yogur de soja incorporadas a la dieta habitual; ello supone una ingesta de al menos 30 g de proteína de soja y 80 mg de isoflavonas al día) contra grupo control (dieta habitual). Cruzado. Períodos de 5 semanas	Perfil lipídico, concentraciones de isoflavonas en sangre y orina, distensibilidad arterial y PA (de las 4 formas de medir esta variable, se incluye en el análisis la medida puntual de PA en posición supina y no medidas con MAPA)	Escala de Jadad: -1 punto. Soporte material de una empresa que suministra productos de soja
Puska, 2004	Aleatorizado, doble ciego, adecuada descripción de las pérdidas	Varones (46,9%) de 18-75 años y mujeres posmenopáusicas de 45-70 años, sin comorbilidades, sin uso de estatinas ni terapia hormonal sustitutiva. Finlandia	Grupo intervención (1 yogur de soja con 20,7 g de proteína de soja y 1,76 g de lecitina de soja; se administran 2 yogures al día) contra grupo control (yogur placebo sin proteína de soja ni lecitina). Durante 8 semanas	Colesterol. Como objetivos secundarios, peso, PA	Escala de Jadad: 5 puntos. Beca universitaria y soporte económico de la compañía farmacéutica
Rivas, 2002	Aleatorizado, doble ciego, descripción de retiradas y pérdidas	Hipertensión esencial grados I-II (NJC), PAS 140-179 y PAD 90-109 mmHg, pacientes con y sin tratamiento farmacológico (50-50%). Mujeres (37,5%) y varones. España	Leche de soja 1.000 ml/día (80 mg de genisteína y 63 mg de daidzeína al día) contra leche de vaca desnatada 1.000 ml/día. Sin variación de otros hábitos dietéticos. Duración 3 meses	PA, isoflavonas en orina	Escala de Jadad: 1 punto
Sagara, 2003	Aleatorizado, doble ciego, descripción de retiradas y pérdidas	Varones de 45-59 años con PAS \geq 130 mmHg y/o colesterol total \geq 220 mg/dl. Escocia. Excluidos: DM, enfermedades crónicas que afectan al colesterol total o la PA, pacientes que tomen hipolipemiantes o hipotensores	Grupo soja: dieta con al menos 20 g de proteína de soja y 80 mg de isoflavonas. Grupo control: dieta placebo con aceite de oliva. Durante 5 semanas	PA y colesterol	Escala de Jadad: 1 punto
Simons, 2000	Aleatorizado, doble ciego, con descripción adecuada de pérdidas	Mujeres sanas voluntarias de 50-70 años, posmenopáusicas, con disfunción endotelial. Australia. Criterios de exclusión: tabaquismo, enfermedad renal, cardíaca o hepática, DM, colesterol normal, consumo de vitaminas, minerales, hipolipemiantes, warfarina, hipotensores u hormonas sexuales	Rama fitoestrógenos: 2 tabletas/día (40 mg de isoflavonas en total en cada tableta, 80 mg al día); rama placebo, tabletas similares sin principio activo. Períodos de tratamiento de 8 semanas. Cruzado	PA, frecuencia cardíaca, índice de síntomas de menopausia, lípidos, medidas de ultrasonidos en arteria braquial	Escala de Jadad: 3 puntos. Este trabajo se financió en parte por ayuda de una institución y por una beca de una empresa
Teede, 2001	Aleatorizado, doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Sanos normotensos, mujeres y varones (aproximadamente, 50-50%). Australia. Excluidos: toma de antibióticos o estrógenos, menopausia moderada-grave, tabaco, DM, alcoholismo, HTA, sangrado uterino anormal	Suplemento bebible de 40 g de proteína de soja (118 mg de isoflavona)/día contra placebo (caseína) durante 3 meses	Concentraciones de fitoestrógenos en orina, PA, perfil lipídico, función endotelial y distensibilidad arterial	Resultados de PA del resumen, escala de Jadad: 5 puntos
Teede, 2003	Aleatorizado, doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Varones sanos normotensos y mujeres posmenopáusicas, 45-75 años. Exclusión: consumo de antibióticos, terapia de sustitución hormonal, tratamiento con isoflavonas, tabaco, DM, alcohol, hipertensión, anomalías de útero o mama, enfermedades graves. Australia	Grupo tratamiento (tabletas de 500 mg de extractos de trébol rojo, que contienen 40 mg de isoflavona por tableta; se recomiendan 2 tabletas, 80 de isoflavona, al día); grupo control con placebo. Cruzado. Períodos de 6 semanas de tratamiento	Distensibilidad vascular, función endotelial. Como objetivos secundarios, PA media de 24 h (medida con MAPA) y resistencia vascular periférica	Escala de Jadad: 3 puntos. Soporte económico por la compañía farmacéutica de los preparados de soja
Teede, 2006	Aleatorizado, doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Pacientes hipertensos varones y 36,59% de mujeres posmenopáusicas. Australia	Rama soja: 40 g de proteína de soja/día, con 118 mg de isoflavonas; rama control con placebo de gluten. Durante 3 meses	Excreción de isoflavonas en orina, PA media según MAPA, «función arterial» (medidas por ultrasonidos)	Escala de Jadad: al menos 3 puntos
Washburn, 1999	Aleatorizado, doble ciego, descripción adecuada de pérdidas	Mujeres perimenopáusicas no hipertensas ni dislipémicas, 45-55 años, raza blanca, síntomas menopáusicos, sin tratamiento de sustitución hormonal, EEUU	3 ramas: grupo con 1 dosis al día de 20 g de proteína de soja (34 mg de fitoestrógenos), grupo con 2 dosis de 20 g cada una de proteína de soja (68 mg de fitoestrógenos) y grupo control con 1 suplemento de carbohidrato complejo. 3 periodos de 6 semanas cada uno. Cruzado	Factores de riesgo cardiovascular (perfil lipídico, peso, PA) y síntomas menopáusicos (en el análisis se tiene en cuenta los datos de la rama con 68 mg de fitoestrógenos/día frente a los datos de la rama control)	Escala de Jadad: 5 puntos. Financiado parcialmente por beca de hospital

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DM: diabetes mellitus; FC: frecuencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LDL: lipoproteínas de baja densidad; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica PAS: PA sistólica.

**ANEXO
2****Características de artículos excluidos
del metaanálisis**

Estudio	Motivos para la exclusión
Anderson, 1998	Estudio experimental. No mide efectos en la PA
Bloedon, 2002	Estudio experimental. Compara varias dosis de fitoestrógenos, sin grupo control
Crouse, 1999	Ensayo clínico. No aporta resultados desagregados en tablas, sólo hace una descripción narrativa de las diferencias de PA
Drapier, 2002	Ensayo clínico. Sin datos numéricos de PA
Harrison, 2004	Ensayo clínico. Se presentan agregados los efectos de la soja y el aceite de pescado (DHA, 22:6n-3) en la PA
Hodgson, 1999	Ensayo clínico. Expone diferencia de PAS y PAD entre los grupos experimental y control tras la intervención, no se pueden desagregar estos resultados
Hutchins, 2005	Ensayo clínico, cruzado. No disponibles valores de PA iniciales
Lo, 1990	Ensayo clínico, cruzado. La PA no varió (resultado en el resumen, no expone las cifras en los resultados)
Morris, 1968	Ensayo clínico. Sólo expone en las tablas las medias de PAS y PAD en las distintas observaciones, no aclara las desviaciones estándar
Nestel, 1997	Estudio experimental no aleatorizado. Sólo cita valores de PA media
Nestel, 1999	Ensayo clínico. Sólo cita valores de PA media
Peresadina, 2004	Sólo disponible el resumen
Pogozheva, 1999	Sólo disponible el resumen. No incluye PA en sus resultados
Pogozheva, 2002	Sólo disponible el resumen. No incluye PA en sus resultados
Pogozheva, 2002/2	Sólo disponible el resumen. No incluye PA en sus resultados
Raus, 2006	No es un ensayo clínico. No mide el efecto en la PA
Wuttke, 2006	Ensayo clínico. No da resultados numéricos

DHA: ácido docosahexaenoico; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica.

**ANEXO
3**

**Estudios
observacionales**

Estudio	Métodos	Población	Intervención	Resultados	Notas
Van der Schow, 2005	De cohortes prospectivo	Mujeres de 49-70 años sin enfermedad cardiovascular (n = 16.165). Países Bajos	Cuestionario de cálculo de ingesta de soja. Período de observación 75 meses (6,25 años)	Ingesta media diaria en esta población: 2,2 g fitoestrógenos, 0,37 mg isoflavonas, 1,08 lignanos. No hay efecto protector para la enfermedad cardiovascular de la ingesta de fitoestrógenos a bajas dosis. <i>Hazard ratio</i> de riesgo de enfermedad cardiovascular del cuarto cuartil de ingesta de isoflavonas = 0,97 (0,74-1,27) frente al primer cuartil	En fumadores, la mayor ingesta de lignanos se asoció a descenso de enfermedad cardiovascular
Yang, 2005	De cohortes, prospectivo	Mujeres de 40-70 años no hipertensas (n = 45.694). China	Cuestionario de cálculo de la ingesta de soja en la dieta habitual y medida de la PA. Período de observación, 2 años	La ingesta de proteína de soja media es de 8,8 ± 6,6 g/día. La ingesta de soja se relaciona de forma inversa (regresión logística) con la PAS y la PAD. Ingesta > 25 g/día se asocia a un descenso ajustado por edad e IMC: PAS -1,9 (-3,0 a -0,8) mmHg y PAD 0,9 (-1,6 a -0,2) mmHg (frente al grupo con menor ingesta, < 2,5 g/día)	Diferencia estadísticamente significativa pero clínicamente poco importante
Kreijkamp-Kaspers, 2004	Transversal	Mujeres sin factores de riesgo cardiovascular y sin comorbilidades de 60-75 años (n = 301). Países Bajos	Cuestionario de cálculo de ingesta de fitoestrógenos en el año previo	Ingesta media diaria de 0,76 mg/día de isoflavonas y 1,63 mg/día de lignanos. No hubo relación entre la ingesta de isoflavonas y la PAS/PAD. Si hubo menores cifras de PAS/PAD a mayor ingesta de lignano, con significación estadística en el límite	
Nagata, 2003	Transversal	330 mujeres (perimenopáusicas y posmenopáusicas) y 294 varones. Japón. Exclusión: uso de medicación hipotensora y hormonal, comorbilidad cardiovascular	Cuestionario de cálculo de ingesta de soja y fitoestrógenos. Período 1 año	Correlación inversa significativa aunque débil entre ingesta de soja y PAD en varones; también asociación inversa débil entre ingesta de soja y PAD en mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y posmenopáusicas (sin significación estadística)	
De Kleijn, 2002	Transversal	Mujeres posmenopáusicas con IMC = 27; PA, 128/74 (el 20% usa fármacos hipotensores) (n = 939). EEUU	Cuestionario de frecuencia de comidas. Relación con cifras de PA, lípidos, índice cintura-cadera	Ingesta media baja de isoflavonas al día (0,155 mg), ingesta de lignanos (0,579 mg). Resultados no significativos, no hay una tendencia a menores cifras de PA al aumentar la ingesta de componentes de soja	Subestudio del Framingham Offspring Study
Goodman Gruen, 2001	Transversal de pacientes incluidos en el estudio SHE	Mujeres de 45-74 años sin hipertensión arterial descontrolada ni otras enfermedades (accidente cerebrovascular, cáncer) (n = 210). EEUU	Cuestionario general de actividades habituales, y de frecuencia de comidas por bloques	En el grupo con ingesta moderada de genisteína hubo una discreta reducción de la PA frente al grupo de ingesta nula (115,4/73,6 frente a 119,7/74,6 mmHg), aunque esta tendencia no se mantuvo en el grupo con mayor ingesta de genisteína	
Arai, 2000	Transversal	115 mujeres voluntarias de 29-78 años. Japón.	Registro de dieta de 3 días. Período del estudio: 1 año	Ingesta media diaria de flavonoides 16,7 mg, isoflavonas 47,2 mg/día. Las mujeres posmenopáusicas tuvieron mayor PAS que las premenopáusicas (128 frente a 116 mmHg). Relación inversa entre la ingesta de flavonoides y las concentraciones lipídicas. No hay relación con las cifras de PA	
Fujii, 1999	Cohorte prospectiva	Mujeres y varones de 27-62 años (n = 6). Japón	Período de 71 días: periodos sucesivos con dieta habitual, carne, tofu (coagulación de leche de soja, 90 g; no aclara la equivalencia a cantidad de isoflavonas) y dieta normal	En los periodos con tofu hay una disminución de PAS no significativa (111,2 frente a 114,3 mmHg) y disminución de PAD significativa (69,1 frente a 71,4 mmHg), estas diferencias no son clínicamente importantes	
Takashima, 1998	Transversal	473 varones, edad media 44 ± 3 años; PA media, 123,8/80,5 mmHg. Japón	Cuestionario de frecuencia de comidas (recoge ingesta de guisantes de soja, mijo, etc.)	Los que toman sopa de mijo más de 5 veces/semana tienen menores PAS y PAD que los que la toman menos (p no significativa). La ingesta creciente de productos de soja no se asocia a un descenso de cifras de PAS/PAD, sino que las estimaciones son crecientes (valores no significativos)	

IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica.