

## AVANCES

## Isoflavonas y menopausia

**J. Esteban-Altirriba**

Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Centre Ginecològic. Barcelona. España.

### INTRODUCCIÓN

Desde que quedó demostrado que los trastornos propios de la posmenopausia obedecía, como causa fundamental, a la deprivación estrogénica propia de ese período de la vida de la mujer, la terapéutica hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos solos o combinados con gestágeno se convirtió en el tratamiento lógico y habitual de dicho proceso en cualquier ámbito; desde la sintomatología más o menos acusada de este período (sofocaciones, nerviosismo, insomnio, irritabilidad, parestesias, dispareunia, etc.) hasta alteraciones menos inmediatas, como hipercolesterolemia, atrofia vaginal, trastornos de la micción, osteopenia, etc. Por otra parte, el supuesto beneficio de la THS sobre el sistema cardiovascular, el metabolismo lipídico y el hueso convirtieron a dicha terapéutica en el arma ideal de prevención de los citados trastornos.

Sin embargo, de poco tiempo a esta parte se han evidenciado 2 hechos trascendentales:

1. Que la THS no es tan efectiva en diversos ámbitos como se había creído.

2. Que sus eventuales efectos secundarios pueden ser de considerable importancia<sup>1-7</sup>.

En este último sentido, han sido de relevante repercusión las conclusiones del estudio WHI sobre riesgo de cáncer de mama<sup>2,3</sup>, que han conducido a reconsiderar el uso de la THS de forma indiscriminada por un gran número de mujeres posmenopáusicas. En este aspecto, y haciendo referencia a España, resulta de interés citar el trabajo reciente de Castelo-Branco et al<sup>8</sup>, en el que se analiza la reacción de pacientes y médicos al conocer los resultados del estudio WHI. Las conclusiones del trabajo señalan que el 97,2% de los médicos consultados conocían el estudio WHI, y que el 64,7% cambió sus conductas en el sentido de: *a*) evaluar con mayor profundidad los riesgos y los beneficios; *b*) reducir las dosis; *c*) disminuir el uso de las terapias combinadas continuas; *d*) acortar el tiempo del uso; *e*) de-

jar de usar medroxiprogesterona y/o estrógenos conjugados, y *f*) usar con más frecuencia estrógenos transdérmicos, tibolona u otras terapias alternativas, como la fitoterapia. De todos modos, ya en 2001, en España, se inició una cierta regresión en el uso de la THS en la menopausia. En efecto, Calaf y Ferrer<sup>9</sup> constatan este hecho, y ponen en evidencia la evolución del uso de la THS y la tibolona, de 1990 a 2002. Como señalan los autores, se produjo un continuo incremento en el uso de la THS que llegó a un máximo, en 2000, del 7,8% de mujeres españolas entre 45 y 65 años, para descender luego ligeramente, y todo ello a favor de un incremento anual, escaso pero constante, del uso de tibolona. Los hechos hasta aquí señalados y el creciente auge del uso de fitoestrógenos han condicionado la elaboración del presente trabajo, sobre la base fundamental de la revisión de los más importantes ensayos publicados últimamente (2001-2004), y en especial, los de Fitzpatrick (2003)<sup>10</sup>, Rowland et al (2003)<sup>11</sup>, Setchell y Lydeking-Olsen (2003)<sup>12</sup>, Krebs et al (2004)<sup>13</sup> y Cornwell et al (2004)<sup>6</sup>.

Cabe señalar también que, sin que se disponga de publicaciones contrastadas, parece ser que el creciente grado de utilización de los fitoestrógenos, que en 2002 alcanzaba ya el 4% de la población<sup>13</sup>, se debe al miedo al cáncer de mama, a la mala tolerancia e incluso, como piensan Calaf y Ferrer<sup>9</sup>, «al rechazo genérico a las hormonas, incluso entre los prescriptores». Quizá cabría añadir 2 factores más para explicar el creciente incremento de uso de los fitoestrógenos, a pesar de que su utilidad real sea aún muy discutida: *a*) se trata de un llamado «producto natural», que no exige en sus prospectos hablar de «acción estrogénica», y *b*) las grandes campañas de promoción emprendidas por las diversas industrias productoras de compuestos con fitoestrógenos.

Uno de los grandes problemas que se presentan al tratar de obtener conclusiones válidas para el empleo de fitoestrógenos en la menopausia es la ingente cantidad de publicaciones aparecidas al respecto desde la introducción en el mercado, a partir de 1999, de los compuestos de isoflavonas<sup>13</sup>. No se debe olvidar que,

Colaboración especial

hace 3 años, Sánchez-Borrego et al advertían que ya en aquel entonces existían más de 1.000 artículos indexados, «aunque pocos trabajos tienen una correcta calidad metodológica»<sup>14</sup>.

En este sentido, no estaré de más recordar que, ya en 1975, los National Institutes of Health (NIH) definieron el ensayo clínico como «una actividad de investigación científica emprendida para definir prospectivamente el efecto y la utilidad de los agentes, los dispositivos, los regímenes, los procedimientos, etc. profilácticos/diagnósticos/terapéuticos aplicados a sujetos humanos»<sup>15</sup>. Añadían también que para que los ensayos satisfagan adecuadamente las expectativas tiene importancia esencial la amplia aceptación de los principios fundamentales de su metodología. En otra ocasión hemos advertido que «las conclusiones de los trabajos publicados dependen fundamentalmente, en cada caso, de la idiosincrasia del diseño del estudio y del tipo de análisis final efectuado»<sup>16</sup>.

Recientemente (2004) se han publicado en *Annals de Medicina* (publicación de la Academia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i Balears) una serie de trabajos que, bajo el epígrafe general «Los ensayos clínicos, entre la investigación y el marketing», analizan aspectos fundamentales de este tipo de estudios que ayudan a comprender los errores, las limitaciones y las ventajas de los ensayos clínicos<sup>17-21</sup>. A continuación, y tras un breve comentario sobre los fitoestrógenos, en general, la atención se centrará en los isoflavonoides o isoflavonas primarias (en especial, la genisteína, la daidzeína, la gliciteína y otras), por ser los compuestos de mayor interés como eventuales sustitutos de los estrógenos esteroideos. Por otra parte, es preciso recordar que, en general, esos productos se administran en compuestos mixtos, dietéticos o extractos de soja que, por su propia constitución, pueden ejercer acciones no dependientes de los fitoestrógenos que contienen, por lo cual la estandarización de las dosis de estos últimos no suele ser adecuada o es inexistente<sup>6,22,23</sup>: un nuevo factor negativo añadido al intento de obtener conclusiones definitivas.

## FITOESTRÓGENOS

Fue en la década de los cuarenta cuando se observó por primera vez que algunos componentes vegetales eran capaces de ejercer un cierto efecto estrogénico<sup>6</sup>. Todas las sustancias de procedencia vegetal con la citada capacidad se conocen como *fitoestrógenos*. Se incluyen principalmente con dicha denominación 3 diferentes familias de componentes fenólicos, que son: las isoflavonas, los lignanos y los cumitanos (fig. 1).

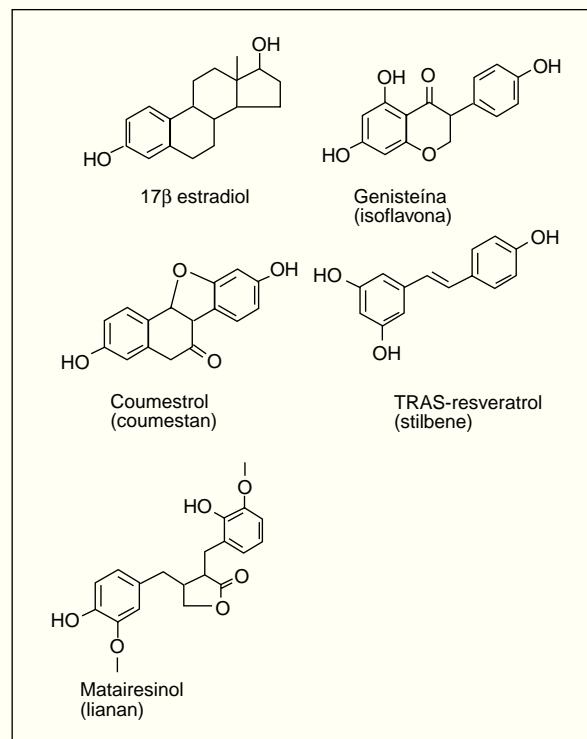


Fig. 1. Estructura química de algunos compuestos con acción estrogénica.

La principal fuente de isoflavonas está en los alimentos de soja, aunque en proporciones muy diversas, como puede observarse en la tabla I.

Las formas activas de las isoflavonas, generadas en el intestino (aglicones) son la daidzeína, la genisteína y la gliciteína (véase más adelante). Todas ellas tendrían capacidad de unirse a receptores estrogénicos y ejercerían, pues, su acción estrogénica en los diversos órganos diana<sup>6,13,22</sup>. Por ello, múltiples estudios han sugerido que su empleo terapéutico sería útil para el tratamiento de las sofocaciones, para prevenir la excesiva reabsorción ósea, disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, etc., con disminución del riesgo de cánceres dependientes de estrógeno (endometrio y mama, principalmente). Sin embargo, pocos estudios se han realizado con la suficiente rigurosidad metodológica para permitir afirmaciones válidas<sup>6,12,13,22,24</sup>.

## METABOLISMO Y MECANISMOS DE ACCIÓN

Tras su absorción, las isoflavonas se metabolizan en el intestino y se transforman en agliconas activas,

**TABLA I. Isoflavonoides contenidos en algunos vegetales y preparados de soja**

ALIMENTO	GENISTEÍNA (mg/100 g)	DAIDZEÍNA (mg/100 g)	TOTAL ISOFLAVONOIDES
Fórmula pediátrica a base de soja	1,6-15	3,8-9,7	2,6-31
Leche de soja	1,1-11,3	1,1-9,8	1,3-21
Soja madura	1,1-150	0,5-91	1,7-221
Garbanzos	0,07-0,2	0,01-0,2	1,1-3,6

Modificada de Cornwell et al<sup>6</sup>.

algunas de las cuales son absorbidas como isoflavonas libres, unidas a proteínas (hasta un 50%), mientras que el resto se metabolizan en nuevos compuestos, tales como dihidrodaizeína, equol o demetilangolesina y otros, que pueden tener efectos distintos a los de las isoflavonas primarias. Todos los productos de la metabolización de los isoflavonoides primarios y secundarios se excretan, mayoritariamente, por la orina o con las heces<sup>14,25-27</sup>.

La máxima concentración plasmática tiene lugar, con gran variabilidad entre productos, hacia las 6-8 h de la administración. La vida media es muy distinta para cada isoflavonoide: 5 h en el caso de la daidzeína y 8 h en el de la genisteína; de todos modos, también se debe tener en cuenta la existencia de una gran variabilidad individual, lo que contribuye a dificultar la estandarización de las dosis<sup>25-27</sup>. Dicha variabilidad depende, sobre todo, del tipo de dieta, la cantidad de flora intestinal y el sexo (parece que la excreción es mayor en las mujeres, al inicio del tratamiento)<sup>27</sup>.

La mayoría de publicaciones sobre este tema señalan que la afinidad es mayor para los receptores  $\beta$ , lo que explicaría, según algunos investigadores, que su acción pueda ser superior en los órganos diana en que haya más presencia de receptores  $\beta$ <sup>14,27,28</sup>. La potencia estrogénica de las isoflavonas es muy inferior a la de los estrógenos esteroideos<sup>6</sup>.

En definitiva, de acuerdo con todo lo anteriormente citado, las principales acciones biológicas de las isoflavonas se deben a su acción estrogénica débil. También se han descrito otras acciones de las isoflavonas, aparte de las puramente estrogénicas, tales como su acción antioxidante, una cierta capacidad de inhibición de algunas enzimas (tiroシンcina, topoisomerasa I y II, histidincina y otras), estimulación de la síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), efecto antiinflamatorio y antiinfeccioso, reducción de ciertos factores de crecimiento (factor de necrosis tumoral [TNF], factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF]), etc.<sup>15,25</sup>.

La similitud de las isoflavonas con los estrógenos esteroideos permite su unión con los receptores estrogénicos, aun cuando se debe señalar que, dado que

cada isoflavonoide presenta una diferente capacidad de afinidad para receptores estrogénicos  $\alpha$  y receptores estrogénicos  $\beta$ , cada uno puede ejercer efectos distintos<sup>26,29</sup>.

## EFFECTOS BENEFICIOSOS

Seguidamente se analizarán los resultados obtenidos por los más rigurosos estudios últimamente publicados. En el análisis de Krebs et al<sup>13</sup> se efectúa una búsqueda en las bases de datos de Medline y la Cochrane Library, de 1966 a marzo de 2004; además, se identifican los resúmenes de las revisiones anuales de la Sociedad Norteamericana de Menopausia y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, de 1998 a 2003. Se eligieron los trabajos que cumplían los siguientes requisitos: estudios controlados aleatorizados, pacientes peri o posmenopáusicas con sofocaciones u otros síntomas menopáusicos, comparación entre suplementos o alimentos que contuvieran fitoestrógenos con un placebo o control no fitoestrogénico, con una duración mínima de 4 semanas, y en que se indicara la frecuencia de sofocaciones o la escasez de síntomas menopáusicos. Además, se exigieron otras medidas de inclusión y exclusión, como la exigencia de 2 analistas para cada estudio, de criterios fidedignos de aleatorización controlada y de estudio doble ciego, entre otras<sup>13</sup>. En la tabla II se resumen las características básicas de los estudios y los participantes en el análisis de Krebs et al<sup>13</sup>.

Los resultados aportados por este importante estudio parecen ser bastante concluyentes. Los autores identificaron 10 estudios completos, sobre 995 participantes, y 1 resumen, sobre 99 participantes, en los que se comparaba el efecto de alimento, bebida o polvo de soja con un placebo o control. La dosis total de isoflavona se pudo identificar sólo en 8 trabajos y oscilaba entre 34 y 134 mg/día. Estos estudios no mostraron ningún efecto beneficioso de los suplementos empleados sobre los síntomas de la menopausia. Otros 8 trabajos reseñados, que utilizaron una puntuación de síntomas menopáusicos, tampoco hallaron diferencias entre los grupos tratados y los de control.

**TABLA II. Resumen de características básicas de los estudios y participantes en el análisis de Krebs et al<sup>13</sup>**

	RESULTADO	ESTUDIOS REPORTADOS
Ensayo doble ciego (n)	22	23
Asignación secreta adecuada (n)	7	7
Duración del estudio (media) (semanas)	17 (4-104)	25
Participantes (n)	2.069	25
Alimentos con soja	1.094	11
Extracto de soja	854	9
Extracto de trébol	400	5
Edad, años (media)	53,0 (48,5-59,5)	21
Años menopausia (media)	4,3 (1,9-8,2)	13
Sofocos, n. <sup>o</sup> diario (media)	7,1 (3,1-11,2)	16
Menopausia quirúrgica (%)	17,7 (0-32)	6

En el segundo bloque de trabajos analizados por los mencionados autores, se comparaba el efecto de las isoflavonas en cápsulas o tabletas con placebo; las dosis de isoflavonas variaban entre 50 y 150 mg/día. En estos estudios no se pudieron comprobar diferencias entre grupos tratados y grupos placebo. Sólo en un trabajo, realizado con 82 pacientes, se observó una mejoría en el índice de Kupperman en el grupo tratado al compararlo con el grupo placebo, aunque otro trabajo similar, con 62 pacientes, no halló estas diferencias. Sólo 2 estudios (uno sin utilizar un cuestionario propio de síntomas menopáusicos y el otro sin análisis comparativo entre grupos) señalaron mejoría de los síntomas en los grupos tratados con fitoestrógenos.

El tercer bloque de trabajos hace referencia al extracto de trébol rojo. Cinco estudios, sobre un total de 400 pacientes, compararon el grupo tratado con un grupo placebo. Sólo en 2 de estos trabajos (de 30 casos cada uno) se hallaron diferencias entre los grupos, a favor del grupo tratado. En el trabajo más extenso (252 casos) no hubo diferencias significativas. Cuando los trabajos se agruparon en 2 subgrupos, de acuerdo con la dosis diaria, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto a la frecuencia de sofocaciones.

Los autores del extenso análisis que hemos resumido concluyen que «la evidencia disponible sugiere que los fitoestrógenos no son superiores al placebo con el fin de aliviar la frecuencia o la gravedad de los síntomas menopáusicos». Por otra parte, añaden que se desconoce la dosis ideal de isoflavonas, ya que las dosis en los estudios revisados (34-150 mg/día) son clínicamente relevantes y alcanzan o sobrepasan las dosis diarias consumidas en los países de referencia en los que se considera que la aportación con la dieta es alta<sup>13</sup>.

La segunda gran revisión reciente sobre el tema, que incluye 105 estudios clínicos, se debe a Cornwell

et al<sup>6</sup>, y sus conclusiones son similares a las recién citadas.

Por lo que se refiere a los síntomas menopáusicos (sofocaciones, insomnio, dificultad de concentración, etc.), afirman que diversos estudios han mostrado una significativa disminución de la gravedad y la frecuencia de los síntomas menopáusicos comparado con lo que sucedía al inicio del estudio. Sin embargo, las mujeres que tomaban placebos también mostraron disminución de dichos síntomas; no hubo diferencia significativa entre grupos control y tratados<sup>30-35</sup>. Todavía no hay suficiente evidencia clínica que demuestre la efectividad de los fitoestrógenos para la reducción de los síntomas menopáusicos<sup>6</sup>.

Se han publicado diversos estudios controlados que muestran la capacidad de las isoflavonas para reducir la tasa de colesterol total<sup>36-39</sup>, aun cuando se debe advertir que se trata de estudios a corto plazo (máximo de 6 meses), y que otros trabajos no hallan este efecto<sup>40,41</sup>. También en este caso faltan datos objetivos que permitan efectuar afirmaciones concluyentes. Lo mismo sucede con otros aspectos del riesgo cardiovascular en la menopausia<sup>40-42</sup>.

La mayoría de estudios sugieren que las isoflavonas (y, en general, los fitoestrógenos) tienen alguna efectividad en el mantenimiento de la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas<sup>43-49</sup>. De los trabajos revisados en la publicación de Cornwell et al<sup>6</sup>, los resultados positivos se dan 11 de los 15 estudios reportados, hasta el punto de concluir que «al menos las isoflavonas de soja pueden ser efectivas en la prevención de la osteoporosis, aun cuando su efecto sea probablemente más débil que el de la THS». Ya en otras publicaciones fiables se llega a idéntica conclusión<sup>49-51</sup>. Las isoflavonas ejercerían su efecto favorable al estimular la proliferación osteoblástica, así como la diferenciación y la síntesis de colágeno<sup>52</sup>. De todos modos, y a pesar de ello, todavía no se ha demostrado que disminuyan el riesgo de fracturas<sup>53</sup>.

Aun cuando ya se ha señalado, en el apartado dedicado a los «Mecanismos de acción de los fitoestrógenos», que a ellos se les han atribuido diversos efectos distintos a los de su acción estrogénica, ninguno ha sido demostrado de forma fehaciente<sup>6</sup>. En la tabla III se resumen algunos datos del trabajo de Cornwell et al<sup>6</sup>.

## EFECTOS SECUNDARIOS

No se puede describir o valorar la utilidad de ningún medicamento o procedimiento terapéutico sin efectuar un balance adecuado entre sus acciones beneficiosas y sus eventuales efectos secundarios. Por ello, no se puede concluir esta revisión sin dedicar un

**TABLA III. Resumen de los estudios clínicos con fitoestrógenos (mayoritariamente isoflavonas)**

EFEKTOS CLÍNICOS	RESULTADOS POSITIVOS	TOTAL
Mantenimiento de la densidad ósea	11	15
Alivio de síntomas menopáusicos	4	17
Beneficio cardiovascular	25	38
Prevención del cáncer	7	13
Total	47	83

Modificada de Cornwell et al<sup>6</sup>.

determinado espacio a tratar sobre los eventuales efectos secundarios de las isoflavonas, máxime cuando se trata de productos con acción estrogénica que, por tanto, actuarán en los órganos diana portadores de receptores hormonales estrogénicos, muy especialmente el endometrio y la mama.

En relación, al endometrio se había afirmado que dosis distintas de isoflavonas no provocarían proliferación endometrial<sup>54-57</sup>, aun cuando algún estudio señala que una dieta rica en soja sí es eficaz en el incremento de los índices de maduración de las células vaginales<sup>58</sup>. Sin embargo, otros estudios<sup>59</sup> advierten que dosis elevadas de isoflavonas, en especial la genisteína, estimulan el endometrio. Se requieren más investigaciones para obtener conclusiones válidas, aunque lo más probable, a la vista de los conocimientos actuales, es que, a las dosis clínicas habituales, las isoflavonas sean inocuas en el endometrio.

Por lo que se refiere al cáncer de mama, hay que señalar, de entrada, que existe un importante grupo de estudios epidemiológicos que muestran que las poblaciones que consumen cantidades elevadas de isoflavonas en sus dietas, presentan tasas más bajas que el resto en la aparición de diversos tipos de cáncer, en especial el de mama, de próstata y de colon (bien documentado en American Institute for Cancer Research, 1977)<sup>6</sup>. Sin embargo, diversos estudios de cohorte y de casos y controles no han podido demostrar ninguna asociación entre los fitoestrógenos y el cáncer de mama, mientras que otros no ofrecen datos concluyentes al respecto<sup>60-62</sup>.

### CONSIDERACIONES FINALES

Durante los últimos años, la THS ha sido el tratamiento de elección para los diversos trastornos que puede condicionar la privación estrogénica propia de la posmenopausia, ya sean inmediatos o a medio y largo plazo. Sin embargo, existe un inconveniente, sobre todo, en lo que se refiere a su capacidad para proteger el sistema cardiovascular de la mujer posmeno-

páusica en este período de la vida. Por otra parte, últimamente la preocupación se ha centrado en que dicho tratamiento, con estrógenos tanto solos como combinados con gestágeno, parece incrementar el riesgo de padecer cáncer de mama. Todo ello ha conducido a un cierto rechazo de las pacientes a utilizar la THS y a un cambio de actitud de los médicos frente a dicha terapia.

Ambos condicionantes se han acompañado de un notable incremento en la utilización de fitoestrógenos en especial, las isoflavonas aunque los efectos de dichas sustancias no parecen estar aún claramente demostrados y, en muchos aspectos, son confusos.

En efecto, resulta difícil aportar conclusiones totalmente definitivas sobre la utilidad clínica real de las isoflavonas para la prevención y/o el tratamiento de las variadas enfermedades propias del período posmenopáusico. Ello se debe, fundamentalmente, a 2 factores que dificultan sobremanera un enjuiciamiento objetivo; a saber: la ingente cantidad de ensayos clínicos publicados que no soportan un juicio crítico estricto y, por otra parte, la frecuente utilización de mezclas o suplementos nutricionales que contienen productos distintos de las isoflavonas y que también ejercen acciones sobre diversos órganos diana, lo que no permite atribuir de forma clara los efectos producidos –positivos o negativos– exclusivamente a las isoflavonas. En cuanto al primer aspecto, sobran trabajos elaborados con finalidades de marketing, y en el segundo, falta aún la valoración adecuada de dosis aisladas y bien estandarizadas de isoflavonas. Del estado actual de los conocimientos sobre los fitoestrógenos, la conclusión general es que no son una alternativa válida a la THS. Por otra parte, habría que concluir también que, probablemente, el mayor error cometido con la THS ha venido de la mano de quienes propugnaban «universalizarla», es decir, aplicarla a todas las mujeres posmenopáusicas con la idea que, de esta forma (al corregir el déficit estrogénico), se prevenían o se trataban de forma causal todos los problemas derivados de la falta de estrógenos. Pero olvidaron que ningún tratamiento ha podido ser nunca «universal», que la menopausia no es un estado patológico, sino un largo período de la vida de la mujer actual, en las sociedades desarrolladas, y por último, que hay mujeres menopáusicas que no presentan patología alguna; otras que requieren el tratamiento de problemas puntuales (sofocaciones, nerviosismo, insomnio, depresión, atrofias, hipercolesterolemia, osteopenia, etc.) para los que se dispone de un amplio armamentario terapéutico más efectivo y con menos efectos secundarios potenciales que los estrógenos; y otro grupo de mujeres que, presentando o no problemas de diversa

índole, tienen contraindicado el tratamiento estrogénico. Como ocurre siempre en terapéutica, sólo la individualización de los pacientes acaba proporcionando los mejores resultados. La importancia económica del mercado potencial ha sido una de las principales causas que ha condicionado probablemente también el traslado de la primera mentalidad citada (tratamiento para todas) al campo de los fitoestrógenos, cuando esos productos ni siquiera han demostrado de forma fehaciente su utilidad clínica, más allá de su efecto placebo.

Estamos ante un relativamente nuevo y complejo ámbito terapéutico, que adolece de una adecuada regulación de los preparados que se comercializan, de una insuficiente información veraz al médico y, sobre todo, al consumidor y, por último, de la falta de ensayos clínicos bien diseñados, bien realizados y bien analizados.

Sin la corrección de esos problemas no será posible hallar una base que consienta el uso racional de las isoflavonas en la posmenopausia. Sin duda alguna, se precisan más ensayos clínicos controlados de grupos paralelos, aleatorizados, doble ciego, con un volumen adecuado de la muestra, una amplia extensión temporal y dosis bien estandarizadas. Sólo así se podrá concluir de forma definitiva si las esperanzas puestas en los fitoestrógenos (y, en particular, en las isoflavonas) tienen alguna posibilidad de cumplirse, al menos en alguna de las múltiples facetas de la patología de un cierto porcentaje de mujeres posmenopáusicas.

Hoy por hoy, se debe recomendar prudencia en su empleo terapéutico y, sobre todo, un enorme criticismo ante la inmensa mayoría de publicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hays J, Okene JK, Brunner RL, Kotchen JN, Manson JE, Patterson RE, et al. Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med.* 2003;348:1835-7.
2. WHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative controlled randomized trial. *JAMA.* 2002;288:321-33.
3. WHI. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2003;289:3243-53.
4. Magnuson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Person I. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. *Intern J Cancer.* 1999;81:339-44.
5. Sschairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton R, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000;283:485-91.
6. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry.* 2004;65:995-1016.
7. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NR, et al. The Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523-34.
8. Castelo-Branco C, Blümel JE, Haya J, Binfa L, Sarra S. Impacto del estudio WHI en pacientes y médicos. *Toko-Gin Práct.* 2003;62:200-05.
9. Calaf J, Ferrer M. Tratamiento farmacológico de la menopausia en España en 2002. *Clin Invest Gin Obst.* 2003;30: 299-306.
10. Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: hope or hype? *Maturitas.* 2003;44 Suppl:21-9.
11. Rowland DI, Faughnan M, Hoey C, Wahala K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr.* 2003;89 Suppl 1:45-58.
12. Setchell KD, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Amer J Clin Nutr.* 2003;78:593-609.
13. Krebs E, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2004;104:824-36.
14. Sánchez-Borrego R, Ribes-Redondo M, Cuadros Vilá M. Fitoestrógenos. Tipos. Mecanismos de acción. En: Palacios S, editor. *Fitoestrógenos.* Madrid: Ediciones Harcourt; 2002. p. 9-28.
15. NIH Inventory of Clinical Trials. Bethesda: National Institutes of Health; 1975.
16. Editorial. *Clin Invest Gin Obst.* 2003;30:77.
17. Bonfill X. Els assaigs clínics, entre el gra i la palla. *Annals de Medicina.* 2004;87:97.
18. Carné X, Arnaiz JA. Els assaigs clínics, entre la investigació i el marketing. *Annals de Medicina.* 2004;87:98-100.
19. Urrutia G. Els assaigs clínics i els motius. *Annals de Medicina.* 2004;87:101-3.
20. Hernando P. Una perspectiva des de la bioètica. *Annals de Medicina.* 2004;87:107-8.
21. Vallvé C. L'assaig clínic i els prescriptors. *Annals de Medicina.* 2004;87:109-11.
22. Naftolin F, Stanbury MG. Phytoestrogens: are they really estrogen mimics? *Fertil Steril.* 2002;77:15-7.
23. Adams C, Cannell S. Women's beliefs about «natural» hormones and natural hormone replacement therapy. *Menopause.* 2001;8:433-40.
24. Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: hope or hype? *Maturitas.* 2003;44 Suppl 1:21-9.
25. Setchell KDR, Adler Creutz H. Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism, and biological role in health and disease. En: Rowland IR, editor. *Role of the gut flora in toxicity and cancer.* London: Academic Press; 1988. p. 315-45.
26. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obst Gynecol.* 1996;87:897-904.
27. Watanabe S, Yamaguchi M, Sobue T, Takahashi T, Mihura T. Pharmacokinetics of soybeans isoflavones in plasma, urine and faeces of men after ingestion of 60 g. baked soy bean powder (Kinako). *J Nutr.* 1998;128:1710-15.
28. Lu LJ, Lin SN, Grady N, Nagaman N, Andersen KE. Altered kinetics, of urinary daidzein and genistein excretion in women during chronic soya exposure. *Nutr Cancer.* 1996; 26:289-302.
29. Naftolin F, Stanbury MG. Phytoestrogens: are they really estrogen mimics? *Fertil Steril.* 2002;77:15-7.
30. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogens supplements for the treatment of hot flashes: the isoflavone clover extract (ICE) study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:207-14.

31. Washbum S, Burke GL, 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.
32. Kotsopoulos D, Dalais FS, Lyang YL, McGrath BP, Teede ID. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climate-ric*. 2000;3:161-67.
33. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost IA, Sloan IA, La Vasseur BI, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol*. 2000;18:1068-74.
34. Scambia G, Mango D, Signorice PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2000;7:105-11.
35. Carranza-Lira S, Barahona OF, Ramos D, Herrera L, Olivares-Segura A, Cardoso G, et al. Changes in symptoms, lipid and hormone levels after the administration of a cream with phytoestrogens in the climacteric: preliminary report. *Int J Fertil Women Med*. 2001;46:296-9.
36. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang Y-L, Davis S, McGrath BP. 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.
37. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings FE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1709-14.
38. Lemay A, Dodin S, Kadri N, Jacques H, Forest JC. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet Gynecol*. 2002;100:495-504.
39. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, Khalil DA, Juma S, Daggy BP, et al. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1527-32.
40. Simons LA, Von Konigsmark M, Simons J, Celermager DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2000;85:1297-301.
41. Dewell A, Hollenbeck Clarie B, Bruce B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:118-21.
42. De Kleijn MJ, 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.
43. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JN, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine in the perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:844-52.
44. HO SC, Chan SG, Yi Q, Wong E, Leung PC. Soy intake and the maintenance of peak bone mass in Hong Kong Chinese women. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1363-69.
45. Mei J, Yeung SS, Kung AW. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but non premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5217-21.
46. Chiechi CM, Secreto G, D'Amore M, Fanelli M, Venturelli E, Cantatore F, et al. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis. The Memphis randomized trial. *Maturitas*. 2002;42:295-300.
47. Kim MK, Chung BC, Yu VY, Nam JH, Lee HC, Huh KB, et al. Relationships of urinary phyto-estrogens excretion to BMD in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;56:321-8.
48. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo controlled study. *Bone Miner Res*. 2002;17:1904-12.
49. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher JR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and baile metabolism. *Menopause*. 2001;8:259-65.
50. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, Devogelaer JP, Roux C, Fechtenbaum J, et al. Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1482-8.
51. Alekel DL, Germain AS, Petersen CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:844-52.
52. Burdette E, Liu J, Lantvit D, Lim E, Booth HN. Trifolium pratense (red clover) exhibits estrogenic effects in vivo in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *J Nutr*. 2002;132: 27-30.
53. Rodríguez Bueno E, Baro F. Novedades del tratamiento de la osteoporosis. *Folia Clin Intern*. 2005;49:65-9.
54. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angelli RA, Palena C. Clinical effects of standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2000;7:105-11.
55. Manubens Grau M. Acción de los fitoestrógenos sobre los cánceres. En: Palacios S, editor. *Fitoestrógenos*. Madrid: Harcourt; 2001. p. 67-76.
56. Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow Ch, et al. Phytoestrogens: endocrine disruptors or replacement for barman replacement therapy? *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1:9-20.
57. Wood CH, Register ThC, Anthony MS, Kock ND, Mark Cline J. Breast and uterine effects of soy isoflavones and conjugated estrogens in postmenopausal female monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3462-8.
58. Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, Schiavelli MP, Cisternino AM, Carriero C. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind clinical trial. *Maturitas*. 2003;45:241-6.
59. Diez P, Smolnikar K, Schultz T, Laudenbach-Leschowski U. Phytoestrogens and carcinogenesis—Differential effects of genistein in experimental models of normal and malignant rat endometrium. *Hum Reprod*. 2001;16:997-1006.
60. Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, Anton H, et al. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA) [citado en 16]. *Cancer Causes Control*. 2002;13:407-15.
61. Dai Q, Franke AA, Jin F, Shu XO, Hebert IR, Custer LJ, et al. Urinary excretion of phytoestrogens and risk of breast cancer among Chinese women in Shanghai. *Cancer Epidemiol Biom Prev*. 2002;11:815-21.
62. Kilkkinen A, Virtamo J, Virtainen E, Sankila R, Virtanen RJ, Aldercreutz H, et al. Serum enterolactone concentration is not associated with breast cancer risk in a nested case-control study. *Int J Cancer*. 2004;108:277-80.