

- 146 **M. Dolores Juliá^a**
Javier Ferrer^b
Josep Allué^c
Luis Ignacio Bachiller^d
Estanislao Beltrán^e
M. Jesús Cancelo^f
Camil Castelo-Branco^g
Magdalena Durán^g
Andrés Forteza^h
Javier Hayaⁱ
Nicolás Mendoza^j
Carmen Menéndez^k
Concepción Navarro^l
Santiago Palacios^k
Francisco Quereda^m
Rafael Sánchez-Borregoⁿ
José Villero^o

Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de las isoflavonas en el climaterio

The use of isoflavones during climaterium: position statement of the Spanish Menopause Society

^aServicio de Ginecología y Reproducción. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

^bDepartamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^cFacultat de Biociències. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

^dSociedad Asturiana de Fitoterapia. Oviedo. España.

^eDepartamento de Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada. España.

^fServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

^gInstitut Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^hServicio de Ginecología. Hospital Comarcal de Inca. Mallorca. España.

ⁱServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

^jServicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

^kDepartamento de Ginecología. Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer. Madrid. España.

^lDepartamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada. España.

^mServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de San Juan. Alicante. España.

ⁿDIATROS. Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona. España.

^oServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Regional Reina Sofía. Córdoba. España.

Correspondencia:

Dra. M.D. Juliá Mollá.
Sección de Ginecología y Reproducción.
Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: ljulia@ono.com

Fecha de recepción: 12/6/2007.

Aceptado para su publicación: 12/6/2007.

RESUMEN

Objetivo: Existe un interés creciente en los países occidentales acerca de la utilidad de las isoflavonas de la soja para el tratamiento de los síntomas y enfermedades relacionadas con la menopausia y el envejecimiento, que se ha traducido en la aparición de un importante número de publicaciones, muchas de las cuales presentan resultados contradictorios. La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) ha evaluado el papel de las isoflavonas en la salud de la mujer menopáusica, basándose en las mejores evidencias disponibles.

Material y métodos: Se reunió un panel de expertos, clínicos e investigadores en el campo de las isoflavonas. Los estudios seleccionados se obtuvieron mediante una búsqueda electrónica que incluyó buscadores de internet, Medline (1966-marzo de 2007) y el Registro de Ensayos Clínicos Controlados Cochrane.

Resultados: Las diferentes revisiones y metaanálisis sobre los efectos de las isoflavonas en la salud de la mujer son controvertidos. La diversidad de resultados puede deberse, entre otras causas, a la falta de uniformidad de los compuestos estudiados. En relación con la dosis y el contenido en genisteína, se han demostrado efectos beneficiosos en el perfil lipídico, como antioxidantes, así como una reducción moderada de los sofocos. Algunos estudios sugieren un efecto positivo en la masa ósea. Los datos disponibles en otros aspectos, como la mama, cánceres dependientes de los estrógenos, función cognitiva y piel, entre otros, son escasos.

Conclusiones: En diversas situaciones, las isoflavonas pueden ser una alternativa terapéutica en el climaterio, si bien antes de poder proceder a la realización de recomendaciones generales acerca del consumo de preparados de isoflavonas, se necesitan ensayos clínicos específicos, de diseño adecuado, con preparados normalizados en cuanto al contenido en isoflavonas y sus tipos, y con suficiente número de pacientes y tiempo de estudio.

PALABRAS CLAVE

Isoflavonas. Soja. Sofocos. Lípidos. Menopausia.

147

ABSTRACT

Introduction: Western countries have shown an increasing interest in the use of soya isoflavones to treat aging and menopause-related diseases and their associated symptoms, stimulating a proliferation of studies, many of which report contradictory results. Consequently, the role of isoflavones was assessed by the Spanish Menopause Society (SMS) using the most reliable scientific evidence.

Material and methods: A panel of experts on isoflavones was gathered. The selected studies were obtained by electronic search engines, Medline (1966-March 2007) and the Cochrane Controlled Clinical Trials Registry.

Results: The various reviews and meta-analysis on the effects of Isoflavones on women's health are controversial. The contradictory results may be due, among other factors, to the lack of uniformity in the compounds under study. Data on doses and genisteine content have indicated beneficial effects on lipid profile, like antioxidants, as well as a mild decrease in hot flushes. Some studies suggest a positive effect on bone mass. However few data are available on other aspects such as breast, estrogen-dependent cancer, cognitive function, or skin

Conclusions: In certain situations, isoflavones can be a therapeutic alternative during the climacteric period. However, before general recommendations on the use of isoflavone supplements can be made, more specific clinical trials should be performed. These studies should be adequately designed, with supplements that are standarized according to isoflavone content and types, a sufficient number of patients and study duration

KEY WORDS

Isoflavones. Soya. Hot flushes. Lipids. Menopause.

148 INTRODUCCIÓN

La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), con el objetivo de dar respuesta a la necesidad de definir los estándares de una buena práctica clínica, ha realizado este posicionamiento sobre las isoflavonas. Para ello, reunió a un panel de expertos multidisciplinario con el fin de desarrollar un documento de consenso basado en las mejores evidencias disponibles sobre el papel de las isoflavonas en la salud de la mujer menopáusica, tanto para el control de los síntomas como para la prevención de distintas enfermedades. La composición del panel de expertos se detalla al final del artículo. Se han analizado los principales ensayos clínicos y metaanálisis realizados con isoflavonas en la peri y posmenopausia, de cuya consideración crítica han derivado las conclusiones de cada apartado. La mayoría de los estudios se ha realizado con isoflavonas procedentes de la soja y, en menor número, del trébol rojo. En ausencia de ensayos clínicos o metaanálisis, se ha procedido al análisis de las revisiones o estudios observacionales disponibles. Se ha realizado un debate analizando el rigor de algunos estudios, las dificultades que plantean y las conclusiones.

Los fitoestrógenos son un amplio grupo de compuestos no esteroideos de origen vegetal, que presenta similitudes estructurales y funcionales con el estradiol. De acuerdo con su estructura química se clasifican en 4 grupos: isoflavonas, estilbenos, lignanos y cumestanos. Las isoflavonas son la categoría mejor conocida y estudiada; se encuentran en gran variedad de plantas, principalmente en leguminosas (como la soja y el trébol rojo), y mayoritariamente ligadas a glúcidos que, tras su hidrólisis, dan lugar a las formas libres o agliconas. Las agliconas más importantes y conocidas son: genisteína, daidzeína, gliciteína, biochanina A y formononetina. Este artículo se ha focalizado en estas isoflavonas.

MATERIAL Y MÉTODOS

La AEEM reunió un panel de expertos multidisciplinario compuesto por clínicos y por investigadores de reconocido prestigio en este campo para elaborar y desarrollar este posicionamiento.

Se diseñó la siguiente estrategia de búsqueda: (*isoflavones or genistein or daidzein or soya or red*

clover) and (menopause or climateric) and (mechanisms of action) and (hot flushes or flashes) and (cardiovascular disease or lipids or antioxidant) and (osteoporosis and osteopenia) and (breast or breast cancer) and (endometrium) and (vagina or vaginal atrophy) and (cognitive function) and (skin) and (clinical trials in process) and randomized clinical trial. La estrategia se adaptó y aplicó a diferentes buscadores de internet, a la base de datos Medline (octubre de 1966-marzo de 2007) y al Cochrane Controlled Trials Register (Issue 4, 2005). No hubo restricción de idioma. Se contactó con algunos de los autores de los artículos identificados y con el laboratorio fabricante del fármaco para obtener más información sobre algunos estudios.

Se incluyeron estudios controlados y aleatorizados que compararon el efecto de las isoflavonas en los sofocos, el riesgo cardiovascular, la osteoporosis, la mama, el endometrio, la vagina, la función cognitiva, la piel y los estudios en proceso frente al placebo, tanto en la prevención como en el tratamiento. El uso concomitante de otros fármacos no fue un motivo de exclusión si se habían administrado en los 2 grupos comparados.

Los pacientes incluidos fueron mujeres, mayores de 18 años, que presentaban la sintomatología o el efecto que hay que estudiar. Se excluyó a pacientes con trastornos de la absorción gastrointestinal.

En la revisión se incluyeron las intervenciones que compararon las isoflavonas frente a placebo administrados por vía oral, con posología diversa y con una duración dependiente de los estudios seleccionados.

Seis revisores evaluaron la elegibilidad de los estudios de manera independiente. Cuando hubo desacuerdo, la decisión de inclusión o exclusión fue tomada por consenso.

Los datos de los artículos incluidos se han extraído mediante un protocolo consensuado con el resto del equipo de revisores. Se recogió información sobre las características de los participantes en el estudio, la intervención y las medidas de resultado. Se consideró como variable principal el porcentaje de cambio en las distintas acciones estudiadas de las isoflavonas respecto a la situación basal, siempre y cuando no hubiera diferencias en los valores basales de los grupos comparados.

Se evaluó la calidad de los estudios, específicamente el método de aleatorización, el enmascaramiento

miento de la aleatorización y de la intervención, si se describían las pérdidas y si fue analizado por protocolo o por intención de tratar. Una vez que se obtuvo la información, se clasificó en uno de los siguientes niveles de calidad según la metodología Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): ++ (calidad elevada), + (calidad intermedia) y – (calidad baja)¹. También se utilizó la escala de Jadad², que puntúa de 0 a 5 (de menor a mayor calidad) y evalúa el método de aleatorización, si el estudio era doble ciego, las pérdidas y el enmascaramiento de la aleatorización y de la intervención, así como los niveles de evidencia de la Cochrane.

RESULTADOS DEL POSICIONAMIENTO

Ensayos clínicos

Dificultades de los estudios

Son diversas las dificultades identificadas en los estudios debidas a la amplia gama de preparados utilizados, el tamaño diferente de las muestras, la diversa duración de los estudios y la gran variabilidad en las dosis³. La cuantificación de los alimentos de soja como fuente de isoflavonas de la dieta es complicada por la amplia variabilidad de la concentración y composición de isoflavonas entre los diferentes alimentos de soja y productos de proteína de soja, suplementos de isoflavonas y otras fuentes. Diferencias en la región de cultivo, el clima, el almacenamiento o la manufacturación pueden tener diversos efectos en el producto final. La biodisponibilidad, la acción de bacterias intestinales y los antibióticos, la capacidad de producir equol por la metabolización intestinal de daidzeína, y que está presente en el 30% de la población⁴, el tiempo de exposición, así como el momento de ésta, son factores importantes⁵.

Por otra parte, la regulación legal difiere según esté registrado como especialidad farmacéutica publicitaria (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo) o comercializada como producto alimenticio (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición, Ministerio de Sanidad y Consumo).

Mecanismo de acción

Las isoflavonas son derivados polifenólicos pertenecientes al amplio grupo de los isoflavonoides. A pesar de que su estructura no deriva del núcleo esteroide, su disposición espacial y la distancia existente entre 2 de sus grupos hidroxilo es similar a la del 17 β -estradiol. Estas características estructurales de las isoflavonas justifican su capacidad de unión con los receptores estrogénicos (RE)⁶. Estos compuestos, en particular la genisteína, presentan una mayor afinidad hacia los RE β (1/3 de la del 17 β -estradiol) que hacia los RE α . Teniendo en cuenta la diferente distribución tisular de ambos RE, sus efectos pueden considerarse como tejido no selectivos. No sólo existen diferencias de afinidad de la genisteína entre ambos RE, sino que además esta isoflavona se caracteriza por su capacidad de incrementar la unión del RE β al elemento de respuesta estrogénico (ERE), y de reclutar coactivadores para el RE β y no para el RE α , lo cual tiene como consecuencia un incremento de su actividad transcripcional⁷, no coincidente en su totalidad con la del 17 β -estradiol. Estos hechos determinan, en opinión de distintos autores, que las isoflavonas, en particular la genisteína, puedan actuar como modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM)⁸⁻¹⁰.

Además de su unión preferente con los RE β nucleares, las isoflavonas se unen a los RE de membrana, implicados en las respuestas rápidas a los agonistas estrogénicos. En concentraciones 10 veces superiores a las requeridas para desencadenar la actividad transcripcional a los RE β , la genisteína se une a otros receptores nucleares no estrogénicos, los denominados receptores de la activación de peroxisomas (PPAR), implicados en los procesos de osteogénesis, adipogénesis, proliferación celular y apoptosis¹¹.

Entre los posibles efectos beneficiosos de las isoflavonas se encuentran implicados otros mecanismos, como el de su demostrada actividad antioxidante¹², con repercusiones positivas en el grado de oxidación de las lipoproteínas y formación de la placa de ateroma. Por otra parte, las isoflavonas inhiben distintas enzimas, como la tirosincinasa¹³; la importancia de este hecho reside en los procesos dependientes de la actividad de esta enzima (expresión de oncogenes, expresión de receptores para di-

150 versos factores de crecimiento, fosforilación de la tirosina, etc.). Igualmente, la genisteína inhibe otros sistemas enzimáticos relacionados con distintas fases de los procesos cancerosos, con el metabolismo hormonal y el del colesterol, así como con la producción de mediadores de la inflamación^{14,15}. Además de estas acciones de las isoflavonas, cabe citar, entre otras, las relativas al incremento en la producción de óxido nítrico¹⁶, la disminución de las concentraciones intracelulares de calcio¹⁷, el aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y la inhibición de la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.

En conjunto, estas acciones, si bien algunas son discretas, podrían conferir a las isoflavonas un amplio perfil de actividad farmacológica.

Síntomas vasomotores

Estudios epidemiológicos sugieren que la dieta rica en isoflavonas reduce la incidencia de los sofocos en la menopausia. Así, en las mujeres asiáticas que viven en China, donde el consumo de alimentos de soja es alto, la incidencia de síntomas vasomotores es del 20%¹⁸, mientras que alcanza hasta el 80% en países occidentales¹⁹. En la perimenopausia, una revisión de 10 ensayos clínicos aleatorizados con placebo, con dosis entre 34-143 mg/día y duración entre 6-24 semanas, mostró una mejoría en 4 de ellos, pero en 6 el efecto no fue superior al placebo, encontrando más alivio las pacientes más sintomáticas²⁰. En una revisión de 11 estudios aleatorizados, 3 mostraron efecto positivo con una duración de al menos 6 semanas²¹. Tres revisiones, una de las cuales incluyó a 2.348 mujeres, no encontraron mejoría en los sofocos o los resultados fueron contradictorios y no concluyentes. En una de ellas, las isoflavonas procedían del trébol rojo^{3,22,23}. El posicionamiento de la NAMS²⁴ concluyó que los sofocos son sólo ligeramente reducidos en mujeres que consumen isoflavonas derivadas de la soja al compararlas con controles. Señaló la dificultad en comparar estudios por los diferentes productos y dosis utilizadas, así como los índices de valoración de la eficacia clínica, y recomendó dosis entre 40-80 mg/día. Una revisión y un metaanálisis sobre estudios que indican frecuencia o severidad (sólo se incluyeron 6 ensayos clínicos que aporta-

ban datos suficientes en el metaanálisis) no encontraron efectividad con el trébol rojo y con las isoflavonas de soja y, si bien el efecto fue limitado, resultó estadísticamente significativo respecto al placebo²⁵. La revisión y el metaanálisis de 17 estudios seleccionados, teniendo sólo en cuenta los trabajos que señalan el cambio en el número de sofocos/día, aleatorizados, controlados, con al menos 4 semanas de tratamiento, encontraron que el efecto de las isoflavonas de soja en la frecuencia de los sofocos fue estadísticamente significativo pero clínicamente modesto, así como que el efecto parece estar positivamente relacionado con la frecuencia de los sofocos y posiblemente con las dosis utilizadas. Una revisión de 11 ensayos controlados con placebo, utilizando preparados de extractos de soja, de composición conocida en cuanto a cantidad y tipo de isoflavonas, encontró que cuando los preparados empleados contenían 15 o más mg/día de genisteína, la reducción del número sofocos fue estadísticamente significativa respecto al grupo control²⁷.

Mujeres con antecedentes de cáncer de mama

Se han publicado 4 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, que incluyen a pacientes tratadas con tamoxifeno; no se han observado efectos positivos tras el tratamiento con isoflavonas a diversas dosis²⁸⁻³¹.

Isoflavonas y sistema cardiovascular

Estudios sobre los lípidos

Tres metaanálisis han analizado la relación entre isoflavonas y lípidos séricos. Un metaanálisis²² de 38 ensayos clínicos controlados analizó la relación entre el consumo de proteína de soja con isoflavonas y la concentración sérica de lípidos en humanos. La ingesta de 47 g/día de proteína de soja se asoció a: descenso del 9,3% del colesterol total (CT); del 12,9% de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y del 10,5% de los triglicéridos, respecto al grupo control. Los cambios en la concentración sérica de CT y cLDL se relacionaron directa-

mente con la concentración sérica inicial ($p < 0,001$); el incremento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (2,4%) no fue significativo.

Otro metaanálisis³³ se realizó con el fin de examinar, cuantificar e identificar el efecto de las isoflavonas contenidas en la proteína de soja en el perfil lipídico. En 23 ensayos aleatorizados la proteína de soja con isoflavona intacta se asoció a una reducción significativa de la concentración sérica de CT del 3,77%, cLDL del 3,03% y TG del 7,27%, y a un incremento en el cHDL del 3,03%. Estos cambios se relacionaron con el grado y la duración de la ingesta, el sexo y la concentración inicial sérica de los lípidos.

El tercer metaanálisis³⁴ evaluó, en 8 ensayos aleatorizados, el efecto de las isoflavonas en los lípidos séricos, independientemente de la proteína de soja. La concentración sérica de cLDL en los sujetos que consumían proteína aislada de soja (SPI) (media: 50 g/día) con alto contenido en isoflavonas (ingesta media: 96 mg/día) disminuyó significativamente en comparación con los que consumían la misma cantidad de SPI pero con bajo contenido en isoflavonas (ingesta media: 6 mg/día), lo que demostró que las isoflavonas tienen efectos de disminución del cLDL, independientemente de la proteína de soja.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 66 mujeres menopáusicas con hipercolesterolemia leve o moderada, tratadas con 1 o 2 tabletas/día de extracto de trébol rojo (26 mg de biochamina A, 16 mg de formononetina, 0,5 mg de daidzeína y 1 mg de genisteína) en 3 períodos con dosis crecientes, no encontró cambios en los valores séricos de los lípidos³⁵.

Estudios in vivo sobre la capacidad antioxidant

La capacidad antioxidant de las isoflavonas se analizó in vivo mediante la determinación de la excreción urinaria de productos secundarios de peroxidación de los lípidos (malondialdehído [MDA]). En 10 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 35 años de edad, con una dieta seleccionada, se añadió SPI con 3 concentraciones de isoflavonas: 0,15 (control), 1,01 (bajo), 2,01 (alto)/mg/kg peso corporal; se aleatorizaron y tomaron las 3 dietas, y se evaluaron en orina de 24 h, al final de cada pe-

ríodo, las concentraciones de MDA. La actividad antioxidant de las isoflavonas en mujeres sanas se evidenció por la menor excreción urinaria de los productos secundarios de oxidación lipídica en las consumidoras de ambas dosis de isoflavonas frente a los controles³⁶.

Estudios sobre otros marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular

En 32 pacientes diagnosticadas de diabetes tipo 2, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado, frente a placebo, la administración de un suplemento alimenticio de 30 g de proteína de soja/día, con 132 mg de isoflavonas durante 12 semanas determinó una disminución significativa de la insulina en ayunas y de la resistencia a la insulina, mejor control glucémico, descenso del CT y del cLDL, y mejoró su perfil de riesgo cardiovascular.

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, valoró el efecto de la genisteína en marcadores de riesgo cardiovascular, en 60 mujeres menopáusicas sanas durante 6 meses; la genisteína (50 mg/día) disminuyó de forma significativa la glucemia y la insulinemia en ayunas, y la resistencia a la insulina (prueba de HOMA) respecto al placebo, y disminuyó el fibrinógeno, lo que sugiere que la genisteína tiene un efecto favorable en algunos marcadores cardiovasculares³⁸.

En otro estudio realizado en 28 mujeres sanas posmenopáusicas, aleatorizado, doble ciego, cruzado, con 3 regímenes con 25 g de proteínas/día, durante 6 semanas, con aporte de 107, 2 y 0 mg de isoflavonas/día, se estudió la función vascular usando los valores de reactividad de la arteria braquial, la concentración plasmática de factores vasoactivos, marcadores de inflamación endotelial y concentración plasmática de isoflavonas. El pico de la velocidad del flujo postoclusión de la braquial fue menor ($p = 0,003$) tras el tratamiento con 107 mg de isoflavonas/día, lo que es consistente con una respuesta vasodilatadora; la concentración plasmática de isoflavonas y sus metabolitos fue más alta ($p < 0,01$) en el mismo grupo de tratamiento, y no se encontraron cambios en los demás parámetros evaluados. Estos efectos positivos vasculares son independientes de los efectos en los lípidos y de la actuación antioxidant de las isoflavonas³⁹.

152

El efecto de las isoflavonas en la función endotelial se investigó en 60 mujeres posmenopáusicas sanas, en un estudio aleatorizado respecto a placebo. El tratamiento con isoflavonas se asoció a una mejora significativa de la vasodilatación dependiente del endotelio, pero no en el flujo ni el diámetro arterial independiente del endotelio. La perfusión intraarterial de N-monometil-L-arginina inhibió el efecto de la vasodilatación dependiente del endotelio provocada por las isoflavonas. Además, las isoflavonas determinaron la reducción significativa de las moléculas de adhesión endotelial ICAM 1, VCAM 1, y E-selectinas, lo que sugiere el efecto positivo de las isoflavonas en la función endotelial⁴⁰.

La relación entre la ingesta de fitoestrógenos en la dieta y diversos factores de riesgo cardiovascular fue estudiada en 939 mujeres menopáusicas del estudio de Framingham que participaron en este estudio transversal⁴¹: la media de presión arterial, índice cintura/cadera y lípidos se determinaron en los cuartiles de ingesta de isoflavonas en la dieta mediante un cuestionario y una puntuación del síndrome metabólico (OMS). Tanto los TG como la puntuación del síndrome metabólico fueron más bajos en el cuartil más alto de consumo de isoflavonas, con respecto al más bajo, por lo que los autores del estudio concluyen que la alta ingesta de isoflavonas en la dieta en mujeres posmenopáusicas sanas parece estar asociada a un perfil de riesgo cardiovascular favorable.

Isoflavonas y hueso

Evidencias de modelos animales, experimentos in vitro y datos epidemiológicos sugieren que las isoflavonas pueden tener un efecto beneficioso en el esqueleto en mujeres con valores bajos de estrógenos.

Estudios sobre la masa ósea

Un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 205 mujeres menopáusicas de edades comprendidas entre los 49 y los 65 años a las que se administró un suplemento de isoflavonas derivadas de trébol rojo, durante 1 año, evidenció que la pérdida de densidad mineral ósea

y de contenido mineral en la columna lumbar fue significativamente menor ($p = 0,03$ y $0,04$, respectivamente) en el grupo de tratamiento respecto a placebo; los marcadores de formación ósea aumentaron significativamente en el mismo grupo. No hubo cambios en otros marcadores ni en la composición mineral ni en la densidad mineral ósea a otro nivel⁴². Otro ensayo clínico⁴³, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se diseñó para evaluar y comparar el efecto de la genisteína con la terapia hormonal en el metabolismo óseo y la densidad mineral ósea, en 90 mujeres menopáusicas sanas de entre 47-57 años de edad, con un T score < -1 en el cuello del fémur. La genisteína a dosis de 54 mg/día y el tratamiento hormonal (TH) (1 mg de E2 más 0,5 mg de noretisterona) aumentaron significativamente la densidad mineral ósea en el cuello femoral (genisteína: $3,6 \pm 3\%$; TH: $2,4 \pm 2\%$; placebo: $-0,65 \pm 0,1\%$; $p < 0,001$) y en la columna lumbar (genisteína: $3 \pm 2\%$; TH: $3,8 \pm 2,7\%$; placebo: $-1,6 \pm 0,3\%$; $p < 0,001$). La genisteína determinó un aumento de los marcadores de formación ósea ($p < 0,05$) y una disminución significativa de los marcadores de resorción ($p < 0,001$); la TH disminuyó los marcadores de formación ($p < 0,001$) y los marcadores de resorción (no significativa).

Un tercer ensayo clínico⁴⁴, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 203 mujeres chinas posmenopáusicas, de edades comprendidas entre los 48 y los 62 años, cuyo objetivo era valorar el efecto de las isoflavonas en la pérdida de masa ósea, les administró placebo a dosis media (0,5 g de extracto de soja y 40 mg de isoflavonas/día) y dosis alta (1 g de extracto de soja y 80 mg de isoflavonas/día) durante 1 año. Se observó una tasa más alta de cambio en el contenido mineral óseo en trocánter y la cadera total ($p < 0,05$) en las mujeres a las que se administró la dosis alta. Un análisis estratificado mostró que este efecto se produjo sólo en las mujeres que tenían más bajo el contenido mineral óseo inicial.

Estudios sobre los marcadores bioquímicos

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, en 55 mujeres con cáncer de mama, analizó el efecto de placebo o 114 mg/día de isoflavonas durante

3 meses en los marcadores de resorción (piridolina [pyr], deoxipiridolina [Dpyr] y telopéptido N terminal del colágeno tipo I) y de formación ósea (fosfatasa alcalina específica, propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I, y propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I). Se observó en el grupo de tratamiento una disminución de pyr del 9% ($p = 0,001$) y de Dpyr del 5% ($p = 0,008$). Comparado con el grupo placebo, la disminución de Dpyr fue estadísticamente significativa ($p = 0,002$). La disminución de pyr ($p = 0,082$) y del telopéptido N terminal del colágeno tipo I ($p = 0,082$) mostraron tendencia hacia la significación. Los marcadores de formación no se modificaron durante el estudio⁴⁵.

Estudios sobre las fracturas

Sólo se dispone de un estudio⁴⁶ que analiza la asociación entre el consumo de soja en la dieta y el riesgo de fractura en 24.403 mujeres chinas sin historia de fractura ni cáncer, pertenecientes una cohorte de 75.000 mujeres chinas con edades comprendidas entre los 40 y los 70 años (Shanghai Women' Health Study). Se valoró la ingesta habitual de comida de soja al inicio y durante el seguimiento mediante un cuestionario validado. El riesgo relativo (RR) de fractura se relacionó inversamente con el quintil de ingesta de soja (a menor ingesta, mayor riesgo). El RR de fractura comparando los quintiles extremos de ingesta de proteína de soja fue de 0,52 (0,38-0,70) para mujeres en los 10 primeros años de menopausia y de 0,71 (0,56-0,89) para las mujeres con menopausia lejana.

Isoflavonas y mama

Un reciente metaanálisis⁴⁷, de 18 estudios epidemiológicos, 12 de casos y controles y 6 de cohorte o caso-control, publicados entre 1978 y 2004, analiza la exposición a soja y el riesgo de cáncer de mama. Los riesgos estimados, los valores y la exposición de soja, los controles y los factores de confusión varían mucho entre los estudios. En un análisis combinado de todas las mujeres, la alta ingesta de soja se asoció modestamente con un menor riesgo de cáncer de mama (*odds ratio* [OR] = 0,86; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,75-0,99), y es-

ta asociación no tuvo significación estadística para las mujeres de Asia (OR = 0,89; IC del 95%, 0,71-1,12). En los 10 estudios que estratificaron por estatus menopáusico, la relación inversa entre exposición a soja y riesgo de cáncer de mama fue más marcada en las mujeres premenopáusicas (OR = 0,70; IC del 95%, 0,58-0,85) que en las posmenopáusicas (OR = 0,77; IC del 95%, 0,60-0,98). De los 8 estudios que no informaron resultados específicos de menopausia, 6 no mostraron una asociación. Cuando la exposición se analiza en ingesta de proteína de soja en g/día, la asociación con riesgo de cáncer de mama se observa sólo en las mujeres premenopáusicas (OR = 0,94; IC del 95%, 0,92-0,97).

Los resultados deben interpretarse con precaución debido a la deficiente clasificación de la exposición, los factores de confusión y la falta de dosis-respuesta, lo que puede justificar la similar magnitud de la aparente reducción de riesgo tanto en la población occidental como en la asiática, a pesar de las grandes diferencias en los valores y el tiempo de exposición. En una revisión⁴⁸ de los estudios publicados que analizan la relación entre fitoestrógenos de la dieta y cáncer de mama (19 estudios epidemiológicos y 10 de casos y controles), 6 de ellos no mostraron efecto protector de la ingesta frecuente de soja; 3 mostraron efecto protector cuando los productos de soja son consumidos frecuentemente, solo en la premenopausia, y uno cuando el elevado consumo se realiza en la adolescencia. La principal desventaja es que utilizan cuestionarios dietéticos para cuantificar el consumo de soja. De los 8 estudios prospectivos, en 4 de ellos la protección no fue estadísticamente significativa, aunque consumían altas cantidades de soja; otros 4 no mostraron efecto protector ni cambios en las determinaciones hormonales plasmáticas de FSH y LH (2 estudios), ni en la densidad mamográfica a 2 años de seguimiento (un estudio). En muestras de tejido tumoral no se observaron cambios en la relación apoptosis/mitosis en las pacientes con fitoestrógenos respecto a los controles (un estudio). Seis estudios analizaron la excreción de isoflavonas en orina y su relación con el cáncer de mama: 4 de ellos (3 de casos y controles, y uno prospectivo) no encontraron efecto protector; uno (casos y controles) sí lo encontró, pero sólo en relación con la excreción de equol y uno (prospectivo) encontró que el equol en sangre y la orina se asocian a un aumento de riesgo. Concluyen

154 que no hay evidencias claras de que la ingesta de isoflavonas en la dieta influya en el cáncer de mama y, por tanto, no existe evidencia para indicar un consumo elevado con el fin de prevenir el cáncer de mama.

La mayoría de los estudios se realizaron en una población sana, y no está claro el efecto del consumo elevado en una población de riesgo.

Densidad mamográfica

Un estudio⁴⁹ que analizó la relación entre el patrón de densidad del parénquima mamario por mamografía (que ha demostrado tener valor predictivo para el cáncer) y la ingesta de soja autodeclarada, en 406 mujeres de edades comprendidas entre los 41 y los 74 años, encontró que la alta ingesta de soja está inversamente relacionada con el patrón parenquimal de riesgo o alto riesgo (OR = 0,42; IC del 95%, 0,18-0,94; el cuartil más alto frente al más bajo de ingesta), por lo que concluye que la alta ingesta de soja dietética puede tener implicaciones importantes en la prevención del cáncer de mama. Cabe comentar que el cuestionario de ingesta se refiere sólo a los últimos 12 meses, es una población china y las altas consumidoras pueden haber sido grandes consumidoras en la infancia y la adolescencia, y ello puede ser necesario para conseguir este efecto protector. Queda por determinar si el cambio durante la vida adulta a una dieta rica en soja confiere este mismo efecto protector.

En contraste, un estudio que examina a mujeres japonesas, chinas y caucasianas en Hawaii encontró el efecto contrario. La ingesta de soja y la densidad mamaria se relacionaron de manera positiva⁵⁰. El primer estudio incluyó a un mayor número de pacientes menopáusicas, lo que puede influir en los resultados, y posiblemente el efecto de la soja en la densidad mamaria debe diferir según el estatus menopáusico y otros componentes de la dieta según la geografía.

Un estudio con isoflavonas derivadas del trébol rojo no encontró aumento de la densidad mamográfica mamaria en 205 mujeres⁵¹.

En estudios en animales realizados para evaluar el potencial de la proteína de soja en la prevención de cáncer de mama, colon y próstata, se ana-

lizó la incidencia de tumores de mama químicamente inducidos en ratas tratadas con dieta AIN-93G con proteína aislada de soja, o caseína, y examinó el tejido de mama y colon para conocer los mecanismos subyacentes del efecto de la soja. La incidencia de tumores mamarios inducidos mediante la administración de DMBA (9,10-dimetil-1,2-benzantraceno) fue reducida ($p < 0,05$) en las ratas tratadas con dieta con proteína aislada de soja. Los autores concluyen que la proteína aislada de soja puede proteger contra el cáncer por varios mecanismos: aumentando la diferenciación glandular mamaria, disminuyendo la activación de pro-cáncerígenos a cáncerígenos y regulación de genes implicados en la señal de transducción, que subyacen en la iniciación promoción y/o progresión tumoral⁵².

Isoflavonas y endometrio

Ensayos clínicos

En un estudio multicéntrico, de 175 mujeres posmenopáusicas tratadas durante 12 semanas con un contenido de 50 mg/día de genisteína y daidzeína, no se evidenció efecto en el endometrio⁵³.

Otro estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 27 mujeres posmenopáusicas con 100 mg de isoflavonas/día (suplementación de cereales de soja) durante 6 meses, no encontró estimulación endometrial valorada mediante histología⁵⁴. En 62 mujeres posmenopáusicas incluidas en un estudio aleatorizado, doble ciego y placebo controlado, a las que se administró 72 mg/día de isoflavonas durante 6 meses, no se encontró efecto en el grosor endometrial ni en el flujo sanguíneo de la arteria uterina, valorados con ecografía transvaginal y eco-Doppler (índice de pulsatilidad uterina)⁵⁵. Tampoco un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado, con 36 mg de genisteína/día, en 70 mujeres menopáusicas y durante 12 meses de seguimiento, encontró efecto en el endometrio a los 6 ni a los 12 meses, valorado mediante ecografía transvaginal⁵⁶.

A más largo plazo, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en 376 mujeres menopáusicas tratadas con 150 mg/día de isoflavonas

(40-45% de genisteína; 40-45% de daidzeína, 10-20% de gliciteína) durante 5 años, valorado con histología endometrial, mostró que el 70% de las mujeres en tratamiento tuvo un endometrio atrófico o no medible frente al 81% en el grupo placebo. Hubo un incremento significativo de hiperplasia simple endometrial en el grupo de tratamiento respecto al grupo placebo, por lo que se cuestiona la seguridad endometrial de dosis altas de isoflavonas a largo plazo⁵⁷.

Isoflavonas y atrofia vaginal

En un estudio aleatorizado, en 97 mujeres posmenopáusicas, con dosis altas de 165 mg/día, durante 4 semanas, se encontró un ligero efecto estrogénico no significativo en la citología vaginal⁵⁸. Las isoflavonas procedentes del trébol rojo, a dosis de 40-160 mg/día, no produjeron cambios en la citología vaginal ni en las concentraciones hormonales en suero en 37 mujeres menopáusicas⁵⁹.

Sin embargo, otro estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, en 60 mujeres menopáusicas, con trébol rojo o placebo, evidenció cambios madurativos en la citología vaginal, con un patrón más estrogénico, valorado por el índice cariopicnótico⁶⁰.

No se dispone de estudios realizados con aplicación local de geles o cremas.

Isoflavonas y función cognitiva

Hasta el momento se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados con isoflavonas de soja y uno con trébol rojo.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo, en 36 mujeres menopáusicas, se administró 60 mg de isoflavonas o placebo durante 12 semanas. En el grupo de tratamiento se encontró una mejoría significativa en la memoria a largo plazo, flexibilidad mental, planificación y atención sostenida. No hubo diferencias en el estado de ánimo ni en la somnolencia⁶¹. Sin embargo, este estudio tiene un escaso número de pacientes y, además, el consumo de alcohol fue superior en el grupo placebo. La mejoría cognitiva encontrada es independiente de los síntomas somáticos, el estado de ánimo y la somnolencia, y puede estar mediada por el circuito de memoria del hipocampo y del córtex frontal, donde pre-

dominan los receptores beta, a los que se ligan preferentemente las isoflavonas. Otro ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y paralelo, comparado con placebo, en 50 mujeres menopáusicas a las que se administró 60 mg de isoflavonas o placebo, durante 6 semanas, evidenció una mejoría significativa en la flexibilidad mental y la planificación, y menores efectos en la memoria a largo plazo en el grupo de isoflavonas⁶². Este estudio tiene un mayor número de pacientes incluidas que el anterior y una menor diferencia de consumo de alcohol entre los grupos.

Un tercer ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo, en 56 mujeres menopáusicas asintomáticas, de edades comprendidas entre los 55 y los 74 años, a las que se administró 110 mg de isoflavonas o placebo durante 6 meses, encontró una mejoría respecto a la basal en ambos grupos, pero fue mayor en el grupo de isoflavonas, sobre todo en las pruebas de memoria, pero no en otros parámetros⁶³.

En un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, en 202 mujeres menopáusicas seguidas durante 12 meses, a las que se les administró proteína de soja en polvo/99 mg de isoflavonas (52 mg de genisteína más 41 mg daidzeína más 6 mg de gliciteína) o placebo, no se encontró mejoría entre grupos, aunque sí una ligera mejoría no significativa en pruebas de memoria en el grupo de tratado con soja⁶⁴. Cabe destacar que las pacientes eran asintomáticas y la tasa de pérdida de pacientes fue relativamente importante.

La administración de 60 mg de isoflavonas (40-50% de genisteína, 40-50% de daidzeína y 10-20% de gliciteína) o placebo durante 6 meses evidenció mejores resultados tras el tratamiento con isoflavonas en 6 de las 17 pruebas de rendimiento cognitivo ($p < 0,05$) y en 7 de las 8 escalas de estado de ánimo ($p < 0,05$). En un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, en 78 mujeres menopáusicas, no hubo mejores resultados comparado con placebo en ninguna de las pruebas realizadas⁶⁵.

Se ha publicado un solo ensayo clínico con isoflavonas de trébol rojo, aleatorizado, cruzado y doble ciego, comparado con placebo, en 30 mujeres menopáusicas a las que se les administró 2 tabletas de Rimostil® (2,5 mg de formonometína más 2,5 mg de biochanina A) o placebo durante 6 meses; no se evidenciaron diferencias significativas entre grupos en las pruebas de función cognitiva realizadas⁶⁶.

156 Isoflavonas y piel

Sólo existe una publicación en que se hace referencia a la mejoría (no significativa) de la sensación subjetiva de la sequedad cutánea con isoflavonas por vía oral frente a placebo⁶⁷. Respecto a la administración local, los datos disponibles proceden de estudios in vitro, in vivo y en humanos.

Ensayos in vitro en piel humana

Sobre envejecimiento. Un estudio⁶⁸ ha demostrado que, en cultivos celulares de queratinocitos humanos, la adición al medio de genisteína y daidzeína estimulan la producción de ácido hialurónico (AH) y a una concentración de 4×10^{-7} M o menor, correspondiente a una concentración plasmática de 2×10^{-7} M y 7×10^{-8} M, que es la que se alcanza en los grandes consumidores de soja.

En un diseño similar al anterior, pero utilizando extracto de leche de soja fermentada con *Bifidobacterium*, se encontró que la leche no fermentada no mejora la producción de AH, pero sí la leche fermentada, puesto que en esta última se ha producido la transformación de los precursores glucosilados en las formas agluconas activas, extremo comprobado posteriormente por cromatografía líquida de alta resolución⁶⁹.

En otro estudio se realizó un pretratamiento con genisteína (a 10, 20, y 50 μ M) de la piel humana 1 h antes de irradiarla con rayos ultravioleta (a 20 y 60 mJ/cm²) y se comparó con la piel no tratada y sometida a idénticas dosis de radiación. La genisteína inhibió el daño del ADN inducido por los rayos ultravioleta (reducción de la pirimidina) y preservó la arquitectura epitelial (histología) y los mecanismos de reparación (preservación de la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular)⁷⁰.

Sobre hiperplasia inducida. En cultivo de piel humana incubada con ácido retinoico, se observó una respuesta hiperplásica a los 8 días. Cuando se hizo el mismo cultivo añadiendo, además, extracto de soja a varias concentraciones (de 3-40 μ g/ml), se observó una reducción del grado de hiperplasia del 16-41%. El efecto fue máximo para la genisteína (inhibición del 30-40%)⁷¹.

Ensayos *in vivo* en piel humana

Sobre elasticidad. La aplicación cutánea de un gel con un 10% de extracto de leche de soja fermentada con *Bifidobacterium*, y que contenía isoflavonas en su forma aglucona (genisteína y daidzeína), en la piel del antebrazo de voluntarios humanos, aumentó significativamente la elasticidad cutánea a los 3 meses⁷².

Sobre fotoprotección. El tratamiento postexposición a rayos ultravioleta con equol, o su derivado NV-07 α , aumentó intensamente la producción de metalotioneínas (antioxidantes) en voluntarios humanos⁷³.

Sobre fotoprotección y carcinogénesis. En un estudio se irradió con rayos ultravioleta a voluntarios humanos, previa aplicación de genisteína en vehículo de etanol y propilenglicol, y posteriormente se practicó una biopsia. El tratamiento con genisteína inhibió la actividad de la colagenasa inducida por los rayos ultravioleta mediante la inhibición de la expresión del oncogén *cJun* (que es necesario para la activación de la proteína AP-1)⁷⁴.

Sobre envejecimiento. En un estudio *in vivo* controlado con placebo en voluntarios se observó que la aplicación tópica de una emulsión de isoflavonas aumentó el número de papillas dérmicas tras 2 semanas de tratamiento⁷⁵. En una revisión de las acciones de la genisteína⁷⁶ en ratas se inhibió la cancerogénesis en la piel y el envejecimiento cutáneo inducido por los rayos ultravioleta; el mecanismo de acción engloba la protección del daño oxidativo y fotodinámico del ADN, la regulación a la baja de la cascada de señales de transducción activadas por los rayos ultravioleta y actividades antioxidantes. La genisteína en humanos inhibe la fosforilización del receptor del EGF (factor de crecimiento epidérmico, la activación de la MAPK [*mitogen-activated protein-kinase*]) en piel humana. Su aplicación en la piel humana antes de la irradiación por rayos ultravioleta bloquea la aparición de eritema.

Isoflavonas y ensayos clínicos en proceso

Son diversos los estudios que en la actualidad se están llevando a cabo sobre el efecto de las iso-

flavonas en diferentes áreas de la salud humana. Esta información, del National Institute of Health, está disponible en la página web www.clinicaltrials.gov/ct/action/GetStudy⁷⁷. En total, se han identificado 13 estudios, todos en fase I, II o III; la mayoría son aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de asignación paralela o cruzada. El número de pacientes incluidos oscila entre 12 y 50, y en 3 estudios entre 190 y 420 pacientes. Todos ellos se encuentran actualmente en fase de reclutamiento y sus objetivos son: marcadores de remodelado y masa ósea, densidad mamaria, prevención del cáncer de mama, función cognitiva, enfermedad cardiovascular, hipertensión y dolor en la fibromialgia.

CONCLUSIONES

Conclusiones del posicionamiento de la AEEM respecto a las isoflavonas

Mecanismo de acción

1. Las isoflavonas pueden considerarse como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.
2. A concentraciones 10 veces superiores a las necesarias para interactuar con los receptores estrogénicos, actúan sobre los PPAR, en particular sobre el PPAR γ .
3. Tienen una potente actividad antioxidante.
4. Poseen actividad inhibidora enzimática sobre:
 - Enzimas implicadas en el metabolismo hormonal.
 - Enzimas implicadas en el inicio/desarrollo de procesos cancerosos.
 - Enzimas implicadas en la producción de mediadores de la inflamación.
 - Enzimas implicadas en el metabolismo del colesterol.
5. Otras acciones: incremento en la producción de óxido nítrico, disminución del calcio intracelular, aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina e inhibición de la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.
6. El conjunto de estas acciones, si bien algunas son discretas, podría conferirles un amplio perfil de actividad farmacológica.

Síntomas vasomotores

1. La evidencia disponible señala que las isoflavonas mejoran moderadamente los síntomas vasomotores, especialmente en mujeres con un mayor número de sofocos.

2. Se sugiere que la dosis adecuada de isoflavonas estaría entre 40-80 mg/día, con un contenido mínimo de genisteína de 15 mg.

3. Los estudios que analizan el efecto de las isoflavonas en la sintomatología vasomotora en mujeres con cáncer de mama, estén tratadas o no con tamoxifeno, no han demostrado un efecto beneficioso.

Sistema cardiovascular

1. En relación con las isoflavonas de soja existen evidencias de:

– Moderada disminución en las concentraciones plasmáticas de cLDL, especialmente en pacientes hipercolesterolemicos.

– Acción antioxidante.

– Actuación favorable en diversos parámetros de riesgo cardiovascular (insulinemia, resistencia a la insulina, entre otros), sin efectos deletéreos conocidos en la coagulación.

Hueso

1. Algunos estudios sugieren cierto efecto beneficioso sobre la pérdida ósea posmenopáusica (densidad mineral ósea y marcadores de remodelado).

2. Sólo existe un estudio prospectivo de cohortes sobre la incidencia de fracturas, que encontró una relación inversa entre el consumo alimentario de soja y la tasa de éstas.

Mama

1. No hay evidencias de que la administración de isoflavonas de soja en la posmenopausia reduzca el riesgo de cáncer de mama, aunque algún estudio sugiere una ligera protección en la premenopausia.

2. En la actualidad, no hay datos que justifiquen el empleo de isoflavonas en la prevención del cáncer.

158 cer o de las recurrencias en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

3. No hay datos que sugieran que el consumo de alimentos ricos en soja tengan efecto perjudicial sobre la mama, en la población sana.

Endometrio

1. No se han comunicado efectos adversos en el endometrio con las dosis recomendadas (40-80 mg/día). No existe evidencia suficiente de la seguridad endometrial a largo plazo con dosis altas de isoflavonas.

2. Se insiste en la necesidad de informar a las pacientes sobre las dosis que parecen más seguras y, en todo caso, debe evitarse la sobredosisificación.

Trofismo vaginal

1. No existen suficientes datos para valorar su efecto en el epitelio vaginal, pero con los escasos datos disponibles no parece tener efecto en el trofismo.

Función cognitiva

1. En los escasos ensayos clínicos disponibles, el uso de isoflavonas de soja parece mostrar efectos positivos en la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas recientes, fundamentalmente en los resultados de las pruebas de memoria.

Piel

1. Estudios experimentales sugieren que las isoflavonas en aplicación local podrían mitigar los fenómenos de envejecimiento cutáneo producidos por la edad y los rayos ultravioleta.

2. No se dispone, por el momento, de ensayos clínicos controlados que ayuden a establecer el valor real de las isoflavonas en este sentido.

Ensayos clínicos

1. Los resultados de los estudios son contradictorios, probablemente debido a:

- Utilización de diferentes preparados, origen y tipo de las isoflavonas.
- Empleo de diferentes dosis.
- Duración variable y, en general, insuficiente de los estudios.

2. La mayoría de los ensayos clínicos en proceso están diseñados para evaluar el efecto de las isoflavonas de soja en los marcadores de remodelado y masa ósea, densidad mamaria, prevención del cáncer de mama y función cognitiva.

3. Llama la atención en algunos de los diseños las elevadas dosis de isoflavonas utilizadas, de 200 y 300 mg diarios.

PANEL DE EXPERTOS

M. Dolores Juliá Mollá: Hospital Universitario La Fe, Valencia. Javier Ferrer Barriendos: Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Universidad de Asturias. Josep Allué Creus: Universidad Autónoma de Barcelona. Luis Ignacio Bachiller Rodríguez: Oviedo. Estanislao Beltrán Montalbán: Universidad de Granada. M. Jesús Cancelo Hidalgo: Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá de Henares. Camil Castelo-Branco i Flores: Hospital Clínic, Barcelona, Universidad de Barcelona. Magdalena Durán Jordá: Hospital Clínic, Barcelona, Universidad de Barcelona. Andrés Fortea Matheu: Hospital Comarcal de Inca, Palma de Mallorca. Javier Haya Palazuelos: Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real. Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Carmen Menéndez Ceño: Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid. Concepción Navarro Moll: Universidad de Granada. Santiago Palacios Gil-Antuñano: Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid. Francisco Quereda Seguí: Hospital Universitario de San Juan de Alicante, Universidad Miguel Hernández. Rafael Sánchez-Borrego: DIATROS, Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona. José Villero Anuarbe: Hospital Regional Universitario Reina Sofía, Córdoba. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. SIGN 50: a Guidelines Developers' Handbook. Edinburgh: Scottich Intercollegiate Guidelines Neetwork; 2004.
2. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controll Clin Trials.* 1996;117:1-12.
3. Tieraona LD. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med.* 2005;118:985-1085.
4. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olse E. The clinical importance of the metabolite equol-a clue to the efectiveness of soya and its isoflavones. *J Nutr.* 2002;132:3577-84.
5. Lamartiniere CA. Timming of exposure and mammary cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2002;7:67.
6. Kuiper GJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton Jc, Safe SH, Van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor b. *Endocrinology.* 1998;139:4252-63.
7. An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC. Estrogen receptor b-selective transcripcional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem.* 2001;21:17808-14.
8. Kostelac D, Rechkemmer G, Briviba K. Phytoestrogens modulate binding response of estrogen receptors alpha and beta to the estrogen response element. *J Agric Food Chem.* 2003;51:7632-5.
9. Wang SF, Jiang Q, Ye YH, Li Y, Tan RX. Genistein derivatives as selective estrogen receptor modulators: sonochemical synthesis and in vivo antiosteoporotic action. *Bioorg Med Chem.* 2005;13:4880-90.
10. Setchell KD. Assessing risks and benefits of genistein and soya. *Environ Health Perspect.* 2006;114:A332-3.
11. Ricketts ML, Moore DD, Banz WL, Mezei O, Shay NF. Molecular mechanisms of action of the isoflavones includes activation of promiscuous nuclear receptors. A review. *J Nutr Biochem.* 2005;16:321-30.
12. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Millar NJ, Paganga G, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Rad Res.* 1997;26:63-70.
13. Markovitz J, Linassier C, Fosse P, Couprie J, Jaquemin-Sablon A, Peca JB, et al. Inhibitory effects of the tyrosin kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Research.* 1989;49:5111-7.
14. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2223-35.
15. LeBail JC, Champavier Y, Chulia AJ, Habrioux G. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3-b and 17-b-hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. *Life Sci.* 2000;66:1281-91.
16. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, Crisafulli A, D'Anna R, Corrado F, et al. The effect of phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilatation in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2002;163:339-47.
17. Dobrydneva Y, Williams R, Morris GZ, Blackmore PF. Dietary phytoestrogens and their synthetic structural analogues as calcium channel blockers in human platelets. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002;40:399-410.
18. Tang GWK. The climateric of Chinesse factory workers. *Maturitas.* 1994;19:177-82.
19. Nelson HD. Management of menopause-related symptoms. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2005;120:1-6.
20. Huntley AL. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms- a systematic review. *Maturitas.* 2004;47:1-9.
21. Kronenberg F. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;137:805-13.
22. Krebs EE. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a review. *Obstet Gynecol.* 2004;104:824-36.
23. Albertazzi P. A review of non-hormonal options for the relief of menopausal symptoms. *Treat Endocrinol.* 2006;5:101-13.
24. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2000;7:215-529.
25. Nelson HD. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295: 2057-71.
26. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2006;55:203-11.
27. Williamson-Hughes PS. Isoflavones supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause.* 2006;13:831-9.
28. Nikander E, Kilkkinen A, Metsä-Heikkilä M, Adlercrezrtz H, Pietinen P, Tiiainen A, et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol.* 2003;101:1213-20.
29. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GL, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, et al. Effect of soya phytoestrogens on hot-flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:1449-55.
30. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, et al. Evaluation of soya phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol.* 2008;18:1068-74.
31. MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soya supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms

- toms in patients with early breast cancer. *European J Cancer*. 2005;41:708-14.
32. Anderson JW, Bryan MJ, Margaret E, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soya protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995;333:276-82.
33. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soya protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:397-408.
34. Zhuo XG, Melissa KM, Watanabe S. Soya isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr*. 2004;134:2395-400.
35. Howes JB, Sullivan D, Lai N, Nested P, Pomeroy S, West L, et al. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000;152:143-7.
36. Kay LF, Seppanen CM, Kurzer MS, Csallany AS. The in vivo antioxidant activity of soya bean isoflavones in human subjects. *Nutr Res*. 2003;23:479-87.
37. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick E, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soya phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1709-14.
38. Crisafulli A, Altavilla D, Marini H, Bitto A, Cucinotta D, Frisina N, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause*. 2005;12:186-92.
39. Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soya protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:123-30.
40. Colacurci N, Chiàntera A, Fornaro F, De Vovellis V, Manzella D, Arciello A, et al. Effects of soya isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2005;12:299-307.
41. De Kleijin 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 U.S. women: The Framingham Study. *J Nutr*. 2002;132:276-82.
42. Atkinson CH, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:326-33.
43. 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. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1904-1912.
44. Chen YM, Ho SC, Lam SSH, Ho SSS, Woo JLF. Soya isoflavones have a favorable effect on bone loss in chinese postmenopausal women with lower bone mass: a doble-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4740-7.
45. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkala O, Tiiainen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1207-12.
46. Zang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, et al. Prospective cohort study of soya food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2005;165:1890-5.
47. Trock BJ. Meta-analysis of soya intake and breast cancer risk. *Natl Cancer Inst*. 2006;98:459-71.
48. Gikas PD, Mokbel K. Phytoestrogens and the risk of breast cancer: a review of the literatura. *Int J Fértil*. 2006;50:250-8.
49. Jakes RW. Mammographic parenchymal patterns and self-reported soya intake in Singapore chiness women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2002;608:608-13.
50. Maskarinec G, Meng L. An investigation of soya intake and mammographic characteristics in Hawaii. *Breast Cancer Res*. 2001;2:134.
51. Atkinson C, Warren RM, Sala, E Dowsett M, Dunning A, Healey C, et al. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double blind, randomized, placebo-controlled trial (ISRCTN42940165). *Breast Cancer Res*. 2004;6:170-9.
52. Badger THM, Ronis MJ, Simmen RCM, Simmen FA. Soya protein isolate and protection against cancer *J Am College Natur*. 2005;24:146S-9.
53. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soya isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2000;7:236-42.
54. Balk L, Whiteside A, Naus G, DeFerrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Invest*. 2002;9:238-42.
55. Penotti M, Fabio E, Bacchi Modena A, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soya-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril*. 2003;79:1112-7.
56. Sanmartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17:45-9.
57. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82:145-8.
58. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinbleg CR, et al. Dietary intervention study to asses estrogenicity of dietary soya among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1685-90.

59. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric*. 1999;2:79-84.
60. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miquel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2005;21:257-64.
61. Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav*. 2003;75:721-9.
62. File SE, Hartley DE, Elsabagh S, Duffy R, Wiseman H. Cognitive improvement after 6 weeks of soya supplements in postmenopausal women is limited to frontal lobe function. *Menopause*. 2005;12:193-201.
63. Kritz-Silverstein D, Von Mühlen D, Barret-Connor E, Bressel MAB. Isoflavones and cognitive function in older women: the Soya and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause*. 2003;10:196-202.
64. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, De Haan EHF, Aleman A, Lampe J, et al. Effect of soya protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density and plasma lipids in postmenopausal women. *JAMA*. 2004;292:65-74.
65. Casini ML, Marelli G, Papaleo E, Ferrari A, D'Ambrosio F, Unfer V. Psychological assessment of the effects of treatment with phytoestrogens on postmenopausal women: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2006;85:972-8.
66. Howes JB, Bray K, Lorenz L, Smerdely P, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on cognitive function in postmenopausal women. *Climacteric*. 2004;7:70-7.
67. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soya protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*. 2000;3:161-7.
68. Miyazaki K, Hanamizu T, Lizuka R, Chiba K. Genistein and daidzein stimulate hyaluronic acid production in transformed human keratinocyte culture and hairless mouse skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002;15:175-83.
69. Miyazaki K, Hanamizu T, Lizuka R, Chiba K. *Bifidobacterium*-fermented soya milk extract stimulates hyaluronic acid production in human skin cells and hairless mouse skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003;16:108-16.
70. Moore JO, Wang Y, Stebbins WG, Gao Dayuan, Zhou X, Phelps R, et al. Photoprotective effect of isoflavone genistein on ultraviolet B-induced pyrimidine dimer formation and PCNA expression in human reconstituted skin and its implications in dermatology and prevention of cutaneous carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2006;27:1627-35.
71. Varani J, Kelley EA, Perone P, Lateef H. Retinoid-induced epidermal hyperplasia in human skin organ culture: inhibition with soya extract and soya isoflavones. *Exp Mol Pathol*. 2004;77:176-83.
72. Miyazaki K, Hanamizu T, Sone T, Chiba K, Kinoshita T, Yoshikawa S. Topical application of *bifidobacterium*-fermented soya milk extract containing genistein and daidzein improves rheological and physiological properties of skin. *J Cosmetic Sci*. 2004;55:47-9.
73. Widyarini S, Alanson M, Gallagher NL, Pedley J, Boyle GM, Pearson PG, et al. Isoflavonoid photoprotection in mouse and human skin is dependent on metallothionein. *J Invest Dermatol*. 2006;126:198-204.
74. Kang S, Chung JO, Lee JH, Fisher GJ, Wan YS, Diell A, et al. Topical N-acetyl cysteine and genistein prevent ultraviolet-light-induced signaling that leads to photoaging in human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2003;120:835-41.
75. Sudel KM, Venzke K, Mielke H, Breitenbach U, Mundt C, Jaspers S, et al. Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soya extract. *Photochem Photobiol*. 2005;81:581-7.
76. Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Paleo SR, Moore J, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr*. 2003;133:3811S-9.
77. [Accedido 7 Mayo 2007]. Disponible en: www.clinicaltrials.gov/ct/GetStudy.