

Valoración de la eficacia y seguridad de una preparación de fitoestrógenos extraídos de la soja (*Glycine max* L.) en el tratamiento de la sintomatología climatérica. Resultados de un ensayo piloto multicéntrico, abierto y prospectivo

Assessment of the efficiency and safety of soya-extracted phytoestrogens (Glycine max L.) in the treatment of climacteric symptoms. Results of a multicenter, open, prospective pilot study

Albert, A.; Altabre, C.; Baró, F.; Cabero, A.; Cancelo, M. J.; Castelo-Branco, C.; Duran, M.; Haya, J.; Juliá, D.; Lanchares, J. L.; Llana, P.; Manubens, M.; Miñano, A.; Quereda, F.; Ribes, C. y Vázquez, F.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Getafe (Madrid).

RESUMEN

Se ha llevado a cabo un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y observacional en 190 mujeres menopáusicas con un preparado de isoflavonas de soja comercializado en España y otros países (PHYTO SOYA®, cápsulas con 17,5 mg de isoflavonas), con el fin de valorar la acción de éstas en el alivio de los sofocos y otros síntomas climatéricos como son: trastornos del sueño, ansiedad, ánimo depresivo, sequedad vaginal, pérdida de la libido y dolor de huesos. Cada paciente recibió dos cápsulas al día, una por la mañana y una por la noche, lo que le aportaba un total de 35 mg de isoflavonas. Después de cuatro meses de tratamiento se observó una disminución estadísticamente significativa del número global de sofocos en un 80,82% de las mujeres; únicamente el 5,48% de ellas no respondió al tratamiento. La disminución media fue de un 47,8%, equivalente a cuatro episodios de sofocos. Todos los demás parámetros estudiados también experimentaron una disminución estadísticamente significativa. La tolerancia fue excelente, sin efectos secundarios importantes en ningún caso. El tratamiento con 35 mg de isoflavonas al día supuso una mejora importante en la sintomatología que acompaña a la deprivación estrogénica durante la menopausia.

Palabras clave: Glycine max. Soja. Isoflavonas. Fitoestrógenos. Sintomatología climatérica. Sofocos.

SUMMARY

A multicentre, open, prospective, observational and non-randomized trial took place in Spain with 190 patients with a soy preparation rich in phytoestrogens (PHYTO SOYA®). The main objective of the present study was to evaluate its efficacy in alleviating the

symptomatology derived from the estrogenic lack, mainly hot flushes number, but also other symptoms such as sleep disturbance, anxiety, libido loose, vaginal dryness and bone pain. Each patient received 35 mg isoflavones/day in two doses. After four months' treatment, a decrease in the hot flushes number with PHYTO SOYA was experienced by 80,82% women; only the 5,48% patients did not improve with the treatment. The medium diminution was 47,8%, which is equivalent to 4 hot flushes episodes, a statistically significant difference. No severe side-effects were reported and tolerance was excellent. From these results we conclude that PHYTO SOYA implies an important improvement of the symptomatology that accompanies the estrogenic lack during menopause.

Key words: Glycine max. Soy. Isoflavones. Climacteric symptomatology. Hot flushes.

INTRODUCCIÓN

La menopausia es un proceso natural en la vida de la mujer en el que la deprivación estrogénica, resultado del cese de la función ovárica, desempeña un papel fundamental (1). Los principales trastornos encontrados durante la menopausia son los sofocos nocturnos (75%) y diurnos (72%), pudiendo ser estos extremadamente invalidantes. Otros síntomas frecuentes son los trastornos neuropsíquicos (insomnio, ansiedad, depresión, astenia), disminución de la libido, dispareunia por sequedad vaginal, aumento de peso, dolores óseos, etc. Estos síntomas deben ser tenidos en consideración, ya que son responsables de una incomodidad personal, profesional, familiar y social. A más largo plazo, las complicaciones de la menopausia son, esencialmente, la aparición de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis, que

tienen gran impacto sanitario a nivel personal y social.

A través de varios estudios epidemiológicos se ha observado que en la mujer asiática la incidencia de trastornos asociados a la menopausia (sofocos, osteoporosis...) es menor que en la mujer occidental (5-20% frente al 64-80%) (2, 3). Se pensó que otros factores distintos a los meramente culturales, fundamentalmente los dietarios, vinculados a la ingesta de comidas ricas en soja, podían explicar esta diferencia. La soja es una legumbre con importantes propiedades alimenticias, siendo de gran calidad sus proteínas y sus lípidos. Pero lo más interesante son unas sustancias conocidas como isoflavonas, que pertenecen al grupo farmacológico de los fitoestrógenos.

Los fitoestrógenos constituyen un grupo de principios activos, de diversa estructura química, presentes en más de 300 especies vegetales (soja, té, cereales, legumbres). Las isoflavonas constituyen el grupo de fitoestrógenos más abundante y más importante desde el punto de vista cualitativo, ya que además de su actividad estrogénica débil han mostrado otras propiedades, como son su acción antioxidante, normalizadora del colesterol, antineoplásica, etc. (4-6). Las isoflavonas son fenoles heterocíclicos cuya configuración espacial permite su unión al receptor de estradiol, con una actividad estrogénica menor que éste. Esta es la razón por la que actúan como estrógenos débiles. Las isoflavonas más conocidas y estudiadas son genisteína, daidzeína y gliciteína. Las tres se encuentran en la soja.

El descubrimiento de la existencia de dos tipos de receptores estrogénicos, α y β , con una localización tejido-específica, permitió comprobar que la afinidad de los fitoestrógenos es mucho mayor hacia los receptores β (7-9): la afinidad de genisteína y daidzeína por el receptor α es de 1.000 a 10.000 veces menor que el estradiol, mientras su afinidad por el receptor β es sólo tres veces menor.

Esta diferencia de afinidad es trascendental, ya que podría explicar sus beneficios descritos por diversos autores a nivel del sistema nervioso central, vasos sanguíneos, hueso y tracto urogenital (9). Estos tejidos disponen de una abundante cantidad de receptores estrogénicos β , susceptibles de ser activados por los fitoestrógenos. Debido a su baja unión al receptor α , los fitoestrógenos no ejercen efectos estrogénicos sobre mama y tejido endometrial, que no disponen de receptores estrogénicos β (9).

Son ya varios los ensayos realizados en mujeres postmenopáusicas suplementando la dieta con fitoestrógenos (10) y que han mostrado una reducción

significativa en el número de sofocos, así como efectos estrogénicos moderados a nivel de la citología vaginal (11-13).

Estos resultados apuntan a un efecto positivo de los fitoestrógenos sobre la sintomatología climatérica, particularmente los sofocos. Este efecto se explica con la hipótesis de una acción agonista estrogénica a nivel del centro termorregulador en el hipotálamo.

Basándonos en los datos anteriores, se ha diseñado un ensayo piloto con el objetivo principal de investigar la eficacia y seguridad de un preparado a base de soja, rico en fitoestrógenos, en el alivio de la sintomatología climatérica en mujeres postmenopáusicas españolas.

OBJETIVOS

El principal objetivo de este estudio fue valorar la eficacia de las isoflavonas de la soja en la disminución de la sintomatología climatérica: sofocos, trastornos del sueño, ansiedad, ánimo depresivo, sequedad vaginal, pérdida de la libido y dolores óseos.

Como objetivo secundario se quería valorar la tolerancia al tratamiento. Para ello, se pretendía recoger los efectos secundarios citados por las pacientes y controlar la presión arterial.

Otro objetivo fue valorar la aceptación del tratamiento por parte de la paciente, midiendo la apreciación global del tratamiento realizada por parte de ésta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio multicéntrico, abierto, prospectivo y observacional, en 190 mujeres menopáusicas españolas, procedentes de nueve Comunidades Autónomas¹, a las que se les administró dos dosis diarias (una por la mañana y otra por la noche) de un

¹ Hospital Central de Asturias, Centro Universitario, Oviedo: Dr. P. Llana Coto; Hospital Clínico, Barcelona: Dr. C. Castelo-Branco i Flores; Dr. M. Duran i Jordá; Hospital de Getafe, Madrid: Dr. J. Haya Palazuelos; Hospital de Guadalajara, Guadalajara: Dr. M. J. Cancelo; Clínica Ginecológica, Lugo: Dr. F. Vázquez Fernández; Instituto Universitario Dexeus, Barcelona: Dr. M. Manubens; Hospital Universitario La Fe, Valencia: Dr. D. Juliá Molla; Hospital Miguel Servet, Zaragoza: Dr. A. Miñano Navarro; Hospital San Juan, Alicante: Dr. F. Quereda Seguí; Hospital Universitario, Salamanca: Dr. J. L. Lanchares Pérez; Hospital de Valdecilla, Santander: Dr. C. Ribes Rubira, Dr. C. Altare; Hospital Vall d'Hebron, Barcelona: Dr. A. Cabero Roura, Dr. F. Baró Marine; Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla: Dr. A. Albert Matea.

preparado comercial con una cantidad de 17,5 mg de isoflavonas por cápsula (PHYTO SOYA®), durante cuatro meses. Los criterios de inclusión fueron:

- Mujeres mayores de 45 años con amenorrea de más de 12 meses.
- Que hubieran presentado al menos seis sofocos moderados o severos al día durante los 15 días precedentes a la inclusión.

Los criterios de exclusión fueron:

- Hormonoterapia sustitutiva durante las seis semanas precedentes a la consulta de inclusión.
- Tratamientos para supresión de los sofocos y tratamientos con vitamina E durante las seis semanas precedentes a la consulta de inclusión.
- Tratamiento con raloxifeno.
- Antecedentes personales de cáncer de mama.
- Terapia con antibióticos durante las dos semanas precedentes al inicio del ensayo.

Durante la primera visita se determinaron el peso y la tensión arterial. Con el fin de comprobar la eficacia y tolerancia del tratamiento, se llevaron a cabo visitas de control, a los dos y cuatro meses. De esta manera, se realizaron tres visitas para cada paciente: T₀ (visita inicial), T₂ (visita de seguimiento, a los dos meses) y T₄ (visita final, a los cuatro meses). Durante dichos controles se recogieron, además de los datos referentes al peso y la tensión arterial, la valoración subjetiva del tratamiento por parte de la paciente y la aparición de posibles efectos secundarios.

Para analizar la eficacia se sometió a la paciente a un cuestionario que evaluaba varios síntomas del síndrome climatérico: número de sofocos, trastornos del sueño, ansiedad, ánimo depresivo, sequedad vaginal, pérdida de la libido y dolores óseos. Para ello se aplicó una escala con preguntas cerradas a las que se asignó una puntuación según la intensidad de los síntomas, de manera que cada síntoma apareciera clasificado en uno de los siguientes cinco estadios: Ausente, Apenas, Algo, Bastante, Mucho. La puntuación final alcanzada para cada uno de los parámetros se transformó en porcentaje, dando el valor de 0% al valor de 0 (Ausente) y 100% al máximo valor (Mucho), con el fin de facilitar las comparaciones posteriores.

Para el análisis estadístico de los datos se aplicó el paquete estadístico S-PLUS.

Para la valoración de los datos se empleó el test de rangos signados de Wilcoxon para datos apareados, que nos permitió comparar las variables de eficacia en la mejoría de los síntomas, entre las visitas: inicial

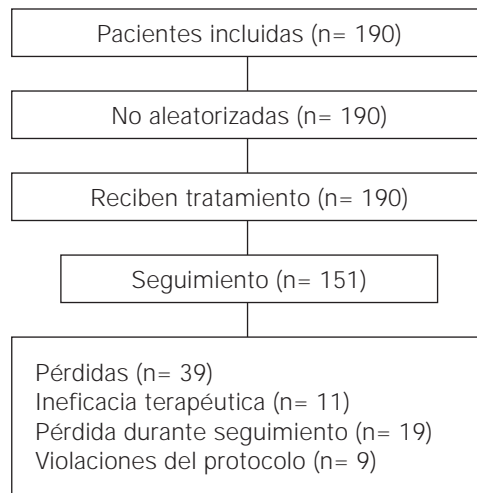


Fig. 1.—Diagrama de los principales puntos de desarrollo del ensayo.

y de seguimiento ($Z_{\text{inicial-seg}}$), seguimiento y final ($Z_{\text{seg-final}}$) y finalmente entre las visitas inicial y final ($Z_{\text{inicial-final}}$). Se consideró un intervalo de confianza al 95%, para las combinaciones lineales que se especifican, utilizando el método de Tukey.

La tensión arterial se comparó mediante el test de la «t» de Student.

El análisis estadístico se realizó para la población total y para las distintas comunidades autónomas por separado, con el fin de analizar las posibles diferencias estadísticas entre estas poblaciones.

RESULTADOS

Durante enero y abril del 2000 se reclutaron las 190 pacientes. Los parámetros de las pacientes reclutadas eran homogéneos en cuanto a edad, peso, altura y sintomatología climatérica.

Mientras que para el análisis de eficacia se tuvieron en cuenta solamente aquellas pacientes de las que se disponía de los datos completos de todas las visitas, que en total fueron 151, el número de pacientes consideradas para el análisis de tolerancia es de 190 (pacientes que recibieron alguna dosis de tratamiento).

El número de pérdidas, entendiéndose por ello aquellas pacientes que no completaron correctamente el estudio, fue de 39 (20,5%): 11 (5,8%) de ellas por ineficacia terapéutica o efectos secundarios, 19 (10%) pérdidas durante el seguimiento y 9 (4,7%) violaciones del protocolo (Fig. 1).

TABLA I

COMPARTICIÓN DE LAS VARIABLES DE LA SINTOMATOLOGÍA CLIMATÉRICA, MEDIDAS EN LAS VISITAS BASAL, DE SEGUIMIENTO Y FINAL

Variable	Media* T_0	Media* T_2	Media* T_4
Sofocos	82,73	46,40	36,33
Trastornos del sueño	61,46	44,72	32,66
Nerviosismo	59,53	40,99	33,00
Animo depresivo	49,86	36,80	28,83
Sequedad vaginal	52,48	41,30	31,83
Pérdida de interés sexual	57,77	51,26	43,17
Dolor de huesos y articulaciones	54,42	44,25	36,17

* Expresado en porcentaje.

Todos los parámetros analizados, al someterlos al test de Wilcoxon para datos apareados, y comparar la evolución a los distintos tiempos (T_0 , T_2 y T_4), resultan significativos ($p < 0,003$).

Eficacia del tratamiento

La valoración global de la eficacia terapéutica, considerando todos los síntomas, se manifestó estadísticamente significativa ($p < 0,003$) para el preparado objeto del estudio, a la dosis de 17,5 mg de isoflavonas de soja, dos veces al día. La tabla I recoge los valores de los distintos parámetros analizados a lo largo del ensayo.

El número de mujeres respondedoras fue de 118 (80,82%), lo que representa un valor estadísticamente significativo ($p = 0,000$). Sólo ocho mujeres (5,48%) no respondieron al tratamiento con PHYTO SOYA® ($p = 0,000$) (tabla III).

La disminución de los sofocos fue del 47,8%, equivalente a cuatro episodios de sofocos. Esta disminución es estadísticamente significativa ($p < 0,003$). La tabla II muestra la comparación estadística de las variables de valoración de eficacia entre las visitas ini-

TABLA III

CLASIFICACIÓN DE LAS RESPUESTAS DE LAS PACIENTES AL TRATAMIENTO (N= 146, PACIENTES DE LAS QUE SE DISPONE DE DATOS COMPLETOS)

Categoría	Frecuencia	Porcentaje
1	8	5,48
2	13	8,9
3	104	71,23
4	20	13,7
5	1	0,68

1. Pacientes que no respondieron al tratamiento. 2. Pacientes que no notaron mejoría en los dos primeros meses, pero sí en los dos últimos. 3. Pacientes que mejoraron durante los dos primeros meses y luego siguieron mejorando o se mantuvieron. 4. Pacientes que mejoraron en los dos primeros meses y empeoraron después. De ellas, sólo tres estaban peor que al principio. El resto, 17, finalizaron con menor número de sofocos que en el momento de la inclusión. 5. Paciente que empeora en los primeros dos meses y luego mejora.

cial y de seguimiento, seguimiento y final, e inicial y final.

De las 151 mujeres consideradas para el análisis de eficacia, 94 (62,3%) experimentaron una disminución de, al menos, el 50% en el número de sofocos. La disminución del número de sofocos es más notable durante los dos primeros meses de tratamiento, reduciéndose hasta prácticamente la mitad del valor inicial. Posteriormente, esta disminución es más suave (Fig. 2).

El resto de los parámetros estudiados, alteraciones del sueño, ansiedad, ánimo depresivo, pérdida de la libido y dolor de huesos, también mejoraron de forma estadísticamente significativa ($p < 0,003$) (tabla I). En las figuras 4 a 7 se puede apreciar la disminución progresiva de los síntomas evaluados.

El análisis estadístico entre Comunidades Autónomas mostró que no existían diferencias estadística-

TABLA II

COMPARACIÓN ESTADÍSTICA DE LAS VARIABLES DE VALORACIÓN DE EFICACIA ENTRE LAS VISITAS: INICIAL Y SEGUIMIENTO, SEGUIMIENTO Y FINAL E INICIAL Y FINAL

Variable	$X_{inicial-seg}$	$Z_{inicial-seg}$	$X_{seg-final}$	$Z_{seg-final}$	$X_{inicial-final}$	$Z_{inicial-final}$
Sofocos	38,52	10,30	9,25	4,47	47,77	10,17
Trastornos del sueño	15,58	7,03	12,50	5,32	28,08	8,52
Nerviosismo	18,66	7,71	7,70	3,55	26,37	8,30
Ánimo depresivo	14,55	7,29	7,53	4,65	22,09	7,87
Sequedad vaginal	12,16	6,37	9,42	5,36	21,57	7,73
Pérdida de interés sexual	7,76	4,30	8,62	4,09	16,27	6,45
Dolor de huesos y articulaciones	12,16	5,76	7,88	4,94	20,03	7,25

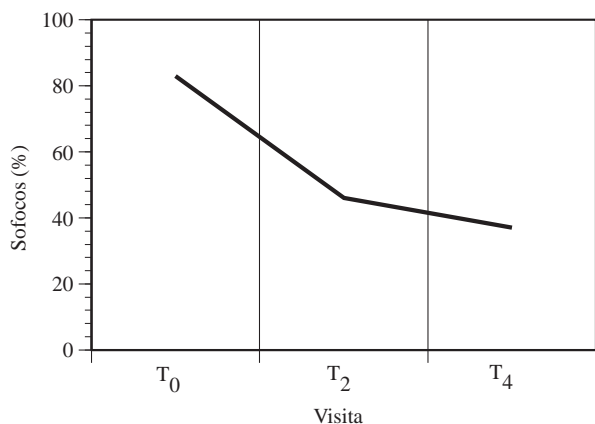


Fig. 2.—Evolución de la disminución de sofocos. El porcentaje de sofocos es el parámetro que más significativamente disminuye a lo largo del estudio ($n=146$, $p < 0,003$ al aplicar el test de rangos signados de Wilcoxon para datos apareados). La disminución de los sofocos es mucho más notable desde la visita basal a la primera visita, llegando a reducirse el número de sofocos a la mitad.

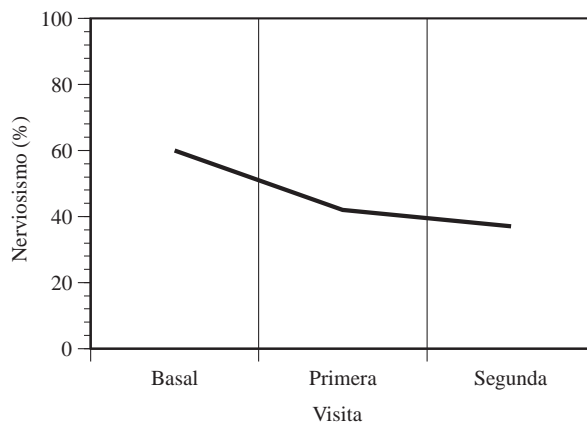


Fig. 4.—Evolución del nerviosismo. Tal y como vemos en la gráfica superior, el nerviosismo disminuye de forma significativa a lo largo de todo el tratamiento ($n=146$, $p < 0,003$ al aplicar el test de rangos signados de Wilcoxon para datos apareados), siendo esta disminución más notable entre la visita basal y la visita de seguimiento.

mente significativas entre ninguno de los parámetros de eficacia analizados ($p > 0,05$).

Tolerancia del tratamiento

Presión arterial

La comparación estadística de las presiones sistólica y diastólica se realizó entre las visitas inicial y de se-

guimiento ($Z_{\text{inicial-seguimiento}}$), seguimiento y final ($Z_{\text{seguimiento-final}}$) e inicial y final ($Z_{\text{inicial-final}}$). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre algunas comparaciones: inicial y seguimiento para la presión arterial sistólica, la cual disminuye ($p=0,0006$), y entre las visitas inicial y final para ambas determinaciones, que también disminuyen ($p=0,0000$). No hay diferencias estadísticamente significativas entre las visitas de seguimiento y final para ninguna de las variables consideradas.

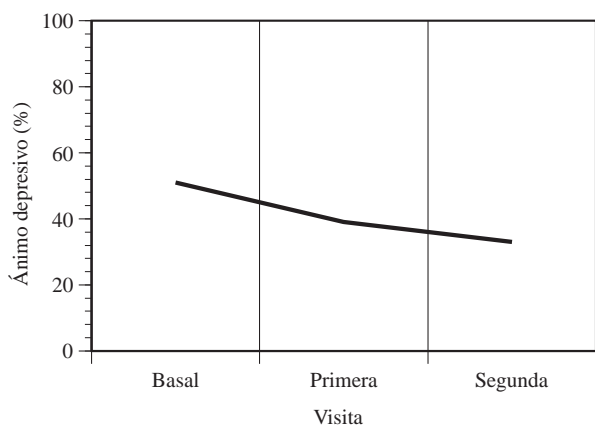


Fig. 3.—Evolución del ánimo depresivo. Tal y como queda reflejado en la gráfica superior, el ánimo depresivo disminuye de forma significativa a lo largo de todo el estudio ($n=146$, $p < 0,003$ al aplicar el test de rangos signados de Wilcoxon para datos apareados).

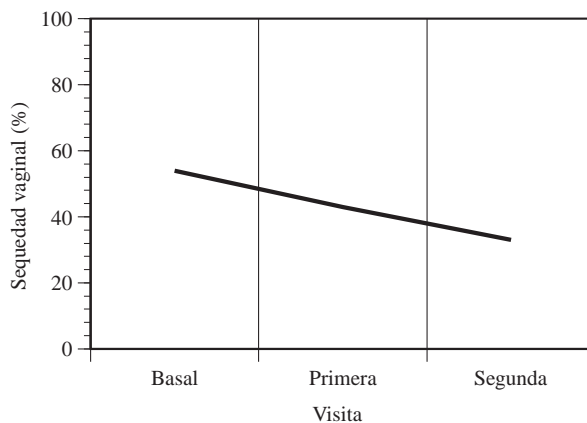


Fig. 5.—Evolución de la sequedad vaginal. Como se observa en la gráfica superior, a lo largo del estudio se produce una disminución significativa de la sequedad vaginal ($n=146$, $p < 0,003$ al aplicar el test de rangos signados de Wilcoxon para datos apareados).

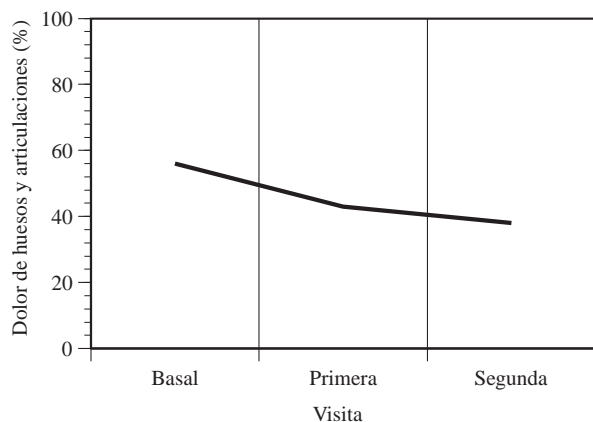


Fig. 6.—Evolución del dolor de huesos. La obtención de un efecto beneficioso de PHYTOSOYA a nivel óseo es un parámetro que no se puede evaluar a tan corto plazo, siendo necesarios estudios de mayor duración. Sin embargo, el dolor de huesos y articulaciones sufre una disminución significativa a lo largo del periodo de tratamiento del estudio ($n=146$, $p<0,003$ al aplicar el test de rangos signados de Wilcoxon para datos apareados).

Efectos secundarios

El número de pacientes que no completó el estudio es de 30 (16%); sólo dos de ellas abandonaron el estudio debido a efectos adversos (dolor precordial y metrorragia). El resto de las pacientes, 28, se perdieron durante el seguimiento. Un total de 13 de

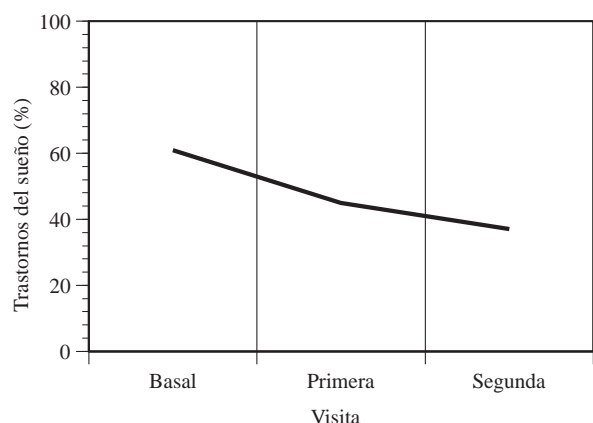


Fig. 7.—Evolución de los trastornos del sueño. Al igual que en el resto de los parámetros de eficacia evaluados en el estudio, se observa una disminución estadísticamente significativa de los trastornos del sueño durante todo el tratamiento con PHYTOSOYA ($n=146$, $p<0,003$ al aplicar el test de rangos signados de Wilcoxon para datos apareados).

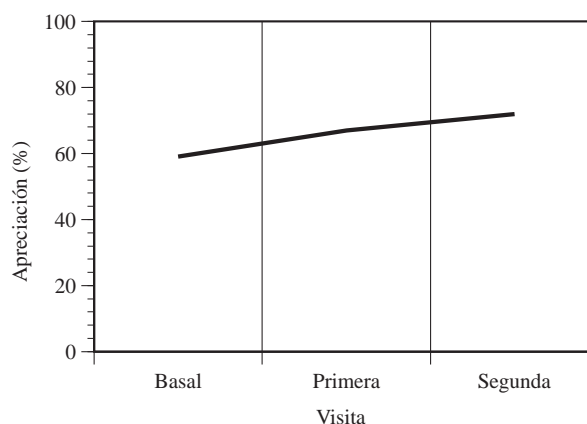


Fig. 8.—Apreciación del tratamiento por parte de la paciente. Se observa una valoración, por parte de la paciente, más elevada a medida que transcurre el tiempo de tratamiento. Asimismo, los grados de significación recogidos en la tabla indican que existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0000$) para todas las comparaciones entre visitas.

ellas deberían haber acudido a la visita final durante julio o agosto, de manera que su pérdida podría justificarse por la coincidencia con el período de vacaciones estivales, que implica el desplazamiento del lugar de residencia habitual.

De acuerdo con el criterio de los investigadores, existen tres efectos adversos que se podrían relacionar con el tratamiento: trastornos gástricos y dos mujeres que comentan molestias a nivel de mama.

Apreciación del tratamiento por la paciente

La apreciación del tratamiento por parte de la paciente (Fig. 8) permite conocer el grado de satisfacción con respecto al producto ensayado. Los valores de Z (test de Wilcoxon para datos pareados) son negativos, lo que indica una valoración más favorable a lo largo del tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa entre visitas ($p=0,0000$).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El diseño del presente ensayo, así como la posología y dosis ensayadas (17,5 mg de isoflavonas, dos veces al día), se basa en los datos de estudios previos recogidos en diversas publicaciones científicas (10-13). El aporte cotidiano de isoflavonas de las poblaciones orientales se encuentra comprendido entre

50 y 76 mg (2, 11-13, 14-18). Asimismo, la posología fraccionada se basa en los estudios de farmacocinética existentes (19) que determinan la semivida plasmática de genisteína y daidzeína en seis horas, aproximadamente. Dado que la intención de un tratamiento a largo plazo es la de mantener una concentración plasmática en fitoestrógenos relativamente estable y próxima a $C_{\text{máx}}$ para obtener una eficacia óptima, se justifica la administración de dos dosis de isoflavonas al día.

La duración del estudio no sólo se basa en las publicaciones científicas, sino también en la Directiva de la Emea (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) que establece un período mínimo de tres meses para valorar los efectos de un determinado tratamiento sobre los síntomas de la menopausia.

Aunque este estudio es un ensayo piloto, la reducción encontrada en la frecuencia de los sofocos (47,8%) es superior a la observada con placebo en otros ensayos (11, 12, 20-22) (20-30% en los grupos placebo frente al 40-45% en los grupos tratados). Esta diferencia sugiere que la mejoría observada en el ensayo no es debida a un efecto placebo.

La mayoría de las pacientes (80,81%) experimenta una mejora en el número de episodios de sofocos, de forma estadísticamente significativa ($p=0,000$). Sólo ocho mujeres (5,48% del total) no respondieron al tratamiento con PHYTO SOYAS® ($p=0,0000$).

El análisis de los datos individuales muestra que no todas las pacientes experimentaron alguna mejoría durante los dos primeros meses y sí lo hicieron a partir de este momento (8,9%). Este hecho hace pensar que la respuesta individual al tratamiento puede variar no sólo en su intensidad, sino también en el tiempo de respuesta.

Asimismo, hay 20 pacientes que mejoraron durante los dos primeros meses y luego, empeoraron; de ellas, 17 finalizaron el estudio con menor número de sofocos que en el momento de la inclusión, lo que, en conjunto, supone una mejoría de la sintomatología.

Algunos autores consideran que la mejora de los demás parámetros estudiados, trastornos del sueño, nerviosismo, ánimo depresivo y pérdida de interés sexual, podría ser consecuente a la disminución del número de sofocos observada: la ausencia de sofocos nocturnos permite dormir mejor, lo que repercute en mejor ánimo, menos nerviosismo, etc. (efecto dominó positivo).

En cuanto a la sequedad vaginal, aunque no supone una mejora clínicamente relevante, la diferencia estadística encontrada ($p<0,005$) hace pensar que se-

ría necesario comprobar, con estudios a más largo plazo y datos objetivos, como la citología cérvico-vaginal, la posible acción del producto a este nivel.

Todo ello supone una mejora importante de la sintomatología que acompaña a la deprivación estrogénica durante el período de la menopausia, tal y como queda reflejado en la apreciación global del tratamiento que realizan las pacientes.

Las mujeres incluidas en el estudio no presentaban hipertensión arterial severa, ya fuera de forma natural o por estar en tratamiento con antihipertensivos. Los valores de presión arterial en la visita inicial oscilaban entre 100 y 180 mm Hg (sistólica) y entre 60 y 115 mm Hg (diastólica). Las diferencias observadas en los valores de presión arterial no suponen relevancia clínica, ya que representan una variación cuantitativa de decimales en ambas presiones (sistólica y diastólica). Pero la reducción, sin ser importante cuantitativamente, sí que es clara. Posiblemente mereciera la pena investigar el efecto de las isoflavonas en las mujeres con hipertensión arterial no tratada.

Los efectos adversos relacionados con el tratamiento son: un caso de molestias gástricas, en una paciente que recibía medicación concomitante con Orfidal y dos casos de molestias a nivel de mama; de estas dos pacientes, en el momento de iniciar el estudio, una de ellas se encontraba bajo seguimiento médico por presentar microcalcificaciones en mama. Por tanto, creemos que estos efectos no pueden relacionarse directamente con el tratamiento con las isoflavonas de la soja.

A la dosis ensayada de 35 mg de isoflavonas diarias, con una posología de 17,5 mg/2 veces al día, el preparado comercial PHYTO SOYA® muestra una significativa eficacia clínica lo que, junto a la buena tolerancia observada (buena relación beneficio/riesgo), lo convierte en una alternativa a considerar al tratamiento de los sofocos que aparecen durante la menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro Mol MC, Beltrán Montalbán E. Soja: ¿del alimento al medicamento? *Pharmaceutical Care* 2000;3:116-8.
2. Mc Kinlay SM, Jeffreys M. The menopausal Syndrome. *Br J Med Soc Med* 1974;28:108-15.
3. Lock M. Contested meanings of the menopause. *Lancet* 1991;337:1270-3.
4. Barnes S. Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. *J Nutr* 1995;125:777s-83s.

5. Raines EW, Ross R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. *J Nutr* 1995;125:624s-30s.
6. Wilcox JN, Blumenthal BF. Thrombotics mechanism in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. *J Nutr* 1995;125:631s-8s.
7. Kuiper GG. J. M, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van der Saag PT, Van der Burg B, Gustafsson J. Interaction of estrogenic chemicals and Phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* 1998;139:4252-63.
8. Petersen DN, Tkalcevic GT, Koza-Taylor PH, Turi TG, Brown TA. Identification of estrogen receptor beta 2, a functional variant of estrogen receptor beta expressed in normal rat tissues. *Endocrinology* 1998;337:1082-92.
9. Cassidy A. Potential tissue selectivity of dietary phytoestrogens and estrogens. *Current Opinion in Lipidology* 1999;10:47-52.
10. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3479-84.
11. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation Ceceases post-menopausal hot flushes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21:189-95.
12. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998;1:6-11.
13. Brezinski A, Adlercreutz H, Shaout R. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4:89-94.
14. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904.
15. Mackey R, Eden JA. Phytoestrogens and the menopause. *Climateric* 1998;1:302-8.
16. Lock M. Menopause: lessons from anthropology. *Psychosom Med* 1998;60:410-9.
17. Eden JA, Knight DC, Mackey R. Hormonal effects of isoflavones. Presented at the 8th International Congress on the Menopause, Sydney, November 1996; Section D: Abstr 320.
18. Kurzer MS, Xu X. Dietary Phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353-81.
19. Watanabe S, Yamaguchi M, Sobue T, Takahashi T, Miura T, Arai Y, Mazur W, Wahala K, Adlercreutz H. Pharmacokinetics of Soybean Isoflavones in Plasma, Urine and Feces of Men after Ingestion of 60 g Baked Soybean Powder (Kinako). *J Nutr* 1998;128:1710-5.
20. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flushes. *N Engl J Med* 1994;331:347-52.
21. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating Tamoxifen-induced hot flushes. *J Clin Oncol* 1994;12:155-8.
22. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flushes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998;16:495-500.

Correspondencia:

J. Haya
 Servicio de Ginecología y Obstetricia
 Hospital Universitario de Getafe
 Madrid