

rdf

Revista de Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



SUMARIO

-
- 99 Editorial
-
- 101-113 El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias
Estanislao Beltrán Montalbán, M^º Concepción Navarro Moll
-
- 115-124 Actividad de un extracto de equinácea purpúrea frente a los virus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7
Stephan Pleschka, Michael Stein, Roland Schoop, James B Hudson
-
- 127-131 A raiz de pelargónio
António Proença da Cunha, Odete Rodrigues Roque
-
- 133-145 Aspectos botánicos y farmacológicos del género *Sideritis*
Elena González Burgos, M^º Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Olga M. Palomino Ruiz-Poveda, M^º Emilia Carretero Accame
-
- 147-155 Diterpenos en inflamación: las Labiadas como paradigma
Marta Marín, Mireia Tomàs, Salvador Máñez
-
- 157-164 Grupo de medicina tradicional totonaca *Tuwan*. Su aporte a la atención de la salud en el municipio de Zozocolco de Hidalgo, Veracruz (México)
Cecilia Lorméndez López, Silvia del Amo Rodríguez
-
- 165-171 Hemeroteca
Ester Risco Rodríguez
-
- 173-174 Biblioteca
-
- 175-177 Reseña de congresos
-
- 178-179 Congresos, reuniones, actividades
-
- 181 Sociedad Española de Fitoterapia
-
- 182 Asociación Mexicana de Fitoterapia
-
- 183 Sociedad Chilena de Fitoterapia
-
- 184 Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
-
- 185 Associação Brasileira de Fitoterapia
-
- 187 Instrucciones para los autores

Director editorial

Bernat Vanaclocha Vanaclocha

Editor científico

Salvador Cañigüeral Folcará

Consejo de redacción

Luis I. Bachiller Rodríguez
Sociedad Asturiana de Fitoterapia · Oviedo

Arnaldo L. Bandoni
Universidad de Buenos Aires · Argentina

Salvador Cañigüeral Folcará
Universidad de Barcelona

José Luis Fresquet Febrer
Universidad de Valencia

Juan I. Güenechea Salazar
Farmacéutico Comunitario · Bilbao

Mahabir P. Gupta
Universidad de Panamá

Antonio J. Lapa
Universidad Federal de Sao Paulo · Brasil

Ana Paula Martins
Universidade de Coimbra · SPFitó · Portugal

Miguel Morales Segura
Universidad de Chile · Sochifito · Chile

M^a Concepción Navarro Moll
Universidad de Granada

Ester Risco Rodríguez
Universidad de Barcelona

Erika Rivera Arce
Asociación Mexicana de Fitoterapia · México

Diego Rivera Núñez
Universidad de Murcia

Ligia Salgueiro
Universidade de Coimbra · SPFitó · Portugal

Antonio Carlos Siani
Fundação Oswaldo Cruz · ABRAFITO · Brasil

Bernat Vanaclocha Vanaclocha
Médico Fitoterapeuta · Carlet (Valencia)

Roser Vila Casanovas
Universidad de Barcelona

Francisco Zaragoza García
Universidad de Alcalá de Henares

Secretaría editorial, administración, publicidad

CITA Publicaciones y Documentación, S.L.

Na Jordana, 11

46240 Carlet (Valencia) · España

Tel.: 96 299 32 39

cita@fitoterapia.net · www.fitoterapia.net

www.medicina-naturista.net · www.homeopatía.net

Suscripciones

EDICIONES ROL

C/ Sepúlveda, 45-47, Esc. B, Entlo. 2^º

08015 Barcelona

Tel. 93 200 80 33 · Fax 93 200 27 62

rol@e-rol.es · www.e-rol.es

Diseño, maquetación e impresión

■ www.denou.com

Depósito legal V-490-2000 · ISSN 1576-0952

La Revista de Fitoterapia está indexada en el IME (Índice Médico Español), en Latindex, en la Base de Datos ICYT de Ciencia y Tecnología, en la Base de Datos IBECs (Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud), Ulrich's Periodicals Directory y EMBASE (Excerpta Medica Database).

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de esta publicación sin permiso de la editorial.

Los autores son los responsables de las opiniones vertidas en sus artículos.

La publicación de mensajes publicitarios no presuponé la conformidad de la editora con las informaciones ofrecidas, ni una recomendación de su uso frente a otros productos.

www.fitoterapia.net/revista/revista.php

99 Editorial

- 101-113 El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias
O uso de isoflavonas para alívio dos sintomas vegetativos da menopausa: uma revisão das evidências
The use of isoflavones for relief of the vegetative symptoms of menopause: a review of the evidence
Estanislao Beltrán Montalbán, M^a Concepción Navarro Moll
- 115-124 Actividad de un extracto de equinácea purpúrea frente a los virus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7
Actividade de um extracto de equinácea purpurea contra os vírus da gripe H1N1, H5N1 e H7N7
Activity of an extract of purple cornflower against the influenza virus H1N1, H5N1 and H7N7
Stephan Pleschka, Michael Stein, Roland Schoop, James B Hudson
- 127-131 A raíz de pelargónio
La raíz de pelargonio
The pelargonium root
António Proença da Cunha, Odete Rodrigues Roque
- 133-145 Aspectos botánicos y farmacológicos del género *Sideritis*
Aspectos botânicos e farmacológicos do gênero *Sideritis*
The genus *Sideritis*: botanical and pharmacological aspects
Elena González Burgos, M^a Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Olga M. Palomino Ruiz-Poveda, M^a Emilia Carretero Accame
- 147-155 Diterpenos en inflamación: las Labiadas como paradigma
Diterpenos em inflamação: as Labiadas como paradigma
Diterpenes in inflammation: Labiatae as paradigm
Marta Marín, Mireia Tomàs, Salvador Mañé
- 157-164 Grupo de medicina tradicional totonaca *Tuwan*. Su aporte a la atención de la salud en el municipio de Zozocolco de Hidalgo, Veracruz (México)
Grupo de medicina tradicional Totonaca *Tuwan*. Sua contribuição para a saúde no município de Zozocolco Hidalgo, Veracruz (México)
Group of Totonacan traditional medicine *Tuwan*. Its contribution to health care in the municipality of Zozocolco Hidalgo, Veracruz (Mexico)
Cecilia Lorméndez López, Silvia del Amo Rodríguez
- 165-171 Hemeroteca
Ester Risco Rodríguez
- 173-174 Biblioteca
- 175-177 Reseña de congresos
- 178-179 Congresos, reuniones, actividades
- 181 Sociedad Española de Fitoterapia
- 182 Asociación Mexicana de Fitoterapia
- 183 Sociedad Chilena de Fitoterapia
- 184 Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
- 185 Associação Brasileira de Fitoterapia
- 187 Instrucciones para los autores



FIGURA 1. Semilla de soja. Foto: B. Vanaclocha.

El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias

Estanislao Beltrán Montalbán ^{a,*}
M^a Concepción Navarro Moll ^b

^a Departamento de Ginecología y Obstetricia.
Facultad de Medicina
Universidad de Granada
Avda. de Madrid s/n
18017- Granada
ebeltran@ugr.es

^b Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia
Universidad de Granada
Campus de Cartuja
18071 Granada

* Autor para la correspondencia

Resumen

Objetivo: realizar una revisión crítica de las evidencias disponibles acerca del uso de las isoflavonas en el tratamiento de la sintomatología vegetativa de la menopausia y analizar los factores que podrían explicar las diferencias observadas, intentando establecer qué variables pueden influir sobre la efectividad de las isoflavonas.

Material y métodos: revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados de diseño doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, acerca del uso de las isoflavonas en el síndrome climatérico.

Resultados: se identificaron 27 ensayos que cumplieran los criterios de selección establecidos.

Conclusiones: la comparación entre los estudios es dificultosa por muy diversos motivos, pero en general las isoflavonas de soja muestran efectos positivos sobre la sintomatología vegetativa de la menopausia, sobre todo en aquellas pacientes con mayores síntomas, y, de manera muy evidente, cuando se usan preparados con al menos 15 mg/día de genisteína.

Palabras clave

Isoflavonas, genisteína, menopausia, sofocos, sintomatología vegetativa.

O uso de isoflavonas para alívio dos sintomas vegetativos da menopausa: uma revisão das evidências

Resumo

Objetivo: realizar uma revisão crítica das evidências disponíveis sobre o uso das isoflavonas no tratamento da sintomatologia vegetativa da menopausa e analisar os fatores que podem explicar as diferenças observadas, tentando estabelecer as variáveis que podem influenciar a eficácia das isoflavonas.

Métodos: revisão sistemática dos ensaios clínicos publicados com desenho de dupla-ocultação, randomizados e controlados por placebo, sobre o uso das isoflavonas na síndrome do climatério. Resultados: Foram identificados 27 estudos que preencheram os critérios de seleção estabelecidos.

Conclusões: A comparação entre os estudos é difícil por muitas razões mas, em geral, as isoflavonas de soja mostram efeitos positivos sobre a sintomatologia vegetativa da menopausa, especialmente nas pacientes com sintomas mais marcados, e, de forma mais evidente quando se usam preparações que levem à ingestão de, pelo menos, 15 mg/dia de genisteína.

Palavras-chave

Isoflavonas, genisteína, menopausa, afrontamentos, sintomas vegetativos.

Introducción

Los bochornos son el síntoma más frecuente relacionado con la menopausia, siendo referidos en nuestro medio por cerca del 70% de las pacientes ⁽¹⁾.

El tratamiento hormonal de sustitución estrogénica (THS) es la terapia más común para los síntomas menopáusicos, con una eficacia media de un 70-80% en cuanto a la reducción de los bochornos en relación con placebo ^(2,3). Sin embargo, se ha constatado un aumento del riesgo de cáncer de mama y de eventos tromboembólicos en las usuarias del mismo ^(4,5), así como una serie de efectos secundarios como tensión mamaria o sangrados, lo que ha inducido a muchas mujeres a abandonar el THS y al mismo tiempo ha despertado el interés por las alternativas terapéuticas tanto por parte del personal sanitario como de las propias pacientes.

The use of isoflavones for relief of the vegetative symptoms of menopause: a review of the evidence

Abstract

Objective: to perform a critical review on available evidences about the use of isoflavones for the treatment of vegetative menopausal symptomatology, and to analyze the factors that could explain the observed differences, trying to establish what variables can influence the effectivity of isoflavones.

Material and methods: systematic review of published clinical trials of double-blind design, randomised and placebo-controlled, about the use of isoflavones in the climacteric syndrome.

Results: 27 clinical trials were identified that accomplished the established selection criteria.

Conclusions: comparison between studies is difficult by different reasons, but in general, soy isoflavones show positive effects on the menopausal vegetative symptomatology, mainly on patients more symptomatic, and, in a very clear manner, when preparations containing 15 mg/day of genistein or more are used.

Key words

Isoflavones, genistein, menopause, hot flushes, vegetative symptoms.

Los fitoestrógenos son una serie de compuestos vegetales con propiedades estrogénicas, y dentro de este grupo, las isoflavonas son una de sus principales clases. Las principales isoflavonas son la genisteína y la daidzeína, presentes sobre todo en la soja, y la formononetina y biochanina A, predominantes en el trébol rojo. En su forma natural se encuentran preferentemente como heterósidos inactivos, que por la acción de la microflora intestinal son transformados en las correspondientes agliconas, activas biológicamente.

El mecanismo hipotético por el cual las isoflavonas podrían mejorar los síntomas vasomotores radicaría en su capacidad, experimentalmente observada, de reducir la temperatura corporal central ⁽⁶⁾, mediada, al menos en parte, por su capacidad de actuación sobre los receptores estrogénicos cerebrales.

Los ensayos clínicos realizados hasta la fecha acerca de la eficacia de las isoflavonas para el tratamiento de los sínto-

mas menopáusicas han mostrado resultados divergentes. El objeto del presente estudio ha sido la realización de una revisión sistemática de los estudios publicados acerca de este tema hasta el momento, así como el análisis de los factores que podrían explicar las diferencias observadas, intentando establecer qué variables pueden influir de manera más o menos relevante sobre los efectos de las isoflavonas en los síntomas vegetativos.

Métodos y criterios de selección de los estudios

Se realizó una búsqueda en la base Medline de ensayos clínicos controlados publicados durante el periodo de enero de 1995 a enero de 2009, que evaluaran el efecto de las isoflavonas en mujeres con síndrome climatérico. Adicionalmente se incluyó un estudio aceptado para publicación, pero aún en prensa en el momento de redactar el presente manuscrito. Se incluyeron aquellos estudios publicados de manera completa y no los que lo han sido sólo en forma de resumen.

Para ser incluidos en esta revisión, los estudios habían de ser ensayos clínicos aleatorizados que comparasen el tratamiento con isoflavonas solas (como monoterapia, no en forma de asociaciones con otros productos) frente a un placebo no estrogénico, que fueran de una calidad media-alta evaluada mediante la escala de Jadad⁽⁷⁾, de diseño paralelo o cruzado, doble ciego, que realizasen un recuento o valoración específica de los bochornos, y que aportasen los datos obtenidos junto con el estudio de la significación estadística de los mismos. Por otra parte, el estudio debía establecer claramente la cantidad de isoflavonas administrada, y debía estar realizado sobre pacientes en menopausia establecida o perimenopáusicas con al menos 6 meses de amenorrea y FSH elevada, descartando así los estudios realizados sobre pacientes en fases precoces de la transición menopáusica, con niveles estrogénicos todavía fluctuantes, que podrían oscurecer los efectos del tratamiento. En grupo aparte se seleccionaron un pequeño número de estudios realizados sobre pacientes con cáncer de mama, con o sin tratamiento concomitante con tamoxifeno, e independientemente de su estado menopáusico o no, pero sintomáticas.

Resultados

De entre los 39 ensayos identificados en nuestra búsqueda, en los que se intentaba establecer la utilidad de las isoflavonas en el tratamiento de los sofocos de la menopausia, un total de 12 fueron excluidos por no cumplir con alguno

de los criterios de inclusión previamente establecidos⁽⁸⁻¹⁹⁾, y otros 27 cumplieron con los criterios de selección expuestos⁽²⁰⁻⁴⁶⁾. De estos, siete usaron suplementos dietéticos de soja, ocho utilizaron extractos de soja, tres emplearon genisteína purificada, y cinco usaron extractos de trébol rojo. Los restantes 4 ensayos, realizados sobre pacientes con cáncer de mama, se incluyeron como grupo especial.

Suplementos dietéticos a base de soja

Siete ensayos⁽²⁰⁻²⁶⁾ utilizaron suplementos dietéticos de soja comparándolos con placebo (TABLA 1.1): de ellos, cuatro estudios, sobre un total de 102 mujeres tratadas con derivados de soja, mostraron una reducción sintomática no diferente a la encontrada con el placebo. En sentido contrario, otros dos ensayos sí encontraron un efecto significativo de los suplementos dietéticos a base de soja (106 pacientes) con respecto al placebo.

De entre los estudios con resultados negativos, cabría comentar el de Kotsopoulos *et al.*⁽²¹⁾, que incluye pacientes asintomáticas (20%) o con muy pocos síntomas, lo que podría justificar la ausencia de efectos a pesar de la elevada dosis de isoflavonas totales administrada (118 mg/día). Otros dos ensayos⁽²²⁻²³⁾ están realizados sobre un número de pacientes muy reducido y con una tasa de abandonos elevada (sólo terminaron el tratamiento 16 pacientes entre los dos estudios), lo que lógicamente limita de manera notable la validez de los resultados obtenidos. El ensayo restante⁽²⁴⁾ es de buena calidad, pero adolece también de un más bien corto número de pacientes en el grupo de tratamiento con isoflavonas (33 casos).

Extractos de soja con isoflavonas

Hemos identificado un total de 8 ensayos clínicos realizados con extractos de soja ricos en isoflavonas (TABLA 1.2)⁽²⁷⁻³⁴⁾: tres de ellos, realizados sobre un total de 82 menopáusicas tratadas, no encontraron diferencias en relación al placebo (85 pacientes en total), mientras que otros cinco ensayos, con un total de 291 menopáusicas tratadas, encontraron mejorías significativas al compararlas con las pacientes sometidas a placebo.

En cuanto a los ensayos con resultados negativos, el de Penotti *et al.*⁽³⁰⁾ encontró en su material un muy elevado efecto placebo (53,49%), lo que podría justificar seguramente la ausencia de significación. Por lo que respecta al ensayo de Duffy *et al.*⁽³¹⁾, se realizó sobre un corto número de pacientes (18 en el grupo de isoflavonas y 15 en el de placebo), escasamente sintomáticas, y en un estudio que tenía como objetivo primario la comprobación del efecto de

las isoflavonas de soja sobre la función cognitiva, siendo la sintomatología menopáusica simplemente un objetivo secundario

Preparados a base de isoflavonas aisladas (genisteína)

Los 3 ensayos publicados (TABLA 1.3) utilizando genisteína pura ⁽³⁵⁻³⁷⁾, realizados sobre 255 menopáusicas, han mostrado efectos positivos del tratamiento, al comparar con el placebo (252 pacientes en total), no existiendo hasta la fecha ninguna publicación en sentido contrario.

Ensayos con extractos de trébol rojo

De entre los 5 ensayos que evalúan la posible utilidad clínica de los extractos de trébol rojo (FIGURA 2) para el tratamiento de los síntomas vegetativos de la menopausia (TABLA 1.4) ⁽³⁸⁻⁴²⁾, dos estudios sobre un total de 76 pacientes sometidas a tratamiento no encuentran efectos relevantes respecto a las mujeres del grupo control, en tanto que otros tres ensayos realizados sobre un total de 91 menopáusicas, encontraron un alivio sintomático significativo al compararlas con las pacientes tratadas con placebo.

Entre los ensayos con resultados negativos, Baber *et al.* ⁽³⁸⁾ comparan dos grupos de pacientes sometidas a tratamiento con 40 mg/día de isoflavonas de trébol rojo o placebo, encontrando mejoría en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. Cabe llamar la atención acerca de que hubo algunas pacientes que, aún estando en el grupo placebo, presentaron mayor excreción de isoflavonas al final del ensayo que a su entrada en el mismo, con lo que los resultados deben ser interpretados con precaución, en tanto que algunas de estas mujeres pudieron estar ingiriendo fitoestrógenos con la dieta inadvertidamente. Por su parte, el ensayo de Knight *et al.* ⁽³⁹⁾ está realizado sobre un escaso número de pacientes (13 en el grupo de 160 mg y 12 en el de 40 mg de isoflavonas), lo que podría reducir la validez de los hallazgos.

Ensayos sobre pacientes con cáncer de mama

Las pacientes con cáncer de mama constituyen un grupo especial: frecuentemente la menopausia se adelanta por la quimioterapia, y además en muchos casos las enfermas son sometidas a tratamientos complementarios con tamoxifeno, que como efecto secundario aumenta los síntomas vegetativos. Hay cuatro ensayos publicados que exploran el posible papel beneficioso de las isoflavonas en estos casos (TABLA 1.5) ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾, sin que se haya apreciado un efecto de las isoflavonas superior al placebo: tres de ellos incluyen un porcentaje más o menos significativo de



FIGURA 2. Trébol rojo. Foto: Bernat Vanaclocha.

pacientes en tratamiento con tamoxifeno (entre el 34 y el 78%); el ensayo restante ⁽⁴⁵⁾ se realizó sobre pacientes con antecedente de cáncer de mama sin tratamiento concomitante con tamoxifeno: merece la pena llamar la atención de que en este estudio, a pesar de utilizarse una elevada dosificación de isoflavonas (114 mg/día), la composición cualitativa de las tabletas administradas comprendía sobre todo gliciteína, isoflavona muy poco activa, conteniendo muy escasa cantidad de genisteína, la de actividad más potente, lo que podría explicar la negatividad de los resultados obtenidos.

Comentarios /discusión

La presente revisión es la mayor realizada hasta la fecha acerca de la posible utilidad de las isoflavonas en el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia, e incluye una serie de criterios de selección de los ensayos clínicos considerados, que permiten poder comparar estudios de diseño y características diferentes, pero que comparten algunas bases comunes.

En términos generales, a la vista de los resultados de los estudios incluidos en la presente revisión, parece haber

1 ^{er} autor, año (referencia)	Tipo ensayo Duración (Punt. Jadad)	Nº pacientes tratamiento (finalizaron)	Nº pacientes asignadas (finalizaron)	Criterios de inclusión	Tratamiento	Control	Método de valoración y resultados (significación estadística frente a placebo)
1. Ensayos con suplementos dietéticos de soja con isoflavonas							
Albertazzi, 1998 ⁽²⁰⁾	Paralelo 12 semanas (4)	51 (40)	53 (39)	Amenorrea natural (≥ 6 meses) o quirúrgica (≥ 6 semanas), FSH elevada, ≥ 7 sofocos/día	Suplemento de 60 g/día de proteína de soja con 76 mg de isoflavonas en forma de aglicona	Caseína 60 g/día	Recuento diario nº e intensidad bochornos Reducción nº sofocos 45% grupo IF frente a 30% grupo placebo ($p < 0,001$)
Kotsopoulos, 2000 ⁽²¹⁾	Paralelo 12 semanas (3)	44 (34)	50 (41)	Amenorrea ≥ 12 meses FSH elevada	Bebida de polvo de soja con 118 mg de isoflavonas al día (en dos tomas)	Caseína igual aspecto	Cuestionario intensidad síntomas (de 0 a 4), no recuento de sofocos. Descenso 6,1% puntuación de bochornos (NS)
Balk, 2001 ⁽²²⁾	Paralelo 24 semanas (4)	13 (7) grupo soja 33 (28) grupo lino	14 (12)	Amenorrea ≥ 12 meses	Suplemento de harina de soja (100 mg isoflavonas/día)	Harina de trigo	Puntuación síntomas (escala de 4 puntos) Reducción en ambos grupos (NS)
Knight, 2001 ⁽²³⁾	Paralelo 12 semanas (4)	12 (9)	12 (n.c.)	Amenorrea ≥ 6 meses, FSH elevada	Bebida soja 134,4 mg de isoflavonas/día	Caseína igual aspecto	Escala de Greene + Recuento sofocos Reducción en ambos grupos (NS)
Petri Nahas, 2004 ⁽²⁴⁾	Paralelo 24 semanas (3)	25 (25)	25 (25)	Amenorrea ≥ 12 meses, FSH elevada, bochornos	Cápsulas germen de soja con 60 mg/día de isoflavonas	Placebo	Índice de Kupperman No recuento de sofocos Reducción 44% síntomas vasomotores en grupo de isoflavonas ($p < 0,05$)
Lewis, 2006 ⁽²⁵⁾	Paralelo 16 semanas (4)	Grupo soja: 33 (31) Grupo lino: 33 (28)	33 (28)	Menopausia natural 1-8 años Puntuación de síntomas vasomotores (MENQOL) > 3	Mollete 25 g de harina de soja (42 mg IF/día) (grupo soja); Mollete 25 g de semilla de lino (grupo lino)	Mollete 25 g de harina de trigo	Cuestionario MENQOL, Recuento diario nº e intensidad sofocos Reducción en todos los grupos (NS)
Cheng, 2007 ⁽²⁶⁾	Paralelo 12 semanas (4)	30 (26)	30 (25)	Amenorrea ≥ 12 meses, FSH elevada	Bebida soja 60 mg de isoflavonas/día	Bebida de avena igual aspecto	Recuento diario nº e intensidad sofocos Reducción 54% bochornos en grupo de isoflavonas ($p < 0,01$)

TABLA 1. Ensayos clínicos con preparados con isoflavonas para el tratamiento de los sofocos de la menopausia. Se incluyen estudios realizados con suplementos dietéticos de soja, extractos de soja, genisteína purificada, trébol rojo y un grupo de ensayos realizados en pacientes con cáncer de mama. n.c.: no consta.

1 ^{er} autor, año (referencia)	Tipo ensayo Duración (Punt. Jadad)	Nº pacientes tratamiento (finalizaron)	Nº pacientes asignadas (finalizaron)	Criterios de inclusión	Tratamiento	Control	Método de valoración y resultados (significación estadística frente a placebo)
2. Ensayos con extractos de soja con isoflavonas							
Upmalis, 2000 ^[27]	Paralelo 12 semanas (3)	89 (59)	86 (63)	Amenorrea \geq 12 meses natural no quirúrgica, FSH elevada, \geq 5 bochornos/día	Tabletas extracto de soja (50 mg de isoflavonas/día)	Placebo	Recuento diario nº e intensidad bochornos Reducción nº sofocos en grupo de tratamiento ($p<0,07$), pero mayor reducción en la intensidad ($p<0,01$)
Han, 2002 ^[28]	Paralelo 16 semanas (5)	41 (40)	41 (40)	Amenorrea \geq 12 meses natural, FSH elevada	Cápsulas extracto de soja con 150 mg/día de proteínas y 100 mg/día de isoflavonas	Cápsulas de 150 mg de proteína de soja sin isoflavonas	Índice de Kupperman (IK) No recuento de sofocos Mejoría del IK y de la puntuación de síntomas vasomotores en grupo de isoflavonas ($p<0,01$)
Faure, 2002 ^[29]	Paralelo 16 semanas (4)	39 (33)	36 (19)	Amenorrea \geq 6 meses, FSH elevada, \geq 7 bochornos /día moderados/severos	Tabletas extracto de soja con 70 mg/día de isoflavonas	Placebo	Recuento diario nº sofocos Reducción 61% del nº de bochornos en grupo de isoflavonas ($p<0,01$)
Penotti, 2003 ^[30]	Paralelo 24 semanas (3)	28 (22)	34 (27)	Amenorrea \geq 6 meses, FSH elevada, \geq 7 bochornos/día	Tabletas extracto de soja con 72 mg/día de isoflavonas	Placebo	Recuento nº sofocos/día Mejoría en ambos grupos $>$ al 50% (NS)
Duffy, 2003 ^[31]	Paralelo 12 semanas (3)	18 (n.c.)	15 (n.c.)	Amenorrea \geq 12 meses	Tabletas extracto de soja con 100 mg de isoflavonas al día	Placebo	Escala de Greene No recuento de sofocos No efectos (NS)
Campagnoli, 2005 ^[32]	Cruzado 12 / 12 semanas (4)	36 (29)	n.c.	Amenorrea \geq 6 meses o menopausia quirúrgica \geq 3 meses, FSH elevada, \geq 5 bochornos/día moderados/severos	Cápsulas extracto de soja 60 mg/día de isoflavonas	Placebo	Recuento diario nº e intensidad bochornos Reducción en ambos grupos (NS)
Nahas, 2007 ^[33]	Paralelo 10 meses (5)	40 (38)	40 (38)	Amenorrea \geq 12 meses, FSH elevada, \geq 5 bochornos/día	Cápsulas extracto de soja con 100 mg de isoflavonas al día	Placebo	Recuento diario nº sofocos+ IK Reducción 32% de los sofocos en grupo de isoflavonas ($p<0,001$)
Ferrari, 2009 ^[34]	Paralelo 12 semanas (4)	82 (n.c.)	94 (n.c.)	Amenorrea \geq 6 meses o menopausia quirúrgica \geq 6 semanas, FSH elevada, \geq 5 bochornos/día moderados/severos	Cápsulas extracto de soja con 80 mg de isoflavonas al día (genisteína 60,8 mg)	Placebo	Recuento diario nº e intensidad bochornos Reducción de los sofocos moderados a severos de un 41,25% en el grupo de isoflavonas ($p=0,02$)

TABLA 1. Continuación

1 ^{er} autor, año (referencia)	Tipo ensayo Duración (Punt. Jadad)	Nº pacientes tratamiento (finalizaron)	Nº pacientes asignadas (finalizaron)	Criterios de inclusión	Tratamiento	Control	Método de valoración y resultados (significación estadística frente a placebo)
3. Ensayos con genisteína pura							
Crisafulli, 2004 ⁽³⁵⁾	Paralelo 1 año (3)	Grupo genisteína: 30 (23) Grupo de THS: 30 (30)	30 (30)	Amenorrea \geq 12 meses, FSH elevada, \geq 5 bochornos o sudoraciones/día	Tabletas 54 mg/día de genisteína pura (grupo genisteína); Tabletas 1 mg de 17 β -estradiol + 0,5 mg acetato noretisterona (grupo THS)	Placebo	Recuento nº sofocos o sudoraciones/día Reducción en todos los grupos del nº de síntomas ($p < 0,01$)
Albertazzi, 2005 ⁽³⁶⁾	Cruzado 6 / 6 semanas (5)	100 (99)	n.c.	Menopausia de 1 a 10 años	Cápsulas con 90 mg/día de genisteína pura	Placebo	Recuento diario nº e intensidad bochornos+escala de Greene Reducción de bochornos en todos los grupos (NS en el grupo completo). Pero en el subgrupo de 41 pacientes con más sofocos (score \geq 9), la reducción fué significativa respecto a placebo ($p=0,02$)
D'Anna, 2007 ⁽³⁷⁾	Paralelo 1 año (5)	125 (115)	122 (116)	Menopáusicas de 50 a 70 años, FSH elevada, con bochornos	Tabletas con 54 mg/día de genisteína pura	Placebo	Recuento diario nº e intensidad bochornos Reducción de sofocos en grupo de genisteína ($p < 0,001$)

TABLA 1. Continuación

1 ^{er} autor, año (referencia)	Tipo ensayo Duración (Punt. Jidad)	Nº pacientes tratamiento (finalizaron)	Nº pacientes asignadas (finalizaron)	Criterios de inclusión	Tratamiento	Control	Método de valoración y resultados (significación estadística frente a placebo)
4. Ensayos clínicos sobre el efecto de los extractos de trébol rojo con isoflavonas sobre los bochornos de la menopausia							
Barber, 1999 ⁽³⁸⁾	Cruzado 12 / 4 /12 semanas (3)	51 (44)	n.c.	Amenorrea \geq 6 meses, FSH elevada, \geq 3 bochornos/día	Tabletas extracto trébol rojo con 40 mg/ día de isoflavonas	Placebo	Recuento nº sofocos/día + Escala de Greene Reducción sofocos en ambos grupos (NS), más rápida en el grupo de isoflavonas.
Knight, 1999 ⁽³⁹⁾	Paralelo 12 semanas (4)	13 (11) (grupo de 160 mg); 12 (12) (grupo de 40 mg)	12 (12)	Amenorrea \geq 6 meses, FSH elevada, \geq 3 bochornos/día	Tabletas extracto trébol rojo con 160 mg/día de isoflavonas (grupo 160 mg); Ídem con 40 mg/día de isoflavonas (grupo 40 mg)	Placebo	Recuento nº sofocos/día + Escala de Greene Reducción sofocos en todos los grupos (NS)
Van de Weijer, 2002 ⁽⁴⁰⁾	Paralelo 12 semanas (4)	16 (13)	14 (11)	Amenorrea \geq 12 meses, \geq 5 bochornos/día	Tabletas extracto trébol rojo con 80 mg/ día de isoflavonas	Placebo	Recuento nº sofocos/día + Escala de Greene Reducción de los sofocos en el grupo tratado ($p < 0,01$)
Jeri, 2002 ⁽⁴¹⁾	Paralelo 16 semanas (3)	15 (15)	15 (15)	Amenorrea \geq 12 meses, FSH elevada, \geq 5 bochornos/día	Tabletas extracto trébol rojo con 40 mg/ día de isoflavonas	Placebo	Recuento nº e intensidad de bochor- nos/ día Reducción de los sofocos, sobre todo en el grupo tratado ($p < 0,01$)
Hidalgo, 2005 ⁽⁴²⁾	Cruzado 12 / 1 /12 semanas (5)	60 (53)	n.c.	Amenorrea \geq 12 meses, con síntomas moderados a severos (Índice de Kupperman \geq 15)	Cápsulas extracto trébol rojo con 80 mg/ día de isoflavonas	Placebo	Índice de Kupperman No recuento de sofocos Reducción de síntomas vasomotores en el grupo tratado ($p < 0,05$)

TABLA 1. Continuación

1 ^{er} autor, año (referencia)	Tipo ensayo Duración (Punt. Jadad)	Nº pacientes tratamiento (finalizaron)	Nº pacientes asignadas (finalizaron)	Criterios de inclusión	Tratamiento	Control	Método de valoración y resultados (significación estadística frente a placebo)
5. Ensayos de preparados con isoflavonas en pacientes de cáncer de mama							
van Patten, 2002 ⁽⁴³⁾	Paralelo 12 semanas (3)	78 (59)	79 (64)	Amenorrea \geq 12 meses Pacientes de cáncer de mama (34% tratadas con tamoxifeno) Puntuación mínima sofocos (nº x intensidad, de 0 a 4) =10/ semana	Bebida soja con 90 mg de isoflavonas/día	Bebida de arroz idéntica apariencia	Recuento nº e intensidad de bochornos/ día Reducción nº y puntuación de bochornos en ambos grupos (NS)
Quella, 2000 ⁽⁴⁴⁾	Cruzado 4/4 semanas (3)	177 (149)	n.c.	> 18 años, cáncer de mama (68% con tamoxifeno), bochornos durante al menos 1 mes, esperanza de vida mayor de 6 meses	Tabletas con 150 mg/día de isoflavonas	Placebo	Recuento nº e intensidad de bochornos/ día Reducción de los sofocos en ambos grupos (NS)
Nikander, 2003 ⁽⁴⁵⁾	Cruzado 12 / 8 / 12 semanas (5)	62 (56)	n.c.	Menopáusicas, cáncer de mama sin enfermedad residual ni tratamiento con tamoxifeno, FSH elevada, síntomas climatericos incapacitantes	Tabletas con 114 mg/día de isoflavonas	Placebo	Índice de Kupperman No recuento de bochornos Mejoría ligera en ambos grupos (NS)
MacGregor, 2005 ⁽⁴⁶⁾	Paralelo 12 semanas (4)	36 (22)	36 (21)	Edad \geq 18 años Pacientes con cáncer de mama, el 78% tratadas con tamoxifeno, algún síntoma menopáusico ("Menopausal index" > 1 punto)	Cápsulas extracto de soja con 70 mg/día de isoflavonas	Placebo	"Menopausal Symptom Score" + Escala de calidad de vida (EORTC QLQ-30) + Breast Cancer Module (BR23). Reducción de bochornos en todos los grupos (NS)

TABLA 1. Continuación

cierto nivel de evidencia de que las isoflavonas pueden resultar útiles para el alivio de la sintomatología vegetativa de la menopausia, sobre todo en lo que respecta a los tratamientos con genisteína pura, y también aquellos a base de extractos de isoflavonas. Sin embargo, la comparación entre los ensayos es dificultosa debido a diversos factores, ya que a pesar de haber establecido unos criterios de inclusión estrictos, persiste un grado inevitable de heterogeneidad entre los mismos.

Además, y aunque el diseño de todos los estudios presenta un aceptable grado de calidad, no dejan de identificarse en algunos casos problemas de tipo metodológico: el número de pacientes incluidas en muchos de ellos es relativamente pequeño ^(25, 26, 30, 32, 33, 35, 39-41, 46), lo que limita el poder estadístico del estudio y por ende, la fiabilidad de los resultados. Sólo en 12 ensayos se evaluó la adherencia al tratamiento mediante determinaciones urinarias de los metabolitos de las isoflavonas o de sus niveles en plasma. Otro problema frecuente es la tasa de abandonos, que en algunas ocasiones ^(21, 22, 27, 30, 43) es bastante elevada (superior al 20%), lo que sólo en unos pocos casos queda atenuado mediante el análisis por intención de tratar, como por ejemplo, en el ensayo de Mac Gregor *et al.* ⁽⁴⁶⁾, con un 40,77% de abandonos, o el de Faure *et al.* ⁽²⁹⁾, con un 30,66% de abandonos.

Otro factor que dificulta la comparación entre estudios radica en las diversas formas de recoger síntomas (por otra parte tan subjetivos y tan difíciles de evaluar) como los bochornos. Un total de 19 ensayos utilizaron como medida el recuento numérico de sofocos, ocasionalmente junto a una valoración de la intensidad de los mismos; otros cuatro estudios utilizan exclusivamente el índice de Kupperman ^(28, 30, 42, 45), uno usa la escala de Greene ⁽³¹⁾, y los restantes valoran los síntomas vegetativos mediante otros sistemas ^(26, 36, 46).

De otro lado, es también muy variable la composición exacta de las isoflavonas suministradas en lo distintos ensayos, no solo cuantitativa, sino también, y sobre todo, cualitativamente, extremo éste que ni siquiera se especifica en varios de los estudios.

En todo caso, y aunque la mayoría de los ensayos ofrecen resultados positivos, los resultados son contradictorios, y resulta difícil establecer conclusiones firmes. Recientemente, sin embargo, han aparecido una serie de metaanálisis que pueden ayudar a clarificar la cuestión clave de si las isoflavonas son eficaces para el tratamiento de la sintomatología vegetativa de la menopausia. En este sentido, el estudio de Nelson *et al.* ⁽⁴⁷⁾, sobre 6 ensayos clínicos

evaluables, encuentra un efecto significativo de las isoflavonas de soja frente a placebo, si bien de cuantía ligera, con una diferencia media combinada de -1,22 bochornos al día a los 6 meses de tratamiento. Similares resultados ofrece el metaanálisis de Howes *et al.* ⁽⁴⁸⁾, sobre 12 ensayos clínicos realizados con isoflavonas de soja, también con efectos significativos respecto al placebo.

Por lo que respecta a las isoflavonas de trébol rojo, los resultados de los metaanálisis publicados hasta la fecha son menos claros: Krebs *et al.* ⁽⁴⁹⁾, en su estudio sobre 5 ensayos clínicos, encuentra un ligero efecto favorable de las isoflavonas, pero sin alcanzar la significación estadística, idénticos resultados que los reseñados por Nelson *et al.* ⁽⁴⁷⁾ y Howes *et al.* ⁽⁴⁸⁾. Tan solo un metaanálisis publicado por Thompson Coon *et al.* ⁽⁵⁰⁾ llega a unas conclusiones algo diferentes, comunicando una reducción en la frecuencia media de bochornos en el grupo tratado en el límite de la significación estadística ($p=0,05$).

Y aunque a la vista de los metaanálisis citados parece quedar claramente demostrada la eficacia de las isoflavonas, al menos en el caso de las de la soja, cabe preguntarse acerca del porqué estudios con un nivel de calidad medio-alto, con un diseño adecuado, ofrecen resultados tan heterogéneos. O, dicho con otras palabras, qué factores pueden influir en el efecto de las isoflavonas, condicionando su eficacia en un ensayo dado.

Una primera aproximación a la importante cuestión de cuáles son los factores críticos que pueden influir en la respuesta a las isoflavonas fue apuntada por Mesina y Hughes ⁽⁵¹⁾, los cuales, en un trabajo de revisión, encuentran una relación significativa entre la frecuencia de bochornos al inicio del ensayo y la respuesta al tratamiento, de modo que cuanto mayor el número de bochornos, mayor la reducción porcentual de los mismos ($p<0,01$), sugiriendo que el tratamiento con isoflavonas puede ser efectivo sólo cuando el número de sofocos diario experimentado por la paciente es relativamente elevado.

Algo similar encuentran Howes *et al.* ⁽⁴⁸⁾ en su revisión, en la que utilizando un análisis de regresión ponderado, el número de bochornos resultó ser un predictor de la respuesta a las isoflavonas ($p<0,001$), de modo que los autores estiman que por debajo de 6 o menos bochornos al día puede esperarse una respuesta escasa o nula, mientras que en pacientes con 10 o más sofocos diarios podría haber una reducción del número de bochornos del 20% o mayor.

Todavía más importante si cabe a este respecto, es la cuestión de la composición exacta y las dosis de los preparados

de isoflavonas administrados a las pacientes en los distintos ensayos: muy probablemente esta sea una de las claves por las que los resultados obtenidos son tan divergentes. Las isoflavonas son un grupo de compuestos con una estructura química común, pero con muy diverso grado de afinidad por los receptores estrogénicos, así como con diferente potencia estrogénica relativa y distinta metabolización, de modo que es la genisteína la isoflavona con mayor afinidad por los receptores de estrógenos y la que mayor potencia estrogénica presenta⁽⁵²⁾, con notables diferencias respecto a las demás, pudiendo actuar directamente sin previa metabolización en otros compuestos.

En esta línea, Williamson-Hughes *et al.*⁽⁵³⁾, realizan un importante estudio en el que incluyen 11 ensayos clínicos que utilizaron preparados de isoflavonas de soja bien caracterizados en cuanto a su composición, comparándolos con placebo. Al agrupar los estudios revisados, pudieron apreciar que, sorprendentemente, la cantidad total de isoflavonas administrada no guardaba relación con los resultados finales; sin embargo, al tabularlos en función de la cantidad de genisteína aportada, pudieron observar que todos los ensayos que utilizaron 15 mg o más de dicha isoflavona, resultaron significativos, y que de los 6 ensayos que usaron menor cantidad de genisteína, tan solo uno encontró efectos del tratamiento superiores al placebo. Posteriormente a la publicación de este estudio, han aparecido otros cuatro ensayos clínicos aleatorizados^(33, 34, 36, 37), que, utilizando extractos de soja o genisteína pura, con unas dosis de entre 50 y 90 mg de genisteína al día, vienen a confirmar los hallazgos del mismo, encontrando alivio sintomático significativo en los grupos tratados respecto al placebo (FIGURA 3).

A la vista de estas últimas evidencias se va abriendo camino la idea fundamental de que carece de sentido hablar de "isoflavonas" en general, y de que es absolutamente preciso que los ensayos clínicos especifiquen con claridad la composición exacta de los preparados utilizados y la dosis de sus distintos componentes. Una buena parte de los estudios publicados hasta la fecha no han caracterizado adecuadamente la composición de los tratamientos ensayados, y en cierto modo no han hecho sino contribuir a un generalizado estado de confusión entre los profesionales sanitarios, y conducir a la idea, ampliamente extendida pero inexacta, de que las isoflavonas no resultan en absoluto efectivas para el tratamiento de los síntomas vegetativos de la menopausia.

Otra cuestión es que el efecto (claramente comprobado, según acabamos de exponer) de las isoflavonas de la soja,

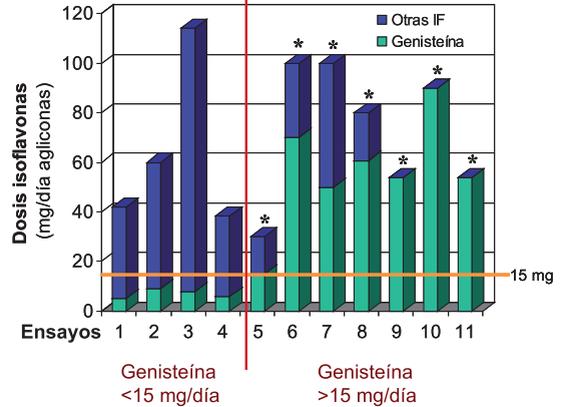


FIGURA 3. Relación de la dosis diaria de isoflavonas (expresadas en equivalentes de aglicona) y genisteína con la significación estadística de los ensayos clínicos: se incluyen sólo estudios realizados con isoflavonas de soja (IF), bien en forma de extractos o de genisteína pura.

1: Faure, 2002. 2: Penotti, 2003. 3: Nikander, 2003. 4: Campagnoli, 2005. 5: Upmalis, 2000. 6: Han, 2002. 7: Nahas, 2007. 8: Ferrari, 2009. 9: Crisafulli, 2004. 10: Albertazzi, 2005. 11: D'Anna, 2007. *: estadísticamente significativo.

y más concretamente de la genisteína a dosis superiores a los 15 mg diarios, conduzca a una mejoría clínica de grado suficiente para todas las pacientes. Obviamente, no es lo mismo significación estadística que utilidad clínica, y la mejoría observada con la genisteína es de grado bastante modesto si se compara con la reducción del 70-80% de los bochornos que puede conseguirse con el tratamiento de sustitución estrogénica. Sin embargo, en el contexto de las opciones terapéuticas para el alivio de los síntomas vegetativos, los preparados de isoflavonas conteniendo genisteína a altas dosis pueden resultar de utilidad para aquellas mujeres sintomáticas que, por una u otra razón, no deseen o no puedan ser tratadas a base de estrógenos. Como consideración final, parece absolutamente preciso que, en adelante, los estudios futuros especifiquen con claridad la composición exacta de los productos sometidos a evaluación, de modo que se pueda establecer sin lugar a dudas qué isoflavonas concretas pueden resultar más útiles para una indicación dada, y a qué dosis han de ser administradas para obtener los resultados deseados.

Referencias bibliográficas

1. AEEM. Libro Blanco de la Menopausia en España. San Sebastián de los Reyes: Emisa; 2000.
2. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-20.
3. Mc Lennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes: a systematic review. *Climacteric* 2001; 4: 58-74.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
5. Million Women Study Collaborators. Breast cancer, hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-22.
6. Bu LH, Lephart ED. Effects of dietary phytoestrogens on core body temperature during the estrous cycle and pregnancy. *Brain Res Bull* 2005; 65: 219-23.
7. Jadad A, Moore A, Carroll JM, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
8. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-95.
9. Dalais FS, Rice GE, Walqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1: 124-9.
10. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A, Miceli R, Venturelli E, Valerio T, et al. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas* 2004; 47: 11-20.
11. Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VC, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 45-9.
12. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause*; 1999; 6: 7-13.
13. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001; 8: 17-26.
14. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003; 10: 147-53.
15. Atkinson C, Warren RML, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, et al. Red clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Research* 2004; 6: 170-9.
16. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 207-14.
17. Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Franciscis P, Fortunato N, Cirillo M, et al. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecologica* 2004; 56: 407-12.
18. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nasca M, Zhou JR. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *J Women's Health* 2007; 16: 361-9.
19. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects Riva A, Mancuso S: Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
20. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.
21. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, Mc Grath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 161-7.
22. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, De Ferrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 238-42.
23. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4: 13-8.
24. Petri Nahas E, Nahas Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48: 372-80.
25. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause* 2006; 13: 631-42.
26. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14: 468-73.
27. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7:236-42.

28. Han KK, Soares JM, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol* 2002; 99: 389-94.
29. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-34.
30. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Viganò P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril*. 2003; 79: 1112-7.
31. Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2003; 75: 721-9.
32. Campagnoli C, Abbà Ch, Ambroggio S, Peris C, Perona M, Sanseverino P. Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) might reduce hot flushes: an indication from two controlled trials on soy isoflavones alone and with PUFA supplement. *Maturitas* 2005; 51: 127-34.
33. Nahas EAP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira MLCS, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomised, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007; 58: 249-58.
34. Ferrari A, González-Caudevilla B. A multicenter, randomised, parallel-group, placebo-controlled, double-blind study to evaluate efficacy and safety of a supplement containing 80 mg soy isoflavones in the control of climacteric syndrome in postmenopausal women. [en prensa] *J Obstet Gynec Res* 2009.
35. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11: 400-4.
36. Albertazzi P, Steel SA, Bottazzi M. Effect of pure genistein on bone markers and hot flushes. *Climacteric* 2005; 8: 371-9.
37. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2007; 14: 648-55.
38. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2: 85-92.
39. Knight DC, Howes JB, Eden JA: The effect of Promensil™, an isoflavone extract, on postmenopausal symptoms. *Climacteric* 1999; 2: 79-84.
40. Van de Weijer PH, Barentsen R: Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas* 2002; 42: 187-93.
41. Jeri AR. The use of an isoflavone supplement to relieve hot flushes. *Female Patient* 2002; 27: 47-9.
42. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 257-64.
43. Van Patten CL, Olivetto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449-55.
44. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-74.
45. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkilä M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen 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.
46. MacGregor CA, Canney PA, Patterson G, McDonald R, Paul J. A randomised double-blind controlled trial of oral soy supplements versus placebo for treatment of menopausal symptoms in patients with early breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 708-14.
47. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.
48. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55: 203-11.
49. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 824-36.
50. Tompson Coon J, Pittler MX, Ernst E. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flushes: a systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy* 2007; 14: 153-9.
51. Messina M, Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food* 2003; 6: 1-11.
52. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Cortin JC, SafeSH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-63.
53. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause* 2006; 13: 831-9.