

Isoflavonas y riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas: revisión sistemática y metanálisis

Isoflavones and risk of fracture in post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis

Rafael Bolaños Díaz¹, Edgar Díaz Nava², Leandro Huayanay Falconí³, Carlos De la Puente Olórtegui⁴

RESUMEN

Introducción. la osteoporosis se ha convertido en una condición frecuente conforme se ha incrementado la expectativa de vida. Existe evidencia creciente sobre el efecto positivo de las isoflavonas en prevenir la pérdida de masa ósea durante la posmenopausia. Sin embargo, aún son escasos los estudios que evalúan la relación entre consumo de isoflavonas y riesgo de fractura osteoporótica como la variable final de interés, lo cual constituye un punto crítico para ponderar la real utilidad de estos agentes.

Material y método: estudio de metanálisis en el que se combinaron los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios observacionales y prospectivos de cohorte que hayan comparado la incidencia de fractura osteoporótica en mujeres posmenopáusicas, expuestas y no expuestas al uso de isoflavonas.

Estrategia de búsqueda: Buscamos en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Osteoporosis (búsqueda hasta el 15 de junio de 2007), en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library Issue 1, 2007), PUBMED (1980 a Junio 2007), EMBASE (1980 a Junio 2007), PROQUEST, BIREME, TRIP DATABASE, LILACS y Scielo (Desde 1980) y en las listas de referencias de artículos. También contactamos con investigadores.

Criterios de selección: Estudios aleatorizados u observacionales de cohorte, que comparen el uso de flavonoides frente placebo en mujeres posmenopáusicas, con respecto a la incidencia de fracturas.

Obtención y análisis de los datos: Tres revisores de forma independiente evaluaron la calidad de los estudios y obtuvieron los datos. Se contactó con algunas instituciones cooperantes para obtener los artículos publicados.

Resultados. se combinaron los resultados de tres ensayos clínicos con un total de 416 pacientes (comparando el uso de isoflavonas frente a placebo en la prevención de fractura osteoporótica), además de un estudio prospectivo de cohorte, con un seguimiento de 75 221 mujeres posmenopáusicas sin antecedente de fractura o cáncer. La prueba de Dersimonian indicó la existencia de homogeneidad entre los estudios, por lo que se utilizó el método de efectos fijos para el análisis combinado. Se encontró que el uso de isoflavonas tiene un efecto significativo en la reducción del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas (RR = 0,72 / IC95: 0,62 – 0,83). No se evidenció sesgos de publicación.

Conclusión. las isoflavonas tendrían un efecto positivo en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica, en el corto plazo (2-3 años). No obstante, será importante la ejecución de más ensayos clínicos y estudios prospectivos de cohorte que tengan como objetivo primario la incidencia de fractura osteoporótica, y no solamente la densidad mineral ósea (DMO) o el nivel de marcadores de resorción ósea. Además, debe evaluarse este efecto en el largo plazo para incrementar la certidumbre de estos hallazgos iniciales.

Palabras clave: *isoflavonas, posmenopausia, metanálisis.*

ABSTRACT:

Introduction: Osteoporosis has become a condition with an increasing frequency concurrently with a longer life expectancy. There is increasing evidence showing the positive effect of isoflavones in preventing loss of bone mass during post-menopause. However, there are only a few studies available assessing the relationship between isoflavone intake and risk for osteoporotic fractures as the primary endpoint, which is a critical point in order to determine the real usefulness of the aforementioned agents.

Materials and Methods: A meta-analysis was performed combining results from randomized and/or observational clinical trials and prospective cohort studies that compared the frequency of osteoporotic fractures in post-menopausal women taking and not taking isoflavones.

Search strategy: We conducted a search looking for clinical trials about osteoporosis (up to June 15, 2007) in the following databases: Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library Issue 1, 2007), PUBMED (1980 up to June 2007), EMBASE (1980 up to June 2007), PROQUEST, BIREME, TRIP DATABASE, LILACS, and Scielo (since 1980), as well as in the reference lists of all articles. We also contacted the investigators.

Selection criteria: Randomized or observational cohort studies comparing flavonoids versus placebo in post-menopausal women, with respect to fracture incidence.

Data acquisition and analysis: Three independent reviewers assessed trial quality and gathered the data. We contacted some cooperating agencies in order to obtain published papers.

Results: The results of three clinical trials were combined, obtaining a total number of 416 patients (comparing the use of isoflavones versus placebo in the prevention of osteoporotic fractures), and we also included a cohort prospective study in which 75,221 post-menopausal women with no history of fracture or cancer underwent follow-up. Dersimonian test indicated the existence of homogeneity between studies, so a fixed-effect method was used for the combined analysis. It was found that isoflavone use has a significant effect in reducing the risk for fractures in post-menopausal women (RR = 0.72 / 95% CI: 0.62–0.83). No publication biases were found.

Conclusion: that isoflavones may have a positive effect in risk reduction for osteoporotic fractures in the short term (2–3 years). However, it will be important to perform additional clinical trials and prospective cohort studies considering the incidence of osteoporotic fractures as a primary objective, not only bone mineral density or levels of bone resorption markers. This osteoporotic risk reduction effect may also be assessed in the long term in order to improve certainty of these initial findings.

Keywords: *isoflavones, post-menopausal, metanalysis.*

1 Médico Internista, MSc Farmacología, MSc Epidemiología Clínica, MSc Economía de la Salud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú
 2 Médico Cirujano, MSc Epidemiología Clínica, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima Perú
 3 Médico Internista, MSc Epidemiología Clínica, Profesor Posgrado de Epidemiología Clínica, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
 4 Médico Geriatra, Profesor de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de la Amazonía Peruana. Iquitos, Perú

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis posmenopáusica se ha convertido en una condición frecuente conforme se ha incrementado la expectativa de vida. De acuerdo con Ibáñez¹, la prevalencia de osteoporosis en la población femenina del Perú con edad \geq 60 años se aproxima a 35,5%.

Asimismo, los datos del Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI)² correspondientes al año 2005 muestran una población aproximada de 1 204 394 mujeres ≥ 60 años. Por lo tanto, el 35,5% de este segmento poblacional tendría diagnóstico de osteoporosis (según la data de Ibáñez et al.), es decir, aproximadamente 427 560 mujeres ≥ 60 años, lo cual constituiría un serio problema de la salud pública y que amerita mayor atención en las alternativas de manejo preventivo y terapéutico.

En los últimos años, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha perdido hegemonía en el tratamiento de primera línea debido a los riesgos que ésta implica, como aumento del riesgo cardiovascular y de cáncer de mama.³ No obstante, su indicación actualmente se restringe a utilizarla por cortos períodos y en las dosis más bajas y efectivas posibles.⁴

Al respecto, las isoflavonas se han convertido en una alternativa interesante para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas, y su estudio ha recibido mucha atención. Se viene publicando numerosos ensayos clínicos sobre su efecto a nivel de la masa ósea como una variable intermedia para concluir su efecto en la disminución del riesgo de fractura, que es la variable final primaria de mayor interés clínico.

Los bioflavonoides, especialmente los fitoestrógenos de la soya (isoflavonas), son similares estructuralmente al 17 β -estradiol de los mamíferos, pero pueden ejercer efectos agonistas y antagonistas sobre los tejidos diana de los estrógenos; es decir, se comportan como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.⁵

El alto consumo de soya se ha asociado a efectos beneficiosos potenciales, como: disminución de síntomas vasomotores (propios del climaterio)⁶, mejoramiento del perfil lipídico, disminución de enfermedad cardiovascular y cánceres hormonales.^{7, 8}

Existe evidencia creciente sobre el efecto positivo de las isoflavonas en la inhibición de la resorción ósea y en el incremento de la Densidad Mineral Ósea (DMO).⁹ Sin embargo, hasta donde conocemos, son muy pocos los ensayos clínicos que han evaluado la relación entre consumo de isoflavonas y riesgo de fractura osteoporótica como la variable final de interés, lo cual constituye un punto crítico para ponderar la real utilidad de estos agentes. Más aún, tales ensayos también son de corta duración y con muestras relativamente pequeñas, y donde la incidencia de fractura era un objetivo secundario del estudio¹⁰⁻¹². No obstante, el *Shangay Women's Health Study*¹³ es el estudio de cohorte más grande hasta ahora publicado, en donde se evaluó la asociación entre el consumo rutinario de alimentos de soya y la incidencia de fractura en 75 221 mujeres posmenopáusicas sin historia previa de fractura o cáncer, entre marzo 1997 y mayo 2000. En este estudio se concluye que, el alto consumo de alimentos de soya puede reducir el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas, particularmente en los años iniciales de la posmenopausia.

Si bien el incremento de la DMO se considera una variable intermedia confiable para evaluar indirectamente

la disminución del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas, es necesario acumular evidencia que haya evaluado en sus objetivos la incidencia de fractura como la variable terminal más importante a este respecto. Por tal razón, decidimos buscar la evidencia acumulada sobre este tema puntual y evaluar la posibilidad de combinar los resultados a través de metanálisis.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio metanalítico tuvo como objetivo combinar los resultados de ensayos clínicos aleatorizados (con o sin estudios prospectivos de cohorte) que hayan comparado la incidencia de fractura osteoporótica en mujeres posmenopáusicas, expuestas y no expuestas al uso de isoflavonas.

Estrategia de búsqueda:

Para la búsqueda de los artículos se utilizaron inicialmente los términos:

Search #1: ("flavonoids" OR "isoflavones") AND ("fracture")

Search #2: ("flav*" OR "isoflav*") AND ("fracture")

Search #3: ("flav*" OR "isoflav*" OR "phytoestrogen") AND ("fracture" OR "bone")

Se buscó en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Osteoporosis (búsqueda hasta el 15 de junio de 2007) y en el Registro Cochrane de Ensayos Controlados (Cochrane Controlled Trials Register (Cochrane Library Issue 1, 2007). Además en las bases de datos MEDLINE (abril 2007 a junio 2007), EMBASE (abril 2007 a junio 2007), PROQUEST, BIREME, TRIP DATABASE, LILACS Y Scielo (1980 a junio 2007).

El rastreo bibliográfico detectó tres ensayos clínicos y un estudio de cohorte. Se procedió entonces a recabar los artículos originales publicados. Uno de los ensayos clínicos se detectó revisando el listado de referencias de los otros artículos. Al respecto, el estudio detectado de esta manera había sido publicado en una revista no indizada en las bases de datos buscadas (Ital J Mineral Electrolyte Metab), por lo cual, la recuperación de este estudio se hizo a través de un servicio especial de BIREME que rastrea títulos de difícil acceso; finalmente se pudo obtener por una de las bibliotecas cooperantes de USA con contactos en Italia.

Teniendo en cuenta la baja cantidad de ensayos clínicos encontrados conforme a la pregunta de investigación planteada, se procedió a ratificar la metodología de la búsqueda realizándola nuevamente y sin las restricciones descritas anteriormente. Este proceso encontró algunas revisiones narrativas y un estudio prospectivo de cohorte por Xianglan et al¹³. Luego, se revisaron prolijamente los listados de referencias de estas publicaciones para completar el rastreo. Terminado este proceso, no se logró encontrar otro ensayo clínico aleatorizado ni otro estudio prospectivo de cohorte que se sume a los cuatro estudios hallados previamente. No se realizó la búsqueda en libros de resúmenes de congresos sobre el tema, ni

se contactó directamente con los investigadores de los estudios. Solamente se contactó con algunos expertos nacionales e internacionales para solicitarles una búsqueda bibliográfica complementaria a la nuestra y consultarles sobre el conocimiento de otros estudios adicionales a los ya encontrados por nuestro equipo. Sin embargo, dichas consultas no aportaron información adicional a la que ya contábamos como resultado de nuestro rastreo bibliográfico.

Criterios de selección de los estudios

Se planteó la revisión sistemática con la siguiente pregunta de investigación: ¿Disminuye el riesgo de fractura el uso de isoflavonas, comparado con placebo, en mujeres posmenopáusicas?

La búsqueda se limitó a ensayos clínicos, estudios de cohorte, revisiones y metanálisis en mujeres adultas de mediana edad (>45 años). No se hizo restricción en el idioma.

Estudios incluidos en el análisis:

Fueron ingresados al análisis tres ensayos clínicos aleatorizados, de tipo abierto (isoflavona vs placebo) y cegado, que evaluaron el uso de isoflavonas en relación al riesgo de fractura osteoporótica, y un estudio prospectivo de cohorte, cuyo objetivo primario fue evaluar la asociación entre el consumo de isoflavonas y la incidencia de fractura osteoporótica.

Estudio 1: Maugeri et al.¹¹

84 mujeres > 65 años, procedentes de cinco clínicas universitarias del sur de Italia (no se especifica la raza predominante), con antecedente de fractura vertebral (por lo menos 1), y con DMO (en radio) < 2 DE del promedio. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipriflavona, 200 mg tid (n=41 pacientes), o placebo (n=43 pacientes). Ambos grupos recibieron suplemento de calcio, 1 000 mg/día. Se presentaron resultados dicotómicos. Se midió la incidencia de fractura en ambos grupos al final del periodo de estudio. Duración: dos años. No se describe el nivel socio-económico de las participantes. El estudio cuenta con aleatorización, cegamiento, baja atricción y descripción de los abandonos. Puntaje de Jadad: 3 puntos

Estudio 2: Passeri et al.¹⁰

49 mujeres de 65 a 79 años, procedentes de dos clínicas universitarias de Italia (no se especifica la raza predominante), con antecedente de fractura vertebral (por lo menos 1), y con DMO (en radio) < 2 DE del promedio (ajustado a la edad de mujeres sanas). Los pacientes fueron aleatorizados a recibir ipriflavona, 200 mg tid (n=25 pacientes), o placebo (n=24 pacientes). Ambos grupos recibieron suplemento de calcio, 1 000 mg/día. Se presentaron resultados dicotómicos. Se midió la incidencia de fractura en ambos grupos al final del periodo de estudio. Duración: dos años. No se describe el nivel socioeconómico de las participantes. El estudio cuenta con aleatorización, cegamiento, baja atricción y descripción de los abandonos. Puntaje de Jadad: 3 puntos

Estudio 3: Alexandersen et al.¹²

474 mujeres posmenopáusicas, de raza blanca procedentes de cuatro centros europeos (Bélgica, Dinamarca e Italia), de 45 a 75 años, con DMO < 0,86 g/cm². Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir ipriflavona, 200 mg tid (n=234), o placebo (n=240). Ambos grupos recibieron suplemento de calcio, 500 mg/día. Se presentaron resultados dicotómicos. Se midió la incidencia de fractura en ambos grupos al final del periodo de estudio. Duración: 3 años. No se describe el nivel socioeconómico de las participantes. El estudio cuenta con aleatorización, cegamiento, baja atricción y descripción de los abandonos. Puntaje de Jadad: 3 puntos.

Estudio 4: Xianglan et al.¹³

Se observó prospectivamente una cohorte de 75,221 mujeres posmenopáusicas de raza asiática, sin antecedente de fractura o cáncer, y se registró la incidencia de fractura osteoporótica conforme a su nivel de ingesta de soya, clasificado por quintiles. Se presentaron resultados dicotómicos. Se midió la incidencia de fractura por quintiles de consumo de soya. Duración: tres años. La población de mujeres estudiadas perteneció a 7 comunidades urbanas de Shangai, China. El estudio no cuenta con aleatorización ni cegamiento, ya que es un estudio de cohorte prospectiva. Tiene baja atricción y se describen los abandonos. Puntaje de Jadad: no aplicable por ser estudio de cohorte prospectiva.

Métodos de la revisión

Tres revisores de forma independiente analizaron la calidad de los ensayos. Para valorar la calidad de estos estudios se usó la escala de Jadad (1995)¹⁴, que comprende cinco puntos básicos: 1) presencia de aleatorización, 2) descripción y adecuación de la aleatorización, 3) presencia de cegamiento, 4) descripción y adecuación del cegamiento, y 5) descripción de pérdidas y retiradas del estudio. De acuerdo al estudio original de Jadad¹⁴ todo ensayo clínico experimental que reúna tres o más criterios podría considerarse de calidad suficiente para considerarlo en un análisis combinado posterior.

Para el metanálisis se utilizó el software EPIDAT versión 3.1. Los resultados se expresaron en riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza del 95% para cada estudio. Se realizó el análisis de heterogeneidad, cuya falta de significancia indica que los resultados de los estudios incluidos son coherentes y homogéneos entre sí. Por ende, el análisis se llevó a cabo considerando también el modelo de efectos fijos. El nivel de significancia utilizado fue el convencional de p < 0,05. Se realizó la prueba de Begg y el funnel plot para buscar sesgos de publicación.

RESULTADOS

Se identificaron tres ensayos clínicos (controlados y aleatorizados) y un estudio de cohorte prospectivo para su inclusión en la revisión sistemática. Los detalles de los estudios incluidos fueron . Tabla 1.

La prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird's obtiene un valor p > 0,05, por lo que pueden considerarse resultados homogéneos.

Tabla 1. Resultados de los estudios incluidos

Estudio	Con fractura, con isoflavonas (a)	Sin fractura, con isoflavonas (b)	Con fractura, sin isoflavonas (d)	Sin fractura, sin isoflavonas (e)
Maugeri et al. ¹⁰	2	39	11	32
Passeri et al. ¹¹	4	16	9	11
Alexandersen et al. ¹²	11	121	11	149
Xianglan et al. ¹³	328	4 553	450	4 431

El gráfico de Galbraith refleja que los ensayos clínicos están dentro de la banda de confianza y por tanto ninguno contribuye en mayor medida a la heterogeneidad. El estudio de Alexandersen¹² se encuentra sobre la diagonal del gráfico y el estudio de Maugeri¹⁰ y el estudio de Passeri¹¹ se encuentra por debajo de la diagonal del gráfico. Tabla 2 y Figura 1.

Tabla 2. Prueba de heterogeneidad (dersimonian & laird's)

Estadístico Q (Ji-cuadrado)	Grados de libertad	Valor p
5,5173	3	0,1376
Estadísticos de heterogeneidad		Estimador
Varianza entre estudios		0,1165
Varianza intra-estudios		0,0196
Coefficiente RI*		0,8561
Coefficiente de variación entre estudios		1,0074
Medida de combinación:		Riesgo relativo
Nivel de confianza:		95%
Número de estudios:		4

*RI: coeficiente de Relación de Interacción (proporción de varianza total explicada por la varianza entre-estudios)

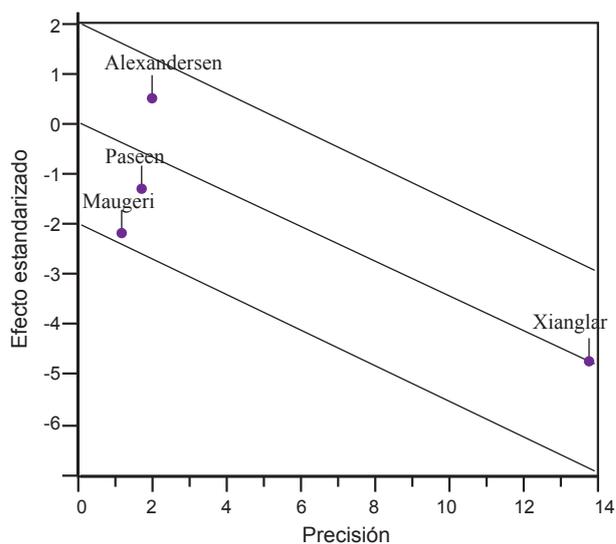


Figura 1. Dispersión de Galbraith para valorar la heterogeneidad

Los estudios de Maugeri¹⁰ y Xianglan¹³ encuentran que el uso de isoflavonas disminuye significativamente el riesgo de fracturas, mientras que los estudios de Passeri¹¹ y Alexandersen¹² no encuentran diferencia significativa en el uso de isoflavonas y placebo para el riesgo de fracturas. La presencia de homogeneidad se tuvo en cuenta para la combinación de los resultados, habiendo sido también prudente utilizar el modelo de efectos fijos para obtener la estimación global del efecto. Figura 2.

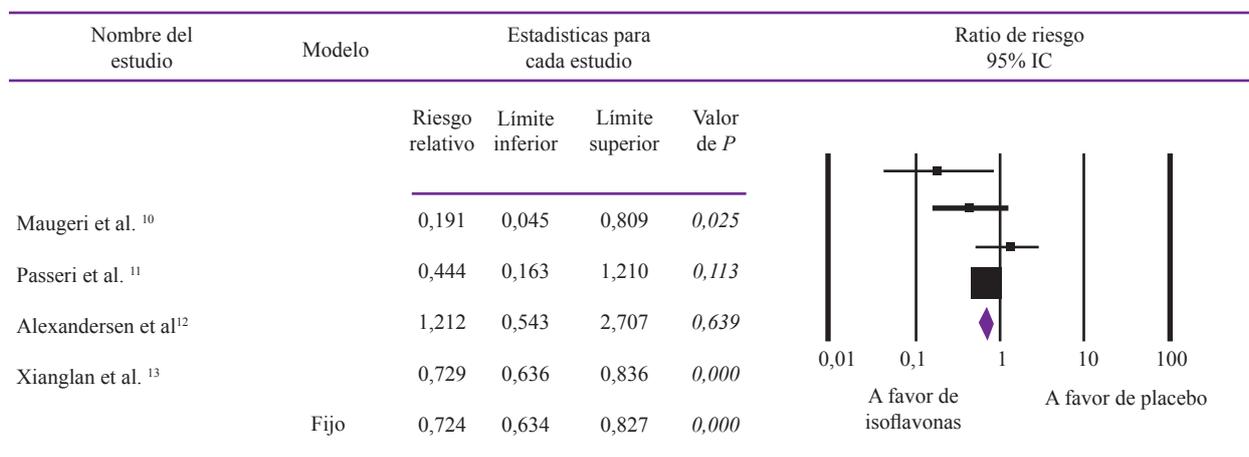


Figura 2. Análisis combinado por modelo de efectos fijos

La prueba de Begg y Egger no muestran resultados significativos, y el equivalente gráfico de estas pruebas o gráfico de embudo (funnel plot) indica ausencia de sesgo de publicación. Tabla 3y Figura 3.

Tabla 3. Pruebas para el sesgo de publicación

Nombre de la prueba	Estadístico Z	Estadístico t	Valor p	Grados de libertad
Prueba de Begg	1,0190	***	0,3082	***
Prueba de Egger	***	-0,5962	0,6115	2

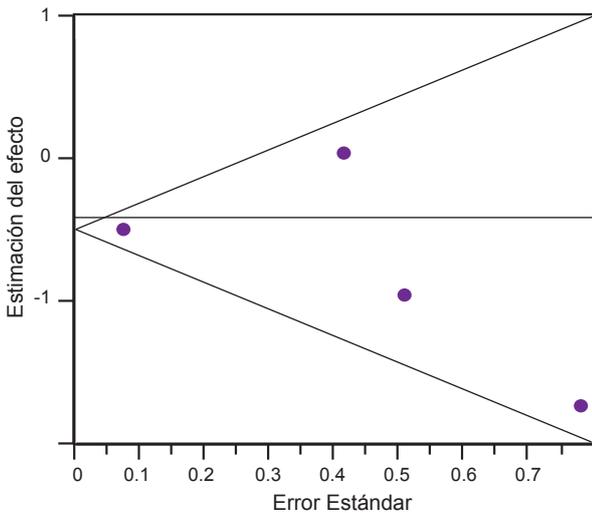


Figura 3. Gráfico en embudo o de Funnel

El análisis de sensibilidad pone de manifiesto que la medida final obtenida no es muy estable, sobre todo cuando se omiten los estudios de Alexandersen¹² o de Xianglan¹³. La falta de robustez del estimador global exige cierta precaución al interpretar estos resultados. Tabla 4.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente metanálisis permiten concluir que el uso de isoflavonas tiene un efecto significativo en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica.

Este estudio fue importante llevarlo a cabo considerando que no se disponía de evidencia de síntesis que haya evaluado la eficacia del tratamiento con isoflavonas en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica. Sólo se disponían de algunas revisiones sistemáticas sobre el efecto de las isoflavonas en la DMO, pero al ser ésta una variable intermedia (la cual mide indirectamente el riesgo de fractura), no era adecuada su comparación con la variable final primaria “riesgo de fractura”, la cual resulta mucho más apropiada para el diseño de este estudio. Hasta donde conocemos, éste es el primer estudio de síntesis que pondera el efecto de las isoflavonas en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica. Su mayor ventaja está en haber recopilado los estudios de mayor jerarquía que consideran como objetivo la incidencia de fractura en el corto plazo (2-3 años).

Este metanálisis consta de tres ensayos clínicos aleatorizados (de tipo abierto y cegados) y un estudio prospectivo de cohorte. Es importante observar que la combinación de los resultados de ensayos clínicos (diseños experimentales) con estudios prospectivos de cohorte (diseños observacionales) es un modelo al cual se recurre siempre que exista compatibilidad en los objetivos de estudio y siempre que cada diseño tenga la calidad suficiente para ingresarlo al análisis combinado. Esta tendencia epidemiológica actual es muy importante resaltarla, ya que la combinación de ambos diseños permite ganar información clave al respecto de los objetivos de estudio¹⁵.

Algunos autores consideran que los metanálisis de estudios de intervención deberían incluir solamente ensayos clínicos aleatorizados y controlados, ya que este tipo de estudios constituyen diseños más válidos para la inferencia causal en comparación con los diseños observacionales. Sin embargo, la revisión de los principales elementos que sustentan este concepto (que la aleatorización despeja la posibilidad de confusión, y que el doble-cegamiento minimiza el sesgo causado por el efecto placebo) sugiere que ambos tipos de diseño tienen fortalezas y debilidades, y que la inclusión de información a partir de estudios observacionales puede mejorar la inferencia basada solamente en ensayos clínicos aleatorizados. Más aún, una revisión de estudios empíricos sugiere que los metanálisis basados en estudios observacionales producen

Tabla 4. Análisis de sensibilidad (modelo de efectos aleatorios)

Estudio	Año	n	IC (95%)	Cambio relativo %
Maugeri et al. 1994	1994	44 588		11,79
Passeri et al. 1995	1995	44 716		5,86
Alexandersen et al. 2001	2001	43 880		-19,84
Xianglan et al. 2005	2005	1 084		-18,38
Global		44 756		****

estimaciones de efecto similares a aquellos provenientes de los metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Las ventajas de incluir tanto estudios observacionales como estudios aleatorizados en un metanálisis pueden superar las desventajas en muchos casos, de manera que, los estudios observacionales no deben descartarse a priori¹⁵.

La presencia de homogeneidad al combinar estos 4 estudios y la escasa cantidad de los mismos (sólo 4 estudios encontrados en la revisión sistemática) hizo prudente utilizar el modelo de efectos fijos para obtener la estimación global del efecto. De acuerdo a los resultados finales, el efecto global de las isoflavonas (RR combinado) obtuvo un valor de RR = 0,72 (IC95: 0,63, 0,83). Este valor de RR se correlaciona con una disminución del riesgo de fractura de 0,28 (28%), y la reducción del riesgo será de 37% y 17% en el mejor y peor escenario, respectivamente.

No obstante, el estimado combinado de RR no alcanzó significado estadístico cuando se utilizó el diseño de efectos aleatorios (datos no mostrados), encontrándose un RR = 0,66 (IC95: 0,40-1,09). A pesar de ello, este resultado muestra una clara tendencia a favor de las isoflavonas. Al respecto, se debe señalar que el modelo de efectos fijos permite la inferencia solamente para el conjunto de estudios incluidos, más no debería generalizarse esta inferencia para los estudios futuros que tengan el mismo objetivo (riesgo de fractura) o para estudios que no hayan sido considerados en el presente trabajo; es decir, el resultado de un estudio no incluido tendrá que evaluarse conjuntamente en un nuevo metanálisis (metanálisis acumulativo)¹⁶.

Algunas características de los individuos incluidos en los ensayos clínicos fueron distintas, como por ejemplo, la edad de enrolamiento de pacientes no fue similar en los estudios, dos de los ensayos clínicos consideraron a mujeres post-menopáusicas mayores de 65 años, mientras que el otro ensayo clínico consideró a mujeres post-menopáusicas entre 45 y 75 años. Además, el periodo de seguimiento en los ensayos clínicos fue dos años para los estudios de Maugeri¹⁰ y Passeri¹¹, y de tres años para los estudios de Alexandersen¹² y Xianglan¹³. De igual modo, hubo diferencias notables en los tamaños muestrales de los cuatro estudios, siendo el estudio observacional de Xianlang¹³ el que tuvo mayor muestra (75 221 mujeres). Asimismo, las mujeres no pertenecen a un mismo grupo étnico y no se describe el nivel socioeconómico en los estudios, que podrían ser variables confusoras importantes para los resultados y podrían afectar la homogeneidad de las poblaciones.

A pesar de estas diferencias, el resultado del estadístico Q (prueba de heterogeneidad) no permitió el rechazo de la hipótesis nula de homogeneidad (“si existe homogeneidad”), por lo cual se concluye que los tamaños de efecto de los estudios son homogéneos entre sí, siendo analizables por el modelo de efectos fijos.

Se debe observar que los metanálisis tienen limitaciones inherentes, incluyendo su naturaleza retrospectiva y agregada y su incapacidad para ajustarse a variables

individuales. Sin embargo, no hubo heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos a pesar que el tamaño muestral de los mismos varió en forma importante y que los resultados fueron más propensos a ser afectados por los estudios más grandes. Realizamos la prueba de sensibilidad y encontramos que el RR y el IC 95% se alteró sustancialmente después de retirar cualquiera de los estudios. El sesgo de publicación es un asunto importante en los metanálisis, ya que los resultados positivos son los que más se publican y, por ello, un metanálisis podría sobreestimar el efecto real o la asociación. En los estudios considerados en nuestro análisis, el desenlace evaluado fue el riesgo de fractura y no la DMO o el nivel de marcadores de resorción ósea; y la mitad de los estudios reportó una asociación significativa con el uso de isoflavonas. Por lo tanto, al tomarse en cuenta una variable mucho más robusta (riesgo de fractura), el efecto de las isoflavonas podría, más bien, estar subestimado.

Por otro lado, es interesante la comparación de estos hallazgos con los de otros estudios similares que evalúan el efecto de otras alternativas hormonales en la reducción del riesgo de fractura. En relación a ello, el más reciente estudio de síntesis (metanálisis) con la TRH corresponde al de Guyatt et al.¹⁷, donde se combinan los resultados de 6 ensayos clínicos que evaluaron riesgo de fractura entre sus objetivos; sin embargo, este estudio no incluye los resultados del ensayo Women’s Health Initiative (WHI)¹⁸, lo cual podría considerarse una debilidad teniendo en cuenta que el estudio WHI constituye una evaluación clave en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica con el uso de la TRH. Los resultados del metanálisis de Guyatt et al. mostraron un efecto global favorable a la TRH, alcanzando un valor de RR = 0,66 (IC 95: 0,41 / 1,07). Este valor de RR se correlacionó con una disminución del riesgo de 0,4 (34%), aunque no alcanzó significado estadístico.

Será importante el diseño de estudios de tipo costo-efectividad además de métodos cuantitativos para ponderar el binomio riesgo-beneficio¹⁹ y contrastar así los resultados con otras alternativas hormonales, como tibolona, raloxifeno y TRH; no obstante, la falta de evidencia de síntesis (meta-análisis) en relación a riesgo de fractura osteoporótica con tibolona y raloxifeno no hace propicia la idea de contrastar estas intervenciones como otra opción terapéutica. Recientemente, el estudio LIFT (*The Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone Study*), cuyo objetivo primario era la valoración de la tasa de incidencia de fracturas fue suspendido prematuramente por incremento del riesgo de enfermedad cerebro-vascular.²⁰ En relación a la evidencia para raloxifeno en riesgo de fractura, el estudio de Guyatt et al.¹⁷ no consideró apropiado combinar los resultados de los estudios de Ettinger et al.²¹ y Lufkin et al.²² debido a la gran heterogeneidad encontrada.

De igual modo, será importante la ejecución de ensayos clínicos comparativos (“head-to-head”) entre las alternativas hormonales disponibles, teniendo en cuenta que, hasta donde sabemos, el estudio de Morabito et al.²³

es uno de los pocos estudios (sino el único) con un diseño comparativo entre isoflavonas y TRH. Al respecto, los resultados de este ensayo cuantifican la incidencia de eventos adversos con ambas intervenciones y en relación al placebo en el corto plazo (1 año), no encontrando diferencia significativa entre el uso de isoflavonas y el placebo. En cambio, sí se observó diferencia significativa entre la TRH y placebo en cuanto al sangrado vaginal y dolor mamario (mastodinia).

En conclusión, las isoflavonas tendrían un efecto positivo en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica, en el corto plazo. No obstante, será importante la ejecución de un mayor número de ensayos clínicos y estudios prospectivos de cohorte que tengan como objetivo primario la incidencia de fractura osteoporótica, y no solamente la DMO o el nivel de los marcadores de resorción ósea. Además, debe evaluarse este efecto en el largo plazo para incrementar la certidumbre de estos hallazgos iniciales.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:

Rafael Bolaños, es asesor médico para la Cía. Farm. Grupo Farma.

Edgar Díaz, no manifiesta conflictos de interés

Leandro Huayanay, no manifiesta conflictos de interés

Carlos De la Puente, no manifiesta conflictos de interés

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibáñez A., Rokes C., León G., Calvo A. Evaluación de la densidad mineral ósea radio en ultradistal en mujeres y hombres de la costa, sierra y selva del Perú. *Rev Peru Reumatol* 2003; 9 (1): 9 – 25.
2. Webb R.; Fernandez-Baca G. En: Anuario Estadístico: “Perú en cifras 2007”. Editado por Instituto Cuánto; Cap 4: Población; Tabla 4.3: Población según sexo y grupos de edad; Pag. 212.
3. Rossow J. et al (WHI investigators). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
4. Deady J. Clinical monograph: hormone replacement therapy. *J Manag Care Pharm* 2004; 10: 33-47.
5. Palacios S. Fitoestrógenos. Editorial Harcourt S.A., España, 2002.
6. Howes L. et al. Isoflavone therapy for menopausal flushes: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55: 203-211.
7. Taku K. et al. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: A meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1148-1156.
- 8.- Middleton E. et al. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Reviews* 2000; 52: 717-733.
9. Wang P-Y et al. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2007: 1-7.
10. Maugeri M, Panebianco P, Russo MS, et al. Ipriflavone-treatment of senile osteoporosis: results of a multicenter, double-blind clinical trial of 2 years. *Arch Gerontol Geriatr* 1994; 19: 253-263.
11. Passeri M, Biondi D, Costi E, et al. Effects of 2-year therapy with ipriflavone in elderly women with established osteoporosis. *Ital J Mineral Electrolyte Metab* 1995; 9: 137-144.
12. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1482-88.13. Xianglan Z. et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1890-1895.
14. Jadad et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: An annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clinical Trials* 1995; 16: 62-73.
15. Shrier I. et al Should meta-analysis of interventions include observational studies in addition to randomized controlled trials? A critical examination of underlying principles. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 1203-1209.
16. Borenstein M, Hedges L, Rothstein H. Meta-Analysis Fixed Effects vs. Random Effects. <http://www.Meta-Analysis.com>
17. Guyatt G. et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in post-menopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23: 524-539.
18. Cauley J. et al. (WHI investigators). Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. The Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-1738.
19. Mussen F. et al. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines - Part 1: The development of a new model using multi-criteria decision analysis. *Pharmacop-epidemiol Drug Safety* 2007; 16: s2-s15.
20. Cummings S. et al. LIFT study is discontinued. *BMJ*. 2006 Mar 18; 332 (7542): 667.
21. Ettinger et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. (The MORE study) *JAMA* 1999; 282: 637-645.
22. Lufkin et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: A randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1747-1754.
23. Morabito N. et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: A randomized double-blinded placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.

CORRESPONDENCIA

Rafael Bolaños

rbolanosd@correo.unmsm.edu.pe

Recibido: 01/12/07

Arbitrado: Sistema por pares

Aprobado: 01/03/08