

Fitoestrógenos

M.^a TRÁNSITO LÓPEZ LUENGO

Farmacéutica.



Plantación de soja.

La influencia de la soja en la calidad de vida durante la menopausia ha sido confirmada en numerosos estudios epidemiológicos.

Su consumo no sólo es beneficioso en el alivio de la sintomatología climatérica, sino que también se asocia con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, del cáncer de mama y de endometrio, así como de la osteoporosis. Por tanto, aunque son limitados los estudios al respecto, los datos actuales sugieren que los fitoestrógenos son unos compuestos a tener en cuenta en el campo de los medicamentos alternativos a la terapia hormonal sustitutiva (THS).

Desde hace unos años se han venido realizando diversos estudios epidemiológicos en los que se compara la dieta occidental con la oriental, especialmente la de Japón y otros países asiáticos, donde existe una menor incidencia de enfermedad cardiovascular y de algunos cánceres hormonodependientes como el de mama, endometrio, próstata y colon. Las mujeres de estos países también tienen variaciones del ciclo menstrual, y no padecen algunos trastornos típicos del climaterio, como las sofocaciones.

Estos estudios han desvelado que el consumo de soja y sus productos

derivados, y en especial de isoflavonas (componentes de la soja), varía ampliamente. La dieta occidental contiene 5 mg/día de isoflavonas; los países asiáticos, 40-50 mg/día, y el Japón, 200 mg/día. A partir de estos hallazgos se midieron las concentraciones de lignanos e isoflavonas en plasma y orina, encontrando relación con bajas concentraciones de estos compuestos y la mayor incidencia de las enfermedades anteriormente citadas, lo cual se refuerza aún más cuando se demuestra que japoneses residentes en Estados Unidos y que cambian sus hábitos dietéticos, al cabo del tiempo igua-

lan su riesgo con respecto a la población general, lo cual sugiere que no solamente los factores raciales y genéticos están implicados en el desarrollo de estas enfermedades.

Dada la asociación hormonal de estas enfermedades, se atribuye el efecto protector ante éstas de la dieta oriental a las isoflavonas de la soja, que poseen una débil actividad estrogénica.

Características

Definición

Los fitoestrógenos son compuestos naturales que forman parte de nu-

merosos alimentos. Existen varios tipos de fitoestrógenos, entre los que se incluyen los lignanos, las isoflavonas, los cumestanos y las lactonas del ácido resorcílico. Estos compuestos se encuentran en una gran variedad de vegetales, especialmente cereales, legumbres, hortalizas y frutas; sin embargo, la soja parece ser la fuente más abundante.

En el caso de los lignanos, se encuentran preferentemente en los cereales integrales; las isoflavonas, en la soja; los cumestanos, en la alfalfa, y las coles y las lactonas del ácido resorcílico son producidas por algunos hongos que contaminan los cereales, por lo que se considera que estos últimos compuestos deben ser agrupados dentro del término micoestrógenos.

De todos estos, las isoflavonas, como la genisteína, la daidzeína y la gliciteína, parecen ser la clase más potente de fitoestrógenos.

Estructura

Los fitoestrógenos son moléculas no esteroideas y poseen una estructura difenólica heterocíclica común, a la que se encuentran unidos grupos oxo, ceto, hidroxilo y ésteres de metilo. Desde el punto de vista estructural y funcional, se trata de sustancias similares al 17- β -estradiol y a los SERM (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos), ya que están dotados de una menor o mayor actividad estrogénica. En realidad, se le atribuyen propiedades estrogénicas y antiestrogénicas, ya que en la prevención de la enfermedad cardiovascular y los sofocos actuarían como agonistas, mientras que en la reducción de cánceres hormonodependientes actuarían como antagonistas.

Las isoflavonas, en general, y la genisteína, en particular, parecen tener más afinidad por el receptor para estrógenos beta que por el receptor para estrógenos alfa, por lo que, dada la diferente distribución de los receptores para estrógenos alfa y beta, hay una clara posibilidad de que las isoflavonas pudieran mostrar efectos tejidos-específicos, es decir, cabe esperar que sus



La soja es parte fundamental de la dieta japonesa.

acciones sean más marcadas en aquellos órganos y tejidos diana en los que predominan los receptores beta, como son el sistema nervioso central, el hueso, la pared vascular y el tracto urogenital; de la misma forma que al no tener casi acción sobre el receptor estrogénico alfa se evitaría la proliferación del tejido mamario y endometrial.

Estudios epidemiológicos han demostrado que una dieta rica en isoflavonas reduce la incidencia de la sintomatología climatérica y, en especial, de los sofocos

Absorción y metabolismo

Es importante tener en cuenta que, en su estado original en los vegetales, los fitoestrógenos se encuentran en forma glicosilada inactiva, es decir, como precursores. Solamente después de ser ingeridos, mediante la acción enzimática de las bacterias intestinales, pierden la molécula de glucosa, transformándose en sus formas activas, las cuales son entonces absorbidas, ingresando a la circulación enterohepática y pudiendo ser excretados de nuevo por la bilis. En este caso, volverán a ser desconjugados por la flora intestinal, reabsorbidos, re-

conjugados nuevamente por el hígado y, finalmente, excretados en la orina.

Es por ello que su absorción por la mucosa intestinal está totalmente condicionada por las bacterias de la flora intestinal y, por tanto, el uso de antibióticos o las enfermedades gastrointestinales van a afectar el metabolismo de estos compuestos. También una ingesta elevada de fibra puede dificultar la absorción.

Acción sobre la sintomatología climatérica

Estudios epidemiológicos han demostrado que una dieta rica en isoflavonas reduce la incidencia de la sintomatología climatérica y, en especial, de los sofocos. Así, aproximadamente el 75-85% de las mujeres occidentales los experimentan, mientras que sólo un 15-25% de las mujeres japonesas los experimentan.

Son muchos los estudios con diferentes diseños que confirman una mejoría significativa de las sofocaciones en las mujeres tratadas con isoflavonas respecto a los controles; sin embargo, sus conclusiones pueden parecer en ocasiones confusas, ya que recogen resultados de mujeres de otros países y, con ello, pueden influir los diversos aspectos socioculturales en la aparición de la sintomatología climatérica.

Por este motivo se publicó recientemente en España un ensayo clínico realizado en 190 mujeres posmenopáusicas pertenecientes a nueve comunidades autónomas distintas que fueron tratadas con un preparado de isoflavonas de soja. Después de 4 meses de tratamiento se observó una disminución significativa del número de sofocaciones en un 80,82% de las mujeres. Además, se observó una mejoría significativa en los demás parámetros evaluados: trastornos del sueño, nerviosismo, estado de ánimo depresivo y disminución de la libido.

En relación con la sintomatología climatérica derivada de la atrofia vaginal, todavía no existe evidencia de efectos tróficos clínicamente significativos.

Efecto sobre el riesgo cardiovascular

Estudios epidemiológicos revelan la existencia de tasas más bajas de enfermedad cardiovascular en los países orientales que en los occidentales, atribuyendo a la dieta rica en fitoestrógenos la responsabilidad de esta protección. Este hecho también podría ser debido a que los niveles de colesterol más bajos pueden ser el resultado de una menor ingesta de grasa saturada, así como de otros factores.

De todos modos, los fitoestrógenos actúan en la menopausia como agonistas estrogénicos, por lo que su contribución en la disminución del riesgo cardiovascular se deberá a su capacidad de modificar el perfil lipídico, a su actividad antioxidante, a la inhibición de la agregación plaquetaria y a sus efectos directos sobre el sistema vascular.

El efecto beneficioso de la soja en la modificación de los niveles del colesterol sérico ha sido demostrado en diferentes ensayos clínicos. Este efecto es muy variable, dándose desde pequeños beneficios hasta una actividad comparable con las drogas inhibidoras de la 3-hidroxy-3-metilglutaril coenzima A reductasa.

De todos modos, todavía no está claro si son las isoflavonas u otros componentes de la soja los responsables de los efectos hipocolesterolemiantes.

En lo que refiere a su actividad antioxidante, las isoflavonas protegen de la oxidación al colesterol LDL, y tienen, por tanto, un efecto preventivo ante la arteriosclerosis. De hecho, se ha demostrado que la genisteína y la daidzeína inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y aniones superóxido.

Por otro lado, la terapéutica estrogénica está asociada con un incremento en el riesgo de trombosis venosa. Sin embargo, las isoflavonas, y en especial la genisteína, inhiben la agregación plaquetaria y, por tanto, actúan inhibiendo la formación de trombina en la placa aterosclerótica. Esto podría explicarse por la capacidad de la genisteína de inhibir a la tirosinasa.

Con respecto a sus acciones sobre el sistema vascular, la mayoría de



El consumo de soja es cada vez mayor en Occidente.

los estudios han sido realizados en primates y han mostrado efectos similares a los del estradiol, concluyendo que los fitoestrógenos derivados de la soja pueden tener un efecto protector en el endotelio vascular similar al del estradiol.

Osteoporosis

Aunque se ha pensado que la baja tasa de fractura de cadera entre las mujeres asiáticas era debida al efecto protector de las isoflavonas, en la actualidad se cree que es debido a la existencia de un eje de la cadera más corto.

En realidad, existen pocos estudios clínicos en humanos al respecto, de manera que las evidencias científicas de los beneficios potenciales de las isoflavonas sobre el metabolismo óseo provienen de las conclusiones de los numerosos estudios realizados con ipriflavona, una isoflavona sintética que sufre biotransformación extensa en el intestino y se convierte en numerosos metabolitos, entre ellos la daidzeína. En una revisión de los ensayos clínicos controlados aleatorios, la ipriflavona (400-600 mg/día) tuvo un efecto de ahorro de masa ósea.

Los datos disponibles sobre las isoflavonas naturales son todavía limitados, aunque sugieren un efecto reductor sobre la reabsorción ósea.

Cáncer de mama

Los estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de cáncer de mama es bastante menor en las mujeres menopáusicas orientales que en las occidentales. Además, también se ha comprobado que las mujeres asiáticas que emigran a Occidente y adoptan los hábitos dietéticos occidentales, incrementan el riesgo de padecer este tipo de cáncer.

Asimismo, las mujeres asiáticas que padecen cáncer de mama tienen mejor pronóstico que las occidentales, experimentan menos metástasis, y cuando éstas se dan muy pocas presentan más de tres ganglios afectados. Por todo ello, se cree que una dieta rica en fitoestrógenos de la soja confiere cierta protección ante esta enfermedad.

Los estudios
epidemiológicos
demuestran que
la incidencia de cáncer
de mama es bastante
menor en las mujeres
menopáusicas orientales
que en las occidentales

El efecto anticancerígeno que tienen los fitoestrógenos se debe, principalmente, a su capacidad de inhibir ciertas enzimas implicadas en la diferenciación y crecimiento tumoral (ADN topoisomerasas I y II, tirosinasa, cinasa ribosómica S6 y aromatasas). También se ha observado que la ingesta de soja alarga la duración del ciclo menstrual, lo cual se relaciona con una menor incidencia de cáncer de mama. Esto se basa en que durante la fase lútea existe una tasa mitótica en el tejido mamario que es casi cuatro veces mayor que la observada durante la fase folicular, de modo que una mujer con ciclos menstruales más prolongados tendría menos fases lúteas durante su período reproductivo, lo que haría dis-

minuir el riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Otros cánceres

Al igual que en el cáncer de mama, una dieta rica en fitoestrógenos se asocia con una menor incidencia de cáncer de endometrio en mujeres menopáusicas y de próstata en el hombre.

Respecto a otros tipos de cánceres, los ensayos clínicos sobre los posibles efectos de los fitoestrógenos son muy escasos y no concluyentes.

Conclusión

En la actualidad, cada vez más mujeres menopáusicas españolas solicitan alternativas a la THS debido, entre otras razones, a la desconfianza que produce este tratamiento, al rechazo clínico de algunas pacientes y a la incomodidad que supone para la mujer.

Los fitoestrógenos constituyen una buena opción alternativa a la THS y, aunque aún se necesitan muchos más estudios, la experiencia de otras culturas avala su seguridad y tolerabilidad como terapia alternativa. Sus efectos beneficiosos están bien documentados, y estarían indicados en aquellas mujeres que no desean o en las que está contraindicado el tratamiento hormonal. También lo estarían como continuación en mujeres que hayan realizado largos tratamientos con estrógenos. □

Bibliografía general

- Bris M. Fitoterapia en la vida de la mujer. Madrid: EDIMSA, 2001.
- Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. Zaragoza: Acribia, 2001.
- Durán M. Fitoestrógenos. Rev Gin Obst 2001;2(3):138-47.
- Evans WC. Farmacognosia. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1986.
- Kuklinski C. Farmacognosia. Barcelona: Omega, 2000.
- Mayo JL. The remarkable health benefits of soy isoflavones. Clinical Nutrition Insights 1998;6(13):1-4.
- Navarro C, Beltrán E. Fitoestrógenos. Posibilidades terapéuticas. Revista de Fitoterapia 2000;1(3).