

Soja

Actividad sobre la piel

El farmacéutico dispone actualmente en su sección de dermofarmacia de numerosos productos para el cuidado de la piel que incluyen componentes de la soja en su formulación. Para poder aconsejar a los clientes sobre las propiedades reales de estos preparados, es preciso disponer de información científica contrastada al respecto. En esta revisión, los autores nos la ofrecen.

ÁNGEL M. VILLAR DEL FRESNO, TERESA ORTEGA HERNÁNDEZ-AGERO

Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Las semillas de la soja, leguminosa que corresponde a la especie botánica *Glycine max* L. Merrill., se emplean en la actualidad para la obtención de diferentes productos —aceite, proteínas, lecitina, isoflavonas— que son de interés para el hombre por su valor alimentario o por su aplicación en farmacia¹. El consumo habitual de soja está asociado a una menor incidencia de alteraciones cardiovasculares, manifestaciones sintomáticas de la menopausia (sofocos y osteoporosis) y ciertos tipos de cánceres en humanos.

Se han identificado, entre sus componentes, glúcidos (15-35%); prótidos (35-40%) —aminoácidos esenciales como histidina, lisina, isoleucina, tirosina, etc.—; lípidos (15-20%) con un 2-3% de fosfolípidos, especialmente lecitina; esteroides, saponósidos, carotenoides, vitaminas (especialmente del grupo B), enzimas, ácido fítico y compuestos fenólicos entre los que se encuentran isoflavonas, siendo las principales genisteína (5,7,4'-trihidroxi-isoflavona), daidzeína (7,4'-dihidroxi-isoflavona) y gliciteína (7-4'-dihidroxi,6-metoxi-isoflavona) y sus correspondientes derivados glucosilados¹. Son numerosas las acciones farmacológicas atribuidas, tanto a diversos extractos obtenidos de estas semillas como a sus componentes aislados, principalmente genisteína. En lo

que se refiere a la piel, hay trabajos científicos en los que se analizan sus efectos farmacológicos y se hipotetiza sobre sus mecanismos de acción, pero los ensayos clínicos son escasos.

Componentes activos

La piel es una barrera natural frente a diferentes agresiones producidas por factores externos (radiaciones, contaminantes, etc.) e internos (agentes oxidantes, disfunción hormonal, etc.), que conducen a un envejecimiento cutáneo prematuro y a alteraciones diversas como hipo e hiperpigmentaciones, dermatitis, cáncer, etc.

Se viene observando un incremento notable en el número de productos dermatológicos y cosméticos que incorporan en su composición extractos, aceite o principios activos de la soja. Ello es debido a que, en publicaciones científicas recientes, se han determinado una serie de actividades farmacológicas que pueden ser de interés en el mantenimiento de la piel y en la prevención o tratamiento de algunas de sus alteraciones.

Isoflavonas. Los estudios científicos demuestran que algunos extractos de soja y sus isoflavonas, principalmente

genisteína, actúan sobre la estructura de la piel incrementando su firmeza y densidad e induciendo la producción de melanina. Asimismo, pueden prevenir las secuelas originadas por exposición solar y ejercer un efecto antioxidante y antiinflamatorio. También previenen la pérdida de colágeno subsecuente a la deprivación estrógena en el período climatérico de la mujer.

Aceite. También pueden emplearse en dermofarmacia otros componentes de la soja, como el aceite, rico en ácidos grasos insaturados (oleico, linoleico y linolénico), que además de poseer un elevado valor nutritivo, tiene utilidad como vehículo de medicamentos. Así, se ha verificado su eficacia y nula toxicidad sobre la piel como vehículo de agentes fotosensibilizantes en terapias fotodinámicas². En la actualidad se utiliza en la fabricación de jabones y productos cosméticos.

Lecitina y derivados fitosterólicos.

La lecitina, con actividad hipocolesterolemizante, se emplea en tecnología farmacéutica en la elaboración de liposomas y emulsiones, además de utilizarse en alimentación (fabricación de margarinas). Los derivados polietilenglicólicos de los fitosteroides (campesterol, estigmasterol o sitosterol) se emplean en formulaciones cosméticas como agentes emulsificantes, limpiadores, solubilizantes y acondicionadores para la piel.

Lunasina. Finalmente, en los últimos años se ha identificado un péptido de 43 aminoácidos denominado lunasina que tiene actividad antimutágena y antitumoral por vía tópica, ya que inhibe la proliferación de células epidérmicas e induce de forma selectiva apoptosis sobre células can-

Soja, piel y fotoexposición

Actividad antitumoral. Algunos científicos indican que la aplicación tópica de leche de soja es capaz de prevenir algunos de estos procesos y, sobre todo, la aparición de tumores inducidos por luz UVB en ratón¹⁰.

Las isoflavonas, y en concreto la genisteína, son capaces de controlar en cierta forma el proceso inflamatorio en la piel, pues actúan inhibiendo distintos tipos de mediadores proinflamatorios. Mediante ensayos en animales y en cultivos celulares, se ha comprobado que la genisteína inhibe la expresión de cicloxigenasa-2 inducible en queratinocitos y la síntesis de PGE2 incrementada por la radiación UVB en cultivos de células epidérmicas. Además, al inhibir las tirosinquinazas, impide la fosforilación de residuos de tirosina del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) que se activa por esta radiación. La activación del receptor EGF por la radiación UVB conduce a la activación de la fosfolipasa epidérmica. También interfiere el proceso de activación del factor de crecimiento vascular epidérmico (VEGF) y la producción de interleuquinas (IL-8) originados por activación de queratinocitos mediada por TNF¹¹.

Actividad antieritemática. Un ensayo clínico publicado por Wei et al¹² (2003) ha comprobado la eficacia de la genisteína en la prevención de quemaduras solares en la piel del dorso de 6 hombres con dos tipos de piel: II y IV. La aplicación tópica de dosis entre 0,1 y 5 mmol/cm² de genisteína 60 min antes de la exposición a la luz UV evitó la aparición de eritema.

Control de la fotocarcinogénesis. La genisteína, además, controla la fotocarcinogénesis mediante la activación de enzimas antioxidantes y por su actividad captadora de radicales libres de oxígeno. Wei et al¹¹ (2002) han demostrado que esta isoflavona es capaz de inhibir la producción de

peróxido de hidrógeno, 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) y malondialdehído (MDA) en epidermis de ratón expuesta a radiación UVB. De esta forma, es capaz de prevenir el daño oxidativo inducido por radiaciones UV sobre el ADN y sobre las membranas lipídicas, inhibiendo la peroxidación lipídica. La mayor potencia antioxidante corresponde a la genisteína junto con el S-equal [(S)-4',7-dihidroxi-isoflavano], estereoisómero activo procedente del metabolismo bacteriano intestinal de la daidzeína¹³. En relación con su potencial anticanceroso, es interesante mencionar el estudio realizado en ratones para demostrar la eficacia de las isoflavonas de soja en la prevención de las alteraciones precancerosas inducidas por aplicación tópica de ésteres de forbol (TPA). Tras la aplicación de éstos, se origina una disminución en el contenido de glutatión reducido (GSH) y una disminución en la actividad de sus enzimas metabolizantes (glutathion-S-transferasa, GST) y otras enzimas antioxidantes. Por el contrario, se observa un incremento en la síntesis de ADN y por ello el inicio de un tumor. La aplicación tópica de isoflavonas media hora antes de iniciar el contacto con el éster de forbol no sólo impide la síntesis de ADN, sino que restablece el contenido en GSH, GST y enzimas antioxidantes, por lo que inhibe las alteraciones bioquímicas inducidas por TPA¹⁴. De la misma forma, el metabolito S-equal previene en ratón los efectos carcinogénicos de la radiación UV y agentes químicos como 7,12-dimetil-benzoantraceno (DMBA) sobre la piel¹⁵.

Inhibición del crecimiento celular.

La genisteína, además, actúa sobre determinadas señales de transducción celular, inhibiendo el crecimiento celular, incrementando la apoptosis y por ello, reduciendo el efecto invasivo de las células cancerosas, sin afectar al crecimiento de fibroblastos¹⁶. El mecanismo de acción implicado parece ser una inhibición específica de una proteintirosinquinasa (PTK) que interviene en la fosforilación de residuos de tirosina de determinados receptores de membrana implicados en las señales de transducción. Inhibe la topoisomerasa II que participa en la replicación, transcripción y reparación del ADN e in-



hibe la expresión de distintos protooncogenes (*c-fos* y *c-jun*)¹⁶. Estas acciones, junto a su elevado poder antioxidante, le confieren la capacidad de bloquear las fases de iniciación y promoción de la carcinogénesis.

Prevención del melanoma. Las isoflavonas, principalmente la genisteína, al incrementar la producción de melanina y la actividad tirosinasa, ejerce un efecto protector de los melanocitos frente a la radiación UVB y por ello preventivo de la aparición de melanomas. Además es capaz de inhibir, por diferentes mecanismos, los cambios producidos sobre el proceso apoptótico en células cancerosas epidérmicas y queratinocitos humanos¹⁷. Asimismo, al alterar la expresión de gangliósidos y otros antígenos, facilita el reconocimiento inmune⁹.

Estos datos sugieren que la genisteína y, por tanto, los extractos de soja que contengan isoflavonas, podrían ser beneficiosos en la prevención y tratamiento de las alteraciones de la piel causadas por la exposición a la luz UV: eritema, inflamación, envejecimiento, alteraciones en la pigmentación, fotocarcinogénesis, etc, por lo que contribuirían a potenciar el efecto fotoprotector de los filtros solares^{18,19}. Sin embargo, es necesario hacer constar la necesidad de realizar nuevos ensayos clínicos, con mayor número de participantes que garanticen su eficacia.

cerosas³⁻⁵. Su especial mecanismo de acción le hace ser eficaz frente a cánceres originados por alteración de la cromatina. Este péptido se internaliza en la célula, localizándose en el núcleo donde inhibe la acetilación de histonas (cromatina hipoacetilada), lo que causa la interrupción de la mitosis y, por tanto, la muerte celular. Esto ocurre únicamente en células en proceso de transformación (expuestas recientemente al agente canceroso), no en células normales, ni en líneas celulares cancerosas estables.

Acción sobre las propiedades estructurales de la piel

Diversos trabajos científicos han constatado las acciones de algunos componentes de la soja sobre las propiedades estructurales de la piel. A continuación se describen.

Estimulación de la producción de ácido hialurónico. Se ha observado que la aplicación tópica durante 6 meses de un extracto de leche de soja fermentada con *Bifidobacterium* que contiene genisteína y daidzeína restablece los cambios en elasticidad y viscosidad de piel de ratón, incrementando el contenido en ácido hialurónico, hidratando y consiguiendo un incremento del grosor. También disminuye significativamente la pérdida de elasticidad de la piel del antebrazo en el hombre, tras la aplicación durante 3 meses de un gel que contiene un 10% de ese mismo extracto. Los autores del trabajo concluyen que este extracto puede ser un ingrediente nuevo que sirva para prevenir la pérdida de elasticidad de la piel, pues incrementa la producción de ácido hialurónico⁶.

Efectivamente, las isoflavonas de soja, principalmente genisteína y daidzeína, estimulan la producción de ácido hialurónico en cultivo de queratinocitos humanos y en ratones *in vivo*. Se ha comprobado que genisteína, al igual que ocurre con estradiol, incrementa la concentración de ácido hialurónico, especialmente en la dermis, por lo que podría aplicarse en alteraciones cutáneas que cursan con pérdida de este ácido⁷.



Estimulación de la producción de fibroblastos. Por otra parte, es sabido que un derivado de la vitamina A, el ácido 14-*trans* retinoico, estimula la proliferación de fibroblastos, lo que origina un incremento en la producción de procolágeno tipo I, mientras que disminuye la expresión de metaloproteinasas degradantes, tanto en cultivos celulares como por aplicación tópica sobre la piel. Sobre estos mecanismos de acción se asienta la eficacia de este derivado para reparar las alteraciones consecuentes al envejecimiento cutáneo de tipo cronológico y fotoinducido.

Sin embargo, las concentraciones del ácido *trans* retinoico que inducen estos efectos beneficiosos, también producen una estimulación en la proliferación de queratinocitos que puede ser responsable, tras su aplicación tópica, de descamación epidérmica y de irritación de la piel (eritema). Se piensa que estos efectos adversos están probablemente relacionados con un incremento en la producción de interleuquina-1 (IL-1) y otras citoquinas con efectos proinflamatorios sobre la vasculatura de la piel (incremento en la permeabilidad vascular e infiltración leucocitaria perivascular).

Para resolver este problema, Varani et al⁸ proponen la aplicación tópica del ácido retinoico con alguna sustan-

cia que, sin alterar sus efectos beneficiosos sobre la dermis, pueda evitar los efectos irritativos sobre la epidermis, por ejemplo, un inhibidor del factor de crecimiento epidérmico. Dentro de este grupo de productos, estudiaron los efectos de la administración conjunta de ácido retinoico con extractos de soja completos o bien con isoflavonas aisladas como genisteína, daidzeína y gliciteína. Los resultados demuestran que el extracto de soja completo es más eficaz que las isoflavonas aisladas para inhibir la hiperplasia epidérmica en piel y la proliferación de queratinocitos en cultivos celulares, sin que se modifique la proliferación de fibroblastos, ni disminuya la producción de procolágeno I inducida por el ácido retinoico, más bien todo lo contrario, pues la incrementa. Entre las isoflavonas, resulta más eficaz genisteína que daidzeína y gliciteína, siendo inactivo el glucósido genistina.

Prevención y tratamiento de secuelas de la exposición al sol

Las radiaciones solares, principalmente UVA y UVB, actúan directamente sobre las proteínas estructurales de la piel (colágeno y elastina) y modifican los sistemas enzimáticos

encargados del mantenimiento de su elasticidad y del control de la inflamación y congestión cutáneas. Se origina un desequilibrio en el balance entre síntesis y degradación del colágeno; se incrementa la síntesis de metaloproteinasas (MMP) degradantes del colágeno mientras que sus inhibidores tisulares (TIMP) permanecen inalterados, por lo que se produce una pérdida en la elasticidad cutánea; se activan receptores de factores de crecimiento celular e interleucinas y se origina, además, un incremento de la actividad de elastasas y peptidasas y la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible. De esta forma, por efecto de las radiaciones, la epidermis se desnaturaliza y cambia de forma, lo que causa la aparición de arrugas, neoplasmas cutáneos y dermatosis fotoinducidas.

Se sabe además, que la radiación UVB produce inflamación y proliferación en piel humana y animal, mediada en parte por activación de PKC y algunos metabolitos del ácido araquidónico⁹. Igualmente, como consecuencia de la capacidad de la radiación UV (B, A y C) para generar especies reactivas de oxígeno, se origina fotooxidación, agravada por una importante disminución en los sistemas de defensa antioxidante. Se producen modificaciones en el ADN y subsecuentemente procesos de mutagénesis y carcinogénesis.

También la exposición solar, principalmente a la radiación UVB, induce un efecto inmunodepresor, no solo tópico, sino también sistémico, que puede contribuir al efecto carcinogénico a dosis inferiores a las que produce eritema.

Beneficios de la aplicación de soja en piel y mucosas en la menopausia

La piel está regulada por los estrógenos en cuanto a su espesor, hidratación, pigmentación y perfil lipídico. Un adecuado nivel estrogénico favorece la renovación de la dermis y estimula la síntesis de fibras de colágeno y elastina de la epidermis, mejorando su elasticidad²⁰. La privación estrogénica que ocurre durante la menopausia causa una aceleración del envejecimiento cutáneo²¹.

Diversos estudios realizados en animales y algunos ensayos clínicos indican que la aplicación por vía oral o tópica de estrógenos (estradiol y estriol) induce un incremento en el espesor de la piel y en el contenido en colágeno. Ejemplo de ello es el ensayo realizado por Schmidt et al²² con 59 mujeres en período preclimaterico y con síntomas de envejecimiento cutáneo, en el que se demuestra que el tratamiento por vía tópica durante 6 meses con 0,01% de estradiol y 0,3% de estriol mejora considerablemente (61-100%) la elasticidad y firmeza de la piel, disminuyendo la profundidad de las arrugas y el tamaño del poro. Asimismo, se observó un incremento en fibras de colágeno sin afectar a las concentraciones sistémicas de estas hormonas.

Del mismo modo, la genisteína, cuya actividad estrogénica está perfectamente probada, ha demostrado poseer, en estudios experimentales (fibroblastos en cultivo), un efecto estimulador de la producción de colágeno¹⁷.

Por último, puesto que el hipoesrogenismo conduce a una atrofia vaginal y vulvar con adelgazamiento del epitelio y cornificación, la aplicación tópica de isoflavonas podría revertir en parte el proceso, mejorando la mucosa vaginal y con ello evitando irritaciones e infecciones que alteran el pH vaginal.

Sin embargo, y como se ha indicado en párrafos precedentes en relación a otras actividades, sería necesario contar con un mayor número de estudios clínicos para asegurar la eficacia de la soja y sus componentes en el tratamiento de estas alteraciones de la piel hormonodependientes. □

Bibliografía

- Villar AM, Carretero ME. Soja. Aplicaciones múltiples. *Farmacia Profesional*. 2002; 16(2):78-82.
- Iwunze MO, Ekiko DB. Soybean oil as a posible solubilizing and vehicular medium for zinc phthalocyanine in photodynamic therapy. *Cell Mol Biol*. 2004;50(5):753-8.
- Jeong HJ, Park JH, Lam Y, De Lumen BO. Characterization of lunasin isolated from soybean. *J Agric Food Chem*. 2003;51(27):7901-6.
- Gálvez AF, Chen N, Macasieb J, De Lumen BO. Chemopreventive property of soybean peptide (Lunasin) that binds to deacetylated histones and inhibits acetylation. *Cancer Res*. 2001; 61(20):7473-8.
- De Lumen BO. Lunasin: a cancer-preventive soy peptide. *Nutr Rev*. 2005;63(1):16-21.
- Miyazaki K, Hanamizu T, Sone T, Chiba K, Kinoshita T, Yoshikawa S. Topical application of Bifidobacterium-fermented soy milk extract containing genistein and daidzein improves rheological and physiological properties of skin. *J Cosmet Sci*. 2004;55(5):473-9.
- Miyazaki K, Hanamizu T, Izuka R, Chiba K. Genistein and daidzein stimulate hyaluronic acid production in transformed human keratinocyte culture and hairless mouse skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2002;15(3): 175-83.
- Varani J, Kelley EA, Perone P, Lateef H. Retinoid-induced epidermal hyperplasia in human skin organ culture: inhibition with soy extract and soy isoflavones. *Exp Mol Pathol*. 2004; 77(3):176-83.
- Wei H, Zhang Z, Wang Y, Lebwohl M. Inhibition of ultraviolet light-induced oxidative events in the skin and internal organs of hairless mice by isoflavone genistein. *Cancer Lett*. 2002;185(1):21-9.
- Huang MT, Xie JG, Lin CB, Kizoulis M, Seiberg M, Shapiro S, et al. Inhibitory effect of topical applications of non-denatured soy milk on the formation and growth of UVB-induced skin tumors. *Oncol Res*. 2004;14(7-8):387-97.
- Trompezinski S, Denis A, Schmitt D, Viac J. Comparative effects of polyphenols from green tea (EGCG) and soybean (genistein) on VEGF and IL-8 release from normal human keratinocytes stimulated with the proinflammatory cytokine TNF α . *Arch Dermatol Res*. 2003; 295(3):112-6.
- Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Paley SR, Moore J, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 1):3811S-9S.
- Setchell K, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, Castellani D, et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(5): 1072-9.
- Sharma S, Sultana S. Modulatory effect of soy isoflavones on biochemical alterations mediated by TPA in mouse skin model. *Food Chem Toxicol*. 2004;42(19):1669-75.
- Widjairini S, Husband AJ, Reeve VE. Protective effect of the isoflavonoid equol against hairless mouse skin carcinogenesis induced by UV radiation alone or with a chemical cocarcinogen. *Photochem Photobiol*. 2005;81(1): 32-7.
- Ravindranath MH, Muthugounder S, Presser N, Viswanathan S. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Adv Exp Med Biol*. 2004;546:121-65.
- Pinnel SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(1):1-19.
- Carreras M. La genisteína: novedad en la protección frente a las alteraciones inducidas por el sol. *El Farmacéutico*. 2001;261:92-7.
- Wei H. Photoprotective action of isoflavone genistein: Models, mechanisms, and relevance to clinical dermatology. *J Am Acad Derm*. 1998;39(2):271-2.
- Varila E, Rantala I, Oikarinen A, Risteli J, Reunala T, Oksanen H, et al. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynecol*. 1995; 102:985-9.
- Pimentel CL, Puig LL. Alteraciones dermatológicas en la menopausia. *Farmacia Profesional* 2003;17(3):84-90.
- Schmidt JB, Minder M, Demschik G, Bieglmayer CH, Reiner A. Treatment of skin aging with topical estrogens. *Int J Derm*. 1996;35(9): 669-74.