



RED CLIFF WISE

FITOESTRÓGENOS

EFICACIA Y SEGURIDAD

Los fitoestrógenos son compuestos naturales que forman parte de numerosos alimentos de origen vegetal y que están dotados de capacidad estrogénica débil. Aunque la tradición y experiencia de las culturas orientales avala su seguridad y tolerabilidad, el aumento de su consumo como tratamiento alternativo a la terapia hormonal sustitutiva (THS) en los últimos años hace necesarios más estudios que confirmen sus propiedades y garanticen su eficacia y seguridad a largo plazo.

M. TRÁNSITO LÓPEZ LUENGO. Farmacéutica.

El interés por los fitoestrógenos surgió a partir de la observación de algunos estudios epidemiológicos en los que se comparaba la dieta de la población occidental con la de la población 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. Asimismo, las mujeres asiáticas también presentan una menor incidencia, en relación con las occi-

dentales, de trastornos asociados al climaterio, como por ejemplo los sofocos.

Estos estudios evidencian que no solamente los factores étnicos y genéticos están implicados en el desarrollo de estas enfermedades, al demostrar que los inmigrantes japoneses de Estados Unidos, cuando cambian sus hábitos dietéticos por los occidentales, igualan su riesgo con respecto a la población occidental.

Pues bien, según dichos estudios, una de las mayores diferencias que existe entre ambos tipos de dietas es el con-

sumo de soja y sus productos derivados. Se comprobó que la dieta occidental proporciona menos de 5 mg de isoflavonas al día (entre otros componentes, la soja destaca por su contenido en isoflavonas). Sin embargo, la alimentación de los países asiáticos proporciona 40-50 mg/día y la de Japón, 200 mg/día.

A partir de estos hallazgos se realizaron diversas investigaciones que relacionaron las bajas concentraciones de estos compuestos con una mayor incidencia de las enfermedades anteriormente citadas. Dado el factor hormonal de dichas enfermedades, se atribuye el efecto protector de la dieta oriental frente a ellas a las isoflavonas de la soja, que poseen una débil actividad estrogénica.

FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos son compuestos naturales que forman parte de numerosos alimentos de origen vegetal como cereales integrales, legumbres, hortalizas y frutas. Según la Food Standards Agency, «fitoestrógeno es cualquier planta, sustancia o metabolito que induce respuestas biológicas en vertebrados y que puede mimetizar o modular las acciones de los estrógenos endógenos, usualmente por unirse a los receptores de estrógenos».

Se han descrito más de 4.000 compuestos de este tipo, que se agrupan en cuatro familias: lignanos, cumestanos, isoflavonas y lactonas del ácido resorcílico, aunque estas últimas son menos relevantes en la nutrición humana.

Todos los fitoestrógenos identificados tienen en común el hecho de ser moléculas no esteroideas con una estructura difenólica heterocíclica. Son moléculas con una gran similitud estructural con los estrógenos, tanto naturales (17 beta estradiol) como sintéticos. En consecuencia, estos compuestos poseen actividad estrogénica débil y se comportan como un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) natural. Estos últimos son sustancias capaces de actuar como antagonistas o agonistas de los estrógenos, dependiendo de su afinidad por el tejido diana.

ISOFLAVONAS

Las isoflavonas constituyen la familia de fitoestrógenos más numerosa y estudiada. Estos compuestos se encuentran en todas las legumbres, aunque la fuente más abundante es la semilla de soja y algunos de sus derivados como la harina, el tofu, el miso y el licuado. Sin embargo, los germinados y la salsa de esta legumbre apenas contienen.

La genisteína y la daidzeína son las isoflavonas más importantes de la soja. Hay que tener en cuenta que en su forma original se encuentran en forma glicosilada inactiva, es decir, como precursores. Solamente después de ser ingeridas, mediante la acción enzimática de las bacterias intestinales, pierden la molécula de glucosa y se transforman en las formas activas. Estas últimas son mucho mejor absorbidas por el epitelio intestinal.

En consecuencia, la absorción intestinal de las isoflavonas está totalmente condicionada por las bacterias de la flora in-

testinal y, por tanto, el uso de antibióticos o las enfermedades gastrointestinales afectan el metabolismo de estos compuestos. También una ingesta elevada de fibra puede dificultar la absorción.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS FITOESTRÓGENOS

Aunque la actividad estrogénica débil de los fitoestrógenos es la acción más conocida de estos compuestos, diferentes estudios han demostrado que estas moléculas también están dotadas de acción antioxidante, antiangiogénica, antiproliferativa e inhibidora de ciertas enzimas que desempeñan un papel importante en la tumorigénesis.

ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

Para empezar, es básico recordar que existen dos tipos de receptores para estrógenos: el alfa y el beta. El receptor alfa está distribuido por el sistema nervioso central, el endometrio, la mama y el hígado. A su vez, el beta se localiza principalmente en el hueso, la pared vascular, el tracto urogenital y también en el sistema nervioso central.

Pues bien, en el caso de la genisteína se ha demostrado que

SE HA DEMOSTRADO QUE LA GENISTEÍNA Y LA DAIDZEÍNA INHIBEN LA FORMACIÓN DE RADICALES LIBRES, PERÓXIDO DE HIDRÓGENO Y ANIONES SUPERÓXIDO

muestra una mayor afinidad por el receptor para estrógenos beta que por el alfa, por lo que, dada la diferente distribución para estos dos tipos de receptores, cabe esperar que su acción sea más marcada en aquellos órganos y tejidos diana en los que predominan los receptores beta (sistema nervioso central, esqueleto, pared vascular y tracto urogenital). Por el mismo motivo, al no tener prácticamente acción sobre el receptor estrogénico alfa, se evitaría la proliferación del tejido mamario y endometrial.

Evidentemente, la intensidad de la actividad estrogénica dependerá, entre otros, del tipo de fitoestrógeno y de su unión con el receptor.

ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

Se ha demostrado que la genisteína y la daidzeína inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y aniones superóxido. En consecuencia, estos compuestos tienen la capacidad de proteger de la oxidación al colesterol LDL por lo que ejercen un efecto preventivo ante la aterosclerosis.

EFFECTO ANTITUMORAL

Los estudios epidemiológicos mencionados al principio, además de mostrar que la incidencia de cáncer de mama es bastante menor en las mujeres orientales que en las occidentales, también revelan que en el caso de que una mujer



Flores de soja.

asiática padezca este tipo de enfermedad, ésta suele dar lugar a menor metástasis, por lo que presenta un mejor pronóstico que en el caso de las mujeres occidentales. Por este motivo, una dieta rica en fitoestrógenos de la soja se asocia con una mayor protección ante esta enfermedad. Lo mismo ocurre en el caso del cáncer de endometrio y de próstata en el varón.

Aunque los ensayos clínicos sobre los posibles efectos de los fitoestrógenos son muy escasos y no concluyentes, se sabe que en el caso del cáncer de mama y endometrio la actividad estrogénica antagonista de las isoflavonas puede reducir la respuesta a los estrógenos y, por tanto, su capacidad de estimular de manera demasiado prolongada el crecimiento de las células de los tejidos afectados.

LAS ISOFLAVONAS (EN ESPECIAL LA GENISTEÍNA) ACTÚAN IMPIDIENDO LA FORMACIÓN DE TROMBINA EN LA PLACA ATEROESCLERÓTICA

Sin embargo, en mujeres con antecedentes de cáncer de mama está desaconsejado el uso de estos compuestos porque algunos estudios preclínicos han mostrado que puede existir riesgo al utilizar altas dosis de fitoestrógenos durante períodos de tiempo prolongados.

En el caso del cáncer de próstata, la protección ofrecida por la soja no se limitaría a su efecto sobre los receptores de los andrógenos, sino que implicaría su capacidad para inhibir ciertas enzimas involucradas en la diferenciación y el crecimiento de las células tumorales (ADN topoisomerasas I y II, tirosina quinasa, quinasa ribosómica S6 ...), así como una inhibición de la angiogénesis.

TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA CLIMATÉRICA

En el momento actual, la actividad estrogénica de las isoflavonas es la más investigada. Por este motivo, estos compuestos son los que más se utilizan como alternativa a la terapia hormonal sustitutiva (THS), para tratar los síntomas de la menopausia y prevenir sus consecuencias. El interés por aprovechar los efectos beneficiosos de estos fitoestrógenos está motivado, entre otras razones, por la desconfianza que producen los numerosos efectos secundarios de la THS, al rechazo clínico que presentan algunas pacientes ante este tratamiento y a la incomodidad que supone para otras.

Según las conclusiones de los estudios epidemiológicos anteriormente citados, una dieta rica en isoflavonas reduce la incidencia de la sintomatología climatérica, en especial la de los sofocos. Este trastorno es el síntoma más común de la menopausia y lo padecen aproximadamente el 75-85% de las mujeres occidentales, mientras que sólo un 15-25% de las mujeres japonesas lo presentan.

Pero, aunque ahora se dispone de numerosos ensayos clínicos que confirman una mejoría significativa de los sofocos en las mujeres tratadas con isoflavonas respecto a los controles, las conclusiones de estos estudios, en ocasiones, son confusas. Esto se debe a que estos ensayos recogen resultados de mujeres de otros países y, con ello, en la aparición de la sintomatología climatérica pueden influir los diversos aspectos socioculturales. Por este motivo, recientemente se publicó en nuestro país un ensayo clínico realizado en 190 mujeres pertenecientes a 9 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 sofocos en un 80-82% de las mujeres. Además, se observó una mejoría

significativa en los demás parámetros evaluados tales como trastornos del sueño, nerviosismo, estado de ánimo depresivo y disminución de la libido.

Actualmente, la dosis diaria recomendada de isoflavonas está entre 40 y 80 mg, y con ella no se han descrito efectos secundarios. De todos modos, aún se necesitan muchos más estudios que garanticen su seguridad a largo plazo.

En relación con los síntomas derivados de la atrofia vaginal, todavía no existe evidencia de efectos tróficos clínicamente significativos.

EFEECTO SOBRE LA 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 que su eje de cadera es más corto.

De todos modos, se sugiere un efecto positivo de las isoflavonas sobre la densidad mineral ósea, pero sin olvidar que los datos disponibles son todavía limitados, ya que existen pocos estudios clínicos en humanos al respecto. De hecho, las evidencias científicas sobre los beneficios potenciales de las isoflavonas sobre el metabolismo óseo provienen de las conclusiones de los estudios realizados con ipriflavona, una isoflavona sintética. Este compuesto sufre una biotransformación extensa en el intestino mediante la cual da lugar a diferentes metabolitos, la daidzeína entre ellos. En una revisión de ensayos clínicos controlados randomizados, la ipriflavona (400-600 mg/día) tuvo un efecto de ahorro de masa ósea.

EFEECTO SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Como ya se ha comentado, 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 esta protección. Sin embargo, este hecho también podría ser debido a que la dieta oriental conlleva una menor ingesta de grasa saturada respecto de la occidental, lo que puede dar lugar a unos niveles de colesterol más bajos.

Aparte de su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria y de su actividad directa a nivel vascular, se considera que la contribución de las isoflavonas de la soja en la disminución del riesgo cardiovascular puede ser debida a su capacidad para modificar el perfil lipídico y a su poder antioxidante.

Respecto a la inhibición de la agregación plaquetaria, las isoflavonas (en especial la genisteína) actúan impidiendo la formación de trombina en la placa aterosclerótica.

A nivel vascular, la mayoría de los estudios, realizados en primates, han mostrado un efecto similar al del estradiol. En consecuencia, se considera que los fitoestrógenos de la soja posiblemente ejercen un efecto protector sobre el endotelio vascular.

En cuanto al efecto beneficioso de la soja en la modificación de los niveles del colesterol sérico, diferentes ensayos clínicos lo han confirmado, aunque todavía no se conoce con exactitud el mecanismo de esta acción. Se han obtenido resultados muy variables: desde pequeños beneficios hasta una capacidad hipocolesterolemizante comparable



D. HURST

con las drogas inhibidoras de la 3-hidroxy-3-metilglutaril coenzima A reductasa.

Esta actividad parece que no guarda relación con la actividad estrogénica de las isoflavonas, por lo que los varones con hipercolesterolemia, aunque no presentan receptores estrogénicos, podrían beneficiarse del consumo de isoflavonas. De hecho, algunos autores sugieren que el efecto hipocolesterolemizante de las isoflavonas se debe a un aumento de los receptores hepáticos para el colesterol LDL y a una inhibición de la síntesis de colesterol endógeno. **Of**

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Bris M. Fitoterapia en la vida de la mujer. Madrid: EDIMSA; 2001.
- Bruneton J. Elementos de fitoquímica y de farmacognosia. Zaragoza: Acribia; 1991.
- Garrido A, De la Maza MP, Valladares L. Fitoestrógenos dietarios y sus potenciales beneficios en la salud del adulto humano. Revista Médica de Chile. 2003;131:1321-8.
- Haya J, Castelo-Branco C, Pérez T. Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica. Toko-Ginecología Práctica. 2002;6:337-63.
- Kuklinski C. Farmacognosia. Barcelona: Omega; 2000.
- Mayo JL. The remarkable health benefits of soy isoflavones. Clinical Nutrition Insights. 1998;13:1-4.
- Navarro C, Beltrán E. Fitoestrógenos. Posibilidades terapéuticas. Revista de Fitoterapia. 2000;3.