Fitoestrógenos: Evidencia de Acción Clínica

MARCELA GONZÁLEZ, CLARA TORRES, CARMENZA ROMERO Y GRUPO DE EXPERTOS EN MENOPAUSIA, CENTRO MÉDICO IMBANACO (CÁRDENAS W, HOOVER C, BRAVO L, BUENO M, CUADROS A, CORONEL, ECHEVERRY A Y GÓMEZ G.)

Introducción

Los fitoestrógenos (FE) son compuestos químicos orgánicos, no esteroides, de origen vegetal. Estas moléculas difenólicas son química y estructuralmente afines con el 17-□ estradiol, con el tamoxifeno e incluso con el raloxifeno.

Los FE se dividen en: isoflavonas (IF), lignanos, cumestanos, lactosas del ácido resorcílico y micoestrógenos (micotoxinas). Las IF son las de mayor importancia clínica y comprenden la genistina, daidzina, glicitina, la biochanina A y formononetina. Se encuentran presentes como componentes en la soya, pero también se encuentran en más de 300 plantas como la alfalfa, manzanas, té verde, ajonjolí, trigo, trébol rojo, habichuelas, habas, garbanzos y lentejas.

Los lignanos son los que siguen en importancia a las IF; los encontramos en la batata, el ñame, aceite de linaza, centeno, mijo, frutas como cerezas y peras, y algunas legumbres1-5.

Metabolismo y mecanismos de acción

Los FE actúan como un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógenos). Tienen una estructura tridimensional difenólica y no esteroidea. Su estructura se parece a muchos derivados del estradiol, pero su actividad biológica es más débil que la de los estrógenos endógenos. Se unen al receptor de estrógeno por medio de la estructura fenólica, lo activan y aumentan la transcripción.

Los FE son biológicamente activos gracias a que sufren conversión metabólica en el tracto gastrointestinal, donde los precursores genistina, daidzina, glicitina, formononetina y biochanina A son transformados por las glicosidasas bacterianas de la flora intestinal en sus componentes activos (agliconas): daidzeína, genisteína, gliciteína, formononetina y biochanina A, las cuales pueden ser absorbidas directamente 6.

La daidzeína se metaboliza a equol bajo influencia de la flora bacteriana y esta molécula sería más activa que la original puesto que tendría mayor biodisponibilidad y actividad estrogénica; el otro metabolito es la Odesmetilangiolensina (O-DMA), el cual es menos estrogénico7. Solamente una fracción cercana al 35% de los sujetos humanos pueden convertir daidzeína a equol y la cantidad de equol producida es considerablemente menor que la producida por otras especies como los monos rhesus.

La genisteína, daidzeína y equol han sido detectados en orina, plasma, saliva, fluido mamario y fluido prostático6. Los lignanos enterolactona y enterodiol han sido detectados en orina, suero, heces, semen y bilis6, 8.

La actividad selectiva de los FE sobre el metabolismo es dependiente de su concentración, de los niveles de estrógenos endógenos de cada sujeto, del género y del estado menopáusico. Los FE tienen afinidad por los receptores estrogénicos. Existen dos tipos de receptores: □ y □. El primero se encuentra principalmente en útero y mama y el segundo se encuentra en cerebro, huesos, vasos sanguíneos y próstata.

La daidzeína y genisteína tienen afinidad tanto para los receptores □ como para los □, en contraste con el 17 □ estradiol que tiene siete veces más afinidad por el receptor □9. En ensayos in vitro la genisteína en bajas concentraciones aumenta la proliferación en cultivos de células cancerosas de mama, mientras que en altas concentraciones la disminuye. En cultivos de células mamarias normales, las concentraciones altas y bajas de genisteína tienen efectos sobre la proliferación que son inversos a los observados sobre las células malignas 10.

Las IF aumentan la síntesis de la SHBG (Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales), lo cual limita la cantidad de estrógenos libres, y en teoría por este mecanismo se reduciría el riesgo para Ca de mama.

Sin embargo, no todos los fitoestrógenos aumentan la SHBG; así, el zearalenone, un agente de la clase de las micotoxinas, tiene muy poco o ningún efecto sobre la estimulación de la producción de la SHBG11.

Se han sugerido numerosas propiedades antiproliferativas para los fitoestrógenos7. La genisteína inhibe la Tiroxinprotein Kinasa, la cual está codificada por proto-oncogenes y juega un papel importante en la tumorogénesis. La genisteína también inhibe las DNA-Topoisomerasas I y II y podría preve-

nir las mutaciones celulares por estabilización del DNA. También se ha demostrado que inhiben la activación del factor de trascripción nuclear, potente inhibidor de la angiogénesis.

En estudios in vitro, con células humanas, se ha reportado acción antioxidante de la daidzeína y genisteína, actuando como barredores ("scavengers") del peróxido de hidrógeno y de aniones super-óxidos 7.

Tiene además un efecto sobre la hemostasia, al inhibir la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.

Efectos clínicos

Entre los efectos clínicos estudiados están los efectos benéficos para síntomas vasomotores leves, acción sobre la masa ósea, efectos cardiovasculares y lubricación vaginal.

La mayoría de los trabajos de investigación se han realizado con muestras pequeñas y seguimientos a corto plazo, lo cual afecta su validez.

Por otro lado, como no hay una dosis estandarizada, la amplia variabilidad de las dosis utilizadas no permite hacer comparaciones entre los estudios. Esto dificulta establecer conclusiones irrefutables.

Efectos vasomotores y lubricación vaginal

En un trabajo multicéntrico, doble ciego controlado con placebo Drapier y colaboradores 12, utilizando una dosis de IF de 70mg que contenía daidzeína y genisteína, en 75 mujeres con menopausia natural o quirúrgica y al menos con 7 fogajes por día, reportaron disminución de los fogajes en un 38% al primer mes; 51% a los 2 meses y 61% a los 4 meses mientras que el grupo placebo sólo experimentó una reducción del 21%. Al final del estudio el 65.8% de las pacientes que recibían IF habían reducido al menos el 50% de los fogajes comparado con el 34.2% del grupo control ($p<0.005$).

Kyung K. Han y colaboradores en 80 mujeres entre 45 y 55 años, de manera aleatorizada, con técnica doble ciego y control con placebo, administraron 100 mg/día de IF y reportaron una disminución significativa de los síntomas menopáusicos medidos por el índice de Kuperman ($p< 0.01$)13.

Seguidas durante doce semanas por Brzezinsky A. y colaboradores, 145 mujeres con síntomas climatéricos recibieron de manera aleatorizada dieta rica en FE en el grupo de tratamiento activo y dieta sin FE en el grupo control.

Encontraron que la puntuación total de la sintomatología menopáusica se redujo en ambos grupos. Se presentaron mejores resultados en el grupo con FE que en el grupo control, pero esta diferencia no fue significativa.

Reportaron diferencia estadísticamente significativa cuando comparaban aisladamente síntomas como fogajes y resequedad vaginal con una $p<0.004$ y 0.005 respectivamente 14.

Albertazzi y colaboradores evaluaron el efecto de las IF en el número e intensidad de los fogajes en un grupo de 104 mujeres posmenopáusicas, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con un seguimiento a doce semanas. Se aleatorizaron así: 51 mujeres recibían 60 gr. de proteína de soya/día que contenían 66 mg de IF y 53 mujeres 69 gr de proteína placebo/día.

El promedio basal de fogajes en 24 horas fue de 11 pacientes/día. Después de doce semanas de tratamiento reportaron una disminución del 25% de fogajes en el grupo placebo y 45% de reducción de fogajes en el grupo con FE, con una $p<0.0115$.

En un estudio multicéntrico observacional, no aleatorizado, abierto, con seguimiento de cuatro meses, realizado en 190 mujeres menopáusicas a quienes se suministró una cápsula de 17.5 mg de IF cada doce horas, Albert A. y colaboradores evaluaron las siguientes variables: sofocos, trastornos del sueño, ansiedad, ánimo depresivo, sequedad vaginal, pérdida de la libido y dolor óseo. Reportaron que el 82% de las mujeres presentaron disminución de los fogajes en un promedio de 47.8% (equivalente a cuatro episodios de sofocos/d); esta disminución fue estadísticamente significativa con un $p<0.003$. La debilidad de este trabajo reside en que es una comparación antes-después en un grupo único, sin grupo comparador ni enmascaramiento y en que tuvo una pérdida durante el seguimiento del 20.5% de la muestra, lo cual hace que el trabajo carezca de solidez 16.

Baird D. y colaboradores en una investigación aleatorizada, controlada con placebo, con 91 mujeres en estado posmenopáusico, evaluaron las concentraciones séricas de FSH, LH, SHBG y citología hormonal. El grupo de tratamiento activo recibió 165 mgr de IF por día. No hubo cambios estadísticamente significativos en los niveles hormonales comparados con la línea de base. Se observó un incremento en el índice de maduración vaginal, pero no hubo diferencia significativa con el grupo placebo 17. Sylvie Dodin y colaboradores en un trabajo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con 199 mujeres menopáusicas a quienes les suministraron 40 gr/d de lina 24, utilizando como placebo germen de trigo. Después de un seguimiento a doce meses, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas vasomotores, concentración de colesterol y densidad ósea DMO 18.

Jacobson J. y colaboradores realizaron un trabajo con 85 pacientes sobrevivientes de cáncer de seno y con síntomas vasomotores, a quienes suministraron Black Cohosh (cimicífuga racemosa) de manera aleatorizada, doble ciego y controlada. El resultado fue que tanto en el grupo placebo como en el tratado hubo disminución de los síntomas vasomotores

pero sin ninguna diferencia estadística 19. Por el contrario, Osmer R. y colaboradores, en un trabajo doble ciego aleatorizado y controlado con placebo, en 304 mujeres en la fase temprana de la menopausia (edad promedio 54 A.) a quienes suministraron 40 mg al día de extracto isopropanólico de Black Kohosh (Remifemin) con seguimiento a tres meses, reportaron una mejoría significativa en el grupo tratado, con $p<0.00120$. Los comentarios hechos a este estudio por Montemuro nos hacen ver que no tuvo el poder suficiente para medir variables de seguridad; sin embargo, la adherencia al tratamiento fue del 91% y no hubo eventos adversos significativos. Vale la pena anotar que en esta investigación no se mencionan las fuentes de financiación 21.

Efectos cardiovasculares

Hay evidencia que respalda la hipótesis de que el consumo de FE en la dieta contribuye a la baja incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV) en poblaciones asiáticas y en individuos vegetarianos.

Hay diversos mecanismos para explicar los efectos cardiovasculares de los FE:

1. El incremento en la excreción de ácidos biliares.

2. Degradación de LDL.

3. Aumento en la remoción de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) presentes en el suero, por parte del hepatocito

4. Acción antioxidante y disminución de la agregación plaquetaria.

La genisteína y la daidzeína en menor proporción brindan protección frente a los efectos citotóxicos de las LDL oxidadas. La genisteína inhibe la producción de peróxido de hidrógeno y aumenta la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa y la peroxido-disputasa. 22 La genisteína es capaz de bloquear la expresión de las moléculas de adhesión intercelular y vascular (ICAM-1 y VCAM-1) en las células endoteliales. Las IF también parecen inhibir la agregación plaquetaria a través de la inhibición de la entrada de serotonina a la plaqueta. Además la genisteína reduce la sensibilidad plaquetaria a su activación y agregación, así como su activación en presencia de vasoconstrictores 23-25.

Evidencia Clínica de los Efectos cardiovasculares

A partir de algunos hallazgos en primates, como los encontrados en monos Rhesus en los cuales el suplemento con proteína de soya produjo un efecto hipocolesterolémico tanto en machos como en hembras, con disminución del 30 al 40% de las concentraciones séricas de colesterol total (CT), del LDL y del VLDL, comparadas con los controles, se pensó que podría presentarse una respuesta similar en el humano 26. Otro estudio ha investigado los efectos de la proteína de soya en dos grupos de macacos cynomolgus machos a los cuales se les suministró de manera aleatorizada una dieta aterogénica sin FE y al otro grupo una dieta de soya intacta (con FE).

Encontraron que el grupo con soya completa tenía CT, LDL y VLDL disminuidos y HDL alto. Igualmente la extensión de la aterosclerosis de la arteria coronaria fue insignificante; la respuesta dilatadora en las arterias coronarias ateroscleróticas fue mayor en los monos alimentados con la soya intacta comparados con los alimentados con dieta sin FE en quienes la placa ateromatosa fue detectada 27.

Se debe tener en cuenta que los trabajos muestran que los monos tienen una mejor capacidad para convertir la daidzeína a equol que los humanos y por lo tanto es de esperar que las respuestas no sean totalmente extrapolables a los humanos. Susan M. Potter y colaboradores en un trabajo aleatorizado con 66 mujeres (edad promedio 61.2 A) seguidas durante 24 semanas establecieron tres grupos de tratamiento: uno con alimentos fortificados con soya que contenían 55.6 gr de IF/d; un segundo grupo con 90 gr de IF/d y un tercer grupo con 40 gr de proteína obtenida de caseína.

Observó que había una reducción del 6% del colesterol total y del 7% del colesterol no-HDL ($p<0.05$) en los grupos que recibieron IF. Llama la atención que las mujeres que consumieron 55.6 gr al día presentaron un mayor impacto que las que consumieron 90 gr; pero la diferencia entre estos dos grupos no fue estadísticamente significativa 28.

Nestel P. y colaboradores reportan en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 26 mujeres posmenopáusicas seguidas durante diez semanas. Se les suministraron 40 y 80 mg por día de isoflavona, conteniendo daidzeína, genisteína, formononetina y biochanin. Se les midió la distensibilidad arterial sistémica por ultrasonido doppler vascular periférico; también les midieron el LDL y HDL, y se encontró que con ambas dosis había una tendencia a la disminución del primero y aumento del segundo pero sin significancía estadística.

El incremento de la distensibilidad arterial sistémica comparada con la línea de base fue en general estadísticamente significativo tanto con 40 como con 80 mg. de IF ($p = 0.032$ y $p = 0.021$ respectivamente). En este trabajo se retiraron nueve mujeres (34%) por síntomas menopáusicos que requirieron TRH convencional29. Posteriormente de nuevo Nestel P. y colaboradores en un trabajo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con 21 mujeres (6 perimenopáusicas, 1 premenopáusica, 14 posmenopáusicas) a quienes administraron 80 mg/día de IF.

Después de 10 semanas de terapia fue medida la distensibilidad arterial sistémica en los dos grupos y se encontró una mejoría del 26% en el grupo de tratamiento activo ($p<0.001$). No hubo cambios en el LDL al comparar con la línea de base30.

Siyan Zhan y Suzanne Ho en un meta-análisis reciente en el cual escogieron 23 trabajos bien controlados publicados entre 1995 y 2000 que analizaran la influencia de covariables en el cambio neto de los lípidos, reportaron que la proteína de soya con IF intacta estuvo asociada con unas disminuciones significativas en el CT de un 3.77%, en las LDL de 5.25% y en los triglicéridos del 7.27%. Hubo además un incremento significativo de 3.03% en el HDL.

La reducción total del colesterol total y LDL fue mayor en hombres que en mujeres. La concentración inicial de colesterol total tuvo un efecto importante sobre los cambios en el colesterol total y HDL especialmente en pacientes con hipercolesterolemia.

Los estudios con cantidades de IF mayores de 80 mg/día mostraron mejor efecto sobre el perfil lipídico. Se observó que el efecto sobre el colesterol total y LDL ocurrió después de un corto tiempo de intervención, mientras que los efectos en HDL solo se observaron en estudios de más de doce semanas de duración. Mientras que las tabletas que contenían extractos de isoflavona de soya no tuvieron un efecto significante sobre la reducción del colesterol total 31.

Por el contrario, en un análisis crítico de la literatura disponible hasta el momento, Dewell y colaboradores evaluaron el efecto de la proteína de soya y las isoflavonas sobre las concentraciones de colesterol y concluyeron que los trabajos con buena evidencia científica no son tantos como es generalmente percibido y muestran, además, discrepancias en los efectos hipocolesterolémicos detectados. Debido a la variabilidad y escasa magnitud de los efectos hipolipemiantes observados, quedan grandes interrogantes acerca del verdadero impacto clínico que pudieran tener 32.

Efectos en masa ósea

Los fitoestrógenos interaccionan con los receptores ß-estrogénicos del tejido óseo, favoreciendo el mantenimiento de la masa ósea a través de la inhibición de la actividad osteoclástica y, por lo tanto, de la acción antiresortiva 33. Además actúan en la regulación de la actividad osteoclástica los factores de crecimiento como las citoquinas y varias de éstas son vías mediadas por tirosinaquinasa, la cual puede ser influenciada por genisteína.

Evidencias clínicas de acción en masa ósea

Potter y colaboradores en su investigación aleatorizada y seguimiento a seis meses, con 66 mujeres de 61.2 años de edad promedio, suministraron tres dietas diferentes. Un grupo con una dieta de 90 gr de proteína de soya conteniendo isoflavona, un segundo grupo con 56 gr de proteína de soya conteniendo isoflavona; un tercer grupo control con 40 gr de proteína obtenida de caseína y leche seca. La investigación mostró que en el primer grupo hubo un incremento significativo de la masa ósea lumbar; no así en el segundo y tercer grupo, en los cuales la DMO (Densidad Mineral Ósea) disminuyó. Por otra parte, el trabajo mostró que a los seis meses no hubo aumento de la DMO en ningún otro sitio del esqueleto, ni en cadera 28.

Gambacciani y colaboradores en un estudio prospectivo aleatorizado sin placebo y de seguimiento a dos años, a 80 mujeres entre los 40 y los 49 años quienes ingresaron con DMO normal, las dividieron en cuatro grupos terapéuticos así: un primer grupo recibió 500 mg de calcio /día. Un segundo grupo, 600 mg/día de isoflavona sintética (Ipriflavona) + calcio. Otro grupo recibió EEC 0.3 mg/día + calcio y el cuarto grupo recibió Ipriflavona 400mg + EEC 0.3 +calcio.

Los resultados mostraron pérdida de la masa ósea comparados con la línea de base, en el grupo con solo calcio y en el grupo de estrógenos + calcio de una forma significativa ($p<0.001$). El grupo con Ipriflavona 600mg + calcio presentó un aumento de 1.2% en la DMO (con una $p < 0.05$) a los 24 meses. El grupo de Ipriflavona + EEC 0.3 incrementó en 1.2% la DMO ($p<0.05$). No hubo comparación estadística de los distintos grupos entre sí; además se perdió el 35% de las pacientes, lo cual disminuye el poder estadístico de la muestra 34.

Alosyo y colaboradores, en un estudio aleatorizado con seguimiento a doce meses que involucró 105 mujeres saludables caucásicas, en estado posmenopáusico temprano. Se les tomó DMO de columna L2-L4 basal y control a los doce meses. La muestra se dividió en varios grupos. Un primer grupo al cual se le administró 500mg calcio/día, un segundo grupo 17ß estradiol transdérmico de 25mcg/día+ 5mg de medroxiprogesterona (MPA) por doce días. Un tercer grupo con ipriflavona 600 mg/día; un cuarto grupo con 50 mcg/día de 17 Beta estradiol transdérmico + 5 mg de MPA por doce días. La DMO declinó en el primer grupo en un 3.41%, en el segundo grupo declinó 0.55% y en el tercero y cuarto un 0.22%. Comparando el grupo de solo calcio, la pérdida de DMO fue significativamente mayor que en los otros grupos; pero comparado con la línea de base, los cambios en la DMO no fueron estadísticamente significativos en ningún grupo35.

En un trabajo aleatorizado, controlado con placebo y seguimiento a 24 meses, con 56 mujeres caucásicas, máximo con cinco años de menopausia, quienes tenían dos factores de riesgo para osteoporosis, y en quienes la DMO de columna L2-L4 era por lo menos una desviación estádar por debajo de lo normal, fueron aleatorizadas así: Ipriflavona 600 mg + 1000 mg de calcio y el otro grupo con placebo + 1000 mg de

calcio. Gennari y colaboradores reportaron que la DMO declinó en ambos grupos cuando se compararon con la línea de base así: el grupo con Ipriflavona experimentó una reducción de 1.2% comparada con la basal (no significante). El grupo placebo declinó 3.8% (p=0.001). Al comparar los dos grupos la diferencia es estadísticamente significativa (p=0.045) 36.

Dodin y colaboradores demostraron que no hubo diferencia estadísticamente significativa en la DMO de columna en mujeres menopáusicas a quienes se les administró por un año 40 gr de linaza (flaxseed) comparado con placebo (germen de trigo) en un trabajo aleatorizado y doble ciego18. Atkinson y colaboradores en un estudio con 205 mujeres entre 49 y 65 años suministró de manera aleatorizada, doble ciego controlado con placebo, las siguientes isoflavonas: 26 mg de biochanina, 16 mg de formononetina, 1 mg de genisteina y 0.5mg de daidzeina y las siguieron por un año. Les evaluaron contenido mineral óseo, DMO en columna y cadera y a 100 de ellas les midieron marcadores de resorción y de formación ósea. No hubo diferencias significativas en la DMO ni en el contenido mineral óseo de cadera. No hubo diferencias significativas en los marcadores de resorción ósea. Hubo un incremento significativo en los marcadores de formación ósea, la fosfatasa alcalina específica del hueso y los Npropéptidos del colágeno tipo 1. En ambos grupos, el tratado y el placebo, hubo pérdida de densidad mineral ósea en columna lumbar, pero esta fue significativamente menor en el grupo tratado 37.

Frankenfeld y colaboradores estudiaron la relación entre la DMO en mujeres posmenopáusicas y los fenotipos metabolizadores de isoflavonas en orina, en 92 mujeres posmenopáusicas de 50-75 años de edad, teniendo en cuenta que las isoflavonas son metabolizadas por bacterias a los productos equol y O-DMA (o-desmetilangiolensina). Encontraron que la DMO total y de la cabeza del fémur entre las productoras de ODMA era 6% mayor que la densidad mineral ósea entre las no productoras de O-DMA ($P<0.05$). Mientras que la DMO total y de un sitio específico, no fue diferente entre las productoras de equol y las no productoras; entre las no productoras de equol los niveles de estrona y estradiol estaban asociados positivamente con la DMO. Estos resultados proveen evidencia de que la composición bacteriana intestinal puede influenciar la DMO en la mujer posmenopáusica, lo cual sugiere que se deben realizar estudios para caracterizar los perfiles bacterianos intestinales 38.

Fitoestrógenos y Cáncer

Se ha observado por estudios epidemiológicos, que la incidencia de cáncer de mama es mayor en los países occidentales que en los orientales, discutiéndose además de los factores genéticos, los factores ambientales, que incluyen el tipo de alimentación, observándose una gran diferencia entre los occidentales con alta ingesta de carnes y grasa, mientras que el alto consumo de soya es característico en los países orientales 39.

A los fitoestrógenos se les ha atribuido un potencial anticarcinogénico por sus acciones antiproliferativas y antioxidantes ya mencionadas y por su capacidad para incrementar la concentración plasmática de la SHBG en mujeres posmenopáusicas; lo cual permitiría una menor circulación de estrógenos disponibles, por ende menor acción estrogénica sobre mama 40, 41. Sin embargo, parece ser que estos efectos dependen de los niveles de estrógenos endógenos.

En estudios epidemiológicos se ha observado la utilidad de la ingesta temprana de soya iniciando en la etapa prepuberal, pudiendo facilitar la diferenciación de las células mamarias ante el impacto de los agentes carcinogénicos.

Wu y colaboradores compararon los hábitos alimenticios de 501 mujeres asiáticas, que viven en EUA con cáncer de mama, con 594 mujeres sanas reclutadas con el mismo criterio. Los autores demostraron que las mujeres cuya ingesta de soya había sido particularmente alta durante la adolescencia y la adultez, mostraban un 47% menos de riesgo relativo de cáncer de mama (OR=0.53 ,95% IC= 0.51-1.10) que las mujeres que habían reducido su ingesta de soya durante la edad adulta 42.

Los fitoestrógenos tienen un potencial anticarcinogénico, pero tienen también propiedades estrogénicas. Peters PH, en un meta-análisis que incluyó 18 estudios al momento de la revisión encontró trece estudios que han hecho una evaluación directa entre la ingesta de productos de soya y el riesgo de cáncer de mama. Los resultados mostraron efectos protectores en mujeres que consumieron fitoestrógenos en la dieta desde la adolescencia o a muy altas dosis. Solo cuatro de estos trece estudios son prospectivos y ninguno de ellos encontró significancia estadística en la reducción de cáncer de mama. Hay cuatro estudios que evaluaron la excreción de isoflavona urinaria, en relación con el cáncer de mama; tres de estos son estudios de casos y controles donde la excreción fue medida después de que ocurriera el cáncer de mama y esto causó limitaciones serias en la interpretación de los resultados. El único estudio prospectivo de medición urinaria de isoflavona, antes de que ocurriera el Ca de mama, fue hecho en una población de mujeres holandesas posmenopáusicas y mostró una reducción del riesgo de cáncer de mama no significante en pacientes con niveles altos de excreción.

En tres estudios que midieron la enterolactona como producto en la dieta (lignano), dos estudios de casos y controles reportó un efecto preventivo sobre el riesgo de cáncer de mama; pero el único estudio prospectivo no 43.

Silvia dos Santos y colaboradores en un trabajo de casos y controles con 240 mujeres asiáticas con cáncer de mama que vivían en Inglaterra y 477 controles a quienes les evaluaron la dieta a través de un cuestionario validado previamente, después de realizar todos los ajustes para riesgos de cáncer de mama presentaron hallazgos consistentes con la posibilidad de que la alta ingesta de fitoestrógenos habitualmente en la dieta podían proteger contra el cáncer de mama, sugi-

riendo los autores que se requiere mayor investigación para confirmar estos hallazgos44.

También existe evidencia experimental para un efecto inhibitorio, de la soya y el centeno sobre cáncer de próstata y del centeno o aislados de lignanos sobre el cáncer de colon. No ha sido establecido si estos efectos protectores observados son causados por la presencia de dietas con fitoestrógenos o si únicamente son indicadores de una dieta saludable en general 45.

Estudios previos han sugerido que el uso de TH (terapia hormonal) y el consumo de soya están asociados con un riesgo reducido de cáncer de pulmón. Schabath MB y colaboradores en un estudio de casos y controles con 1.674 pacientes con cáncer de pulmón (46.3% mujeres) y promedio de edad 61.5 años y 1.735 controles, quienes recibieron una dieta alta de fitoestrógenos, observaron una reducción en el riesgo de cáncer de pulmón, mayor en aquellas con mayor ingesta de fitoestrógenos con un RR multivariable que fue de 0.66 (IC 95%, 0.46-0.96).

Como sus autores lo indican, algunos cánceres de pulmón tienen receptores hormonales. Es también posible que los compuestos estrogénicos modulen la respuesta inmune del tumor 46-47.

Hay pocos estudios con seguimiento a largo plazo que evalúen la acción de los fitoestrógenos sobre el endometrio. Unfer V. y colaboradores en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 375 mujeres posmenopáusicas, administraron 150 mg/día de isoflavona por cinco años a un grupo y al otro un placebo. Se hizo control con biopsia de endometrio encontrándose que hubo un incremento significativo en hiperplasia endometrial en mujeres con fitoestrógenos (3.37%), comparadas con el placebo (0%) a largo plazo de manera significativa 48.

Caserta y colaboradores en un estudio abierto con seguimiento a 24 meses, controlado con placebo, encontraron un 3.4% de proliferación endometrial, sin casos de hiperplasia 49. Esto sugiere que a largo plazo hay un impacto de los fitoestrógenos en la histología del endometrio.

Conclusiones

Los fitoestrógenos tienen en común ejercer efectos de tipo estrogénico. Según el fitoestrógeno y la dosis utilizada, se producen propiedades estrogénicas, antiestrogénicas o modulatrices de tipo SERMS sin que se pueda establecer un paralelo estricto entre estrógenos y fitoestrógenos.

Todas las personas no tienen la misma respuesta a los fitoestrógenos ya que existe un polimorfismo del complejo enzimático humano y una variabilidad de la composición de la flora gastrointestinal.

Aunque existen varios estudios científicos tanto clínicos como epidemiológicos publicados hasta ahora, su metodología o el conjunto de sus resultados no permiten hasta hoy establecer, para el total de las mujeres menopáusicas, un efecto de los fitoestrógenos sobre las oleadas de calor. Los extractos no estandarizados de isoflavonas no son superiores al placebo para control de fogajes.

Las isoflavonas estandarizadas derivadas del red clover (trébol rojo) tampoco son superiores al placebo. Las isoflavonas estandarizadas con mejor soporte clínico son la daidzeina y la genisteína para el manejo de fogajes leves. Las isoflavonas estandarizadas no son reemplazo de la TH (terapia hormonal).

Los hallazgos son contradictorios respecto a efectos en la masa ósea y perfil lipídico. El efecto de las isoflavonas y la proteína de soya en la disminución de la enfermedad cardiovascular no está documentado. Recientemente The American Heart Association declaró su posición después de realizar una revisión de los trabajos aleatorizados, con respecto al papel de la proteína de soya y la salud cardiovascular concluyendo entre 22 estudios de proteína de soya con isoflavona que se redujo muy poco el LDL (promedio 3%), sin efectos en HDL, triglicéridos, lipoproteína (a) ni en la presión sanguínea. En 19 estudios con isoflavona de soya el efecto promedio sobre la LDL y otros factores de riesgo lipídico fue nulo 50.

No hay estudios de los efectos de los fitoestrógenos sobre la mortalidad o eventos cardiovasculares, ya que los trabajos están hechos con referencia a marcadores de riesgo y al respecto la mayor evidencia es para isoflavonas y no para lignanos.

También faltan trabajos de que sucede con los alimentos enriquecidos con soya que han sido tratados con alcohol para su lavado ya que se puede remover o interaccionar la isoflavona de la soya. Respecto a la masa ósea las isoflavonas pueden ser benéficas para disminuir el ritmo de pérdida de masa ósea, más que para lograr un incremento de la masa ósea y este efecto es más demostrable en posmenopáusicas que en premenopáusicas.

Pocos estudios prospectivos y a largo plazo han sido hechos para evaluar los efectos de los fitoestrógenos sobre el riesgo de cáncer de mama. Ninguno de estos encontró efecto protector; sin embargo, estos estudios prospectivos no enfocaron la edad a la cual se consumieron, lo cual parece importante teniendo en cuenta los hallazgos de estudios dietarios hechos hasta el momento.

Nuevas líneas de investigación con isoflavonas de soya estandarizadas deben llevarse a cabo para una adecuada evaluación del cáncer, las cuales deben ser líneas de estudio a largo plazo. Es posible que la adición a la dieta de productos de soya que contengan isoflavona sea una alternativa terapéutica

para el mejoramiento de la salud en las mujeres posmenopáusicas, por su alto contenido de grasas poli-insaturadas, fibras, vitaminas y minerales y bajo contenido de grasa saturada.

Referencias

1. Umland EM, Cauffield J, KirK J. Phytoestrogens as therapeutic alternatives to traditional hormone replacement in postmenopausal women. Pharmacotherapy. 2000; 20(8): 981-990.
2. Haya J, Camill C, Pérez T. Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica. Toko Gin Pract. 2002; 61(6): 337-363.
3. Kurzer Ms, Xu X. Dietary Phytoestrogens. Ann Rev Nutr. 1997; 17: 353-381.
4. Magaril C. Fitoestrógenos: estado actual de sus beneficios. Revista Colombiana de Menopausia. 2004; 10: 115-126.
5. Rueda C, Palacios S. Fitoestrógenos: estado actual. Revista Colombiana de Menopausia. 2003; 9: 23-30.
6. Knight DC, Eden JA. Phytoestrogens –a short review. Maturitas 1995; 22: 167-175.
7. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. Obstet Gynecol 1996; 87: 897-904.
8. Hutchins AM, Lampe JW, Martini MC, Campbell DR, Slavin JL. Vegetables, fruits, and legumes: effect on urinary isoflavinoid phytoestrogen and lignan excretion. J Am Dietetic Assoc 1995; 95: 769-774.
9. Verdeal K, Brown RR, Richardson T, Ryan DS. Affinity of phytoestrogens for estradiolbinding proteins and effect of coumestrol on growth of 7,12-dimethylbenz (alpha) anthracene-induced rat mammary tumors. J Natl Cancer Inst 1980; 64: 285-290.
10. Zaa DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavinoids in human breast cancer cells in vitro. Nutr Cancer 1997; 27: 31-40.
11. Clarke R, Hilakivi-Clarke L, Cho E, et al. Estrogens, phytoestrogens, and breast cancer. In: American Institute for Cancer Research, ed. Dietary phytochemicals in cancer prevention and treatment. New York: Plenum Press, 1996; 63-85.
12. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standarized soy extracto on hot flushes: a multicentric, double blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause 2002; 9(5).
13. Han K, Soares J, Haidar M, Rodríguez G, et al. Obstet and Gynecol 2002; 99(3): 389- 394.
14. Brezinsky A, Aldecreutz H, Shaoul R, Rösler A, Shmueli A. et al. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. American Menopause Society 1997; 4(2).
15. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. Obstet Gynecol 1998; 91: 6-11.
16. Albert A, Altabre C, Baró F, Cabero A y col. Assessment of the efficiency and safety of soya-extracted phytoestrogens in the treatment of climacteric symptoms. Results of a multicenter, open, prospective pilot study. Toko-Gin Practice 2001; 60(5): 257-264.
17. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 1685-1690.
18. Dodin S, Lemay A, Jacques H, Leégaré F, Forest JC, Mässe B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(3): 1390-1397.
19. Jacobson J, Troxel A, Evans J et al. Randomized trial of black kohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. J Clin Oncol. 2001; 19: 2739-2745.
20. Osmer R, Friede M, Schnitker J y col. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. Obstet Gynecol 2005; 105: 1074-1083.
21. Montemuro Suzanne. El Black Kohosh alivia los síntomas menopáusicos en las mujeres posmenopáusicas tempranas. Revista Colombiana de Menopausia 2005; 11: 250-251.
22. Steinberg FM, Gutrie NG, Villablanca AC et al. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function, wich are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2003; 78: 123-130.
23. Nandur R, Kumar K, Villablanca A. Cardiovascular Actions of Selective Estrogens Receptor Modulators and

Phytoestrogens. Prev Cardiol. 2004; 7(2): 73-79.
24. Williams JK, Clarkson TB. Dietary soy isoflavones inhibit in-vivo constrictor responses of coronary arteries to collageninduced platelet activation. Coron Artery Dis. 1998; 9: 759-764.
25. Anthony MS. Soy and cardiovascular disease: cholesterol lowering and beyond. J Nutr. 2000; 130: 662S-663S.
26. Rafii F, Hotchkiss C, Heinze T. Metabolism of faidzein by intestinal bacteria from rhesus monkeys. Comp 2004; 54(2): 115-119.
27. Honore EK, Williams JK, Anthony MS. Soy isoflavones enhanced coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. Fertil Steril 1997; 87: 148-154.
28. Potter M, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J. Clin Nutrit 1998; 68: 1375S-1379S.
29. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S et al. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 895-898.
30. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. Arterioscler Trhomb asc Biol 1997; 17: 3392-3398.
31. Zhan S, Ho S. Metha-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. Am J Clin Nutr 2005; 81: 397-408
32. Dewell A, Hollenbeck Piper, Hollenbeck C. A critical evaluation of the role of soy protein and Isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 91: 772-780.
33. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. Bone Miner, 1992; 19: S43-S48.
34. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggesi L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivate ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral