

Fitoestrógenos: estado actual

CAMILO RUEDA BELTZ*, SANTIAGO PALACIOS GIL-ANTUÑANO**

RESUMEN

Los fitoestrógenos, FE, son un grupo de sustancias procedentes de varias especies vegetales, que se caracterizan por tener cierta actividad estrogénica. Se encuentran especialmente en cereales, legumbres y hortalizas, siendo sin embargo los granos de soya una de las fuentes con más abundante contenido de FE. El efecto de estos compuestos naturales sobre la salud de la mujer, se ha postulado debido a la menor incidencia de problemas derivados del hipoestrogenismo observados en la mujer oriental, ya que en ésta un componente importante de la dieta son las flavonas (FE) derivadas de la soya. Se ha comprobado la afinidad de los fitoestrógenos sobre el receptor estrogénico y especialmente por el beta. Este fenómeno explica la selectividad de sus acciones en determinados sitios del organismo, tanto que se les ha llamado los SERMS naturales. A la luz de la evidencia actual, se puede decir que los fitoestrógenos disminuyen la intensidad de las oleadas de calor y mejoran el perfil lipídico, mientras que sus efectos sobre el hueso y el seno aún no son claros. Teniendo en cuenta el nuevo contexto en el que debemos manejar la terapia hormonal de suplencia, las alternativas de tratamientos no hormonales deben conocerse y estudiarse a fondo, en busca de ofrecerle a la mujer del nuevo milenio las herramientas que le permitan lograr una mejor calidad de vida.

Palabras clave: Soya, fitoestrógenos, menopausia.

ABSTRACT

The phytoestrogens are a group of substances proceeding from various vegetable species, which are characterized by a certain estrogen activity. They are found especially in cereals, green vegetables and legumes. Soya however, is one of the most abundant sources. The effect of these natural components on women's health has been seen due to a low incidence of problems derived from hypoestrogenic in the oriental woman. This is because the principal component of their diet is the flavones derived from soya. The affinity of fitoestrogens to estrogens receptor has been proved, preferentially for beta one. This phenomenon explains the selectivity of their actions on determined sites of the organism so much that they are called the natural SERM. In the light of today's evidence, it can be said that the phytoestrogens diminish the intensity of heat waves, and improve the lipid profile, while its effects on bone and the breast are still not clear. Taking into account the new context in to we prescribe HRT today, other alternative treatments should be studied thoroughly to have enhanced knowledge can be offered to the woman which of the new millennium as a tool will help her to achieve a better quality of life.

Key words: Soya, phytoestrogens, menopause.

Introducción

En los últimos años han aumentado rápidamente las publicaciones sobre los efectos de los fitoestrógenos. Algunas conclusiones señalan que su administración reduce enfermedades crónicas como la enfermedad coronaria, la aterosclerosis, hipercolesterolemia, cáncer, osteoporosis y sintomatología climatérica. Sin embargo, otros datos no son tan concluyentes y muchos resultados están basados en estudios observacionales y no en ensayos clínicos¹.

Los antecedentes de los fitoestrógenos en los humanos se remontan desde la identificación de las isoflavonas en la orina y es entonces cuando se inician los estudios epidemiológicos, para señalar la importancia de estos compuestos en la dieta para la salud humana. En 1986, Goldin descubre que las mujeres orientales tienen menores niveles de estrona y de estradiol, en comparación con las caucásicas. Este hallazgo animó a comparar la sintomatología vasomotora entre países orientales y occidentales. Así, mientras las mujeres occidentales padecen en un 70 y 85% de oleadas de calor, las japonesas sólo presentan este síntoma en un 5-10%. Al mismo tiempo, la excreción urinaria de isoflavonas es 1.000 veces superior en las japonesas que en las mujeres occidentales².

Un número importante de estudios ha demostrado la

eficacia de la Terapia de Suplencia Hormonal (TSH) con relación a la mejoría de la sintomatología neurovegetativa,

la atrofia genitourinaria y la prevención de la pérdida de masa ósea. Los más recientes datos encontrados en el estudio WHI (Women's Health Initiative), confirman además el papel protector de la TSH en la disminución del riesgo de fracturas y de cáncer de colon. Sin embargo, el mismo ensayo clínico ha demostrado el riesgo incrementado de los estrógenos asociados a progestágenos en la presentación de cáncer invasivo de mama (26%) y de enfermedad cardiovascular (29%)³. Esta realidad, sumada a la creciente solicitud que la mujer actual hace de terapias alternativas a la THS, nos obliga a conocer el estado actual de los fitoestrógenos, para que así sepamos elegir objetivamente a la paciente candidata de recibirlos.

Mecanismo de acción

Los fitoestrógenos son un grupo de sustancias procedentes de varias especies vegetales, que se caracterizan por tener cierta actividad estrogénica. Se encuentran especialmente en cereales, legumbres y hortalizas, siendo, sin embargo, los granos de soya una de las fuentes más abundante con contenido de FE. Existe cierta confusión en la literatura con respecto a cómo clasificarlos. Algunos autores los agrupan con base en su origen, aunque también existen varias clasificaciones basa-

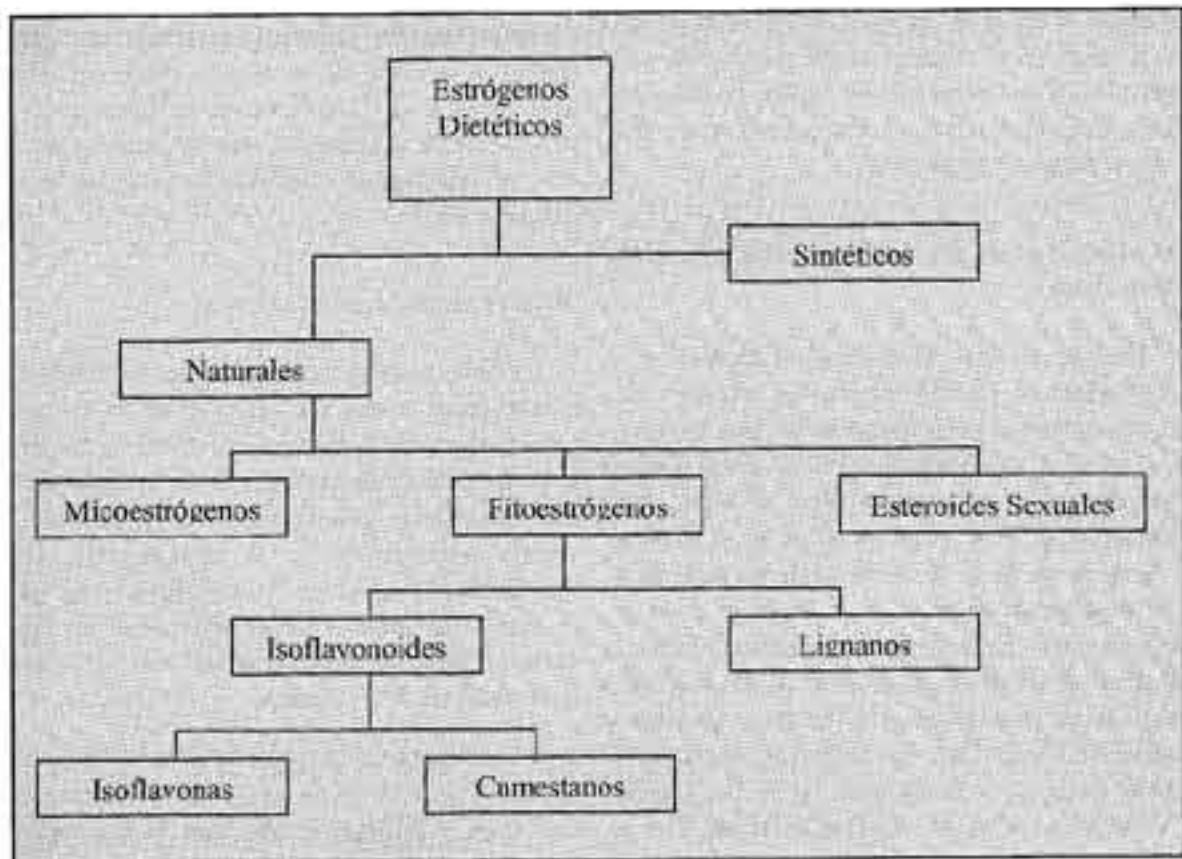


Figura 1. Clasificación de los fitoestrógenos.

das en su estructura química. Sin embargo, desde el punto de vista estricto, se debe hablar de tres familias de fitoestrógenos: los Isoflavonoides, Lignan y Derivados del Resorcino-loo Micoestrógenos. (Figura I).

Se han descubierto varios mecanismos de acción, mediante los cuales los fitoestrógenos ejercen sus funciones en el organismo. De todas las vías, la que más se ha estudiado es la del receptor estrogénico. La estructura tridimensional del fitoestrógeno aunque sea difenólica y no esteroidea, se parece a muchos derivados del estradiol. Esta similitud permite su unión al receptor estrogénico, activándolo y determinando, por tanto, un aumento de la transcripción⁴.

La genisteína y la deidzeína han mostrado tener una afinidad tanto para los receptores estrogénicos alfa como para los receptores estrogénicos beta. Comparado con el 17b estradiol, tanto la genisteína como la deidzeí

na tienen cerca de siete veces más afinidad por los receptores estrogénicos beta que por los alfa. Esta diferencia explica su acción preferencial en los lugares donde está presente el receptor beta⁵. Por otro lado, la potencia estrogénica de los fitoestrógenos es considerablemente inferior a la del estradiol. Adicionalmente, las isoflavonas se ligan difícilmente a las proteínas plasmáticas, a diferencia de los estrógenos esteroideos (menos del 5% circulan en forma libre) y por lo tanto una mayor proporción de fitoestrógenos estará disponible para unirse al receptor del estradiol⁶. (Tabla I).

Compuesto	Afinidad de Unión Relativa	
	RE alfa	RE beta
<i>Fisiológico</i>		
17B-Estradiol	100	100
Estrona	60	37
Estriol	14	21
<i>Sintético</i>		
Dietilestilbestrol	468	295
Tamoxifeno	7	6
Raloxifeno	?	?
<i>Dieta</i>		
Genisteína	5	36
Coumestrol	94	185
B Zeaanolol	16	14

Los otros mecanismos de acción estudiados en los fitoestrógenos, son su acción antioxidante, la cual puede tener un papel importante en la prevención de la aterosclerosis.¹⁰ También se han documentado otras acciones como la estimulación de la síntesis de SHBG, lo cual limitaría la cantidad de estrógeno libre; la mejoría que producen en la "compliance" o distensibilidad arterial y el posible efecto beneficioso sobre

la hemostasia, al inhibir la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.^{7, 8}

Acción sobre la sintomatología del climaterio

Dentro de los síntomas principales encontrados en el climaterio, las oleadas de calor ocupan el principal motivo de consulta al médico. La incidencia varía en las mujeres occidentales afectando un 70-80%, en Malasia un 57% y de un 14 a un 18% en Singapur y China. En estos países existe una diferencia significativa en cuanto al consumo de soya. Este es más elevado en Japón, donde los niveles en la dieta son de unos 200 mg/día, mientras que en Occidente son menores de 5 mg/día⁹. Sin embargo, es importante tener en cuenta que existe un factor cultural considerable en la incidencia de los calores y deben tenerse presentes en la explicación de los mismos los factores genéticos, nutricionales, estilos de vida y diferencias socioeconómicas⁹.

Son varios los estudios que se han realizado para valorar el papel que tienen los fitoestrógenos en la disminución de la incidencia de calores en la mujer menopáusica. Los diferentes ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego, pero a la vez con un número reducido de pacientes, han demostrado que dosis diarias de isoflavonas entre 50 y 76 mg (60 g/día de proteína de soya) disminuyen la incidencia de oleadas de calor a las seis semanas de tratamiento entre el 33 y 45 %, mientras que el placebo lo hace en un 30%^{10, 11}.

Los resultados vistos en los ensayos clínicos en los cuales se han utilizado dosis altas de isoflavonas (150 mg/día), muestran que no hay diferencia estadísticamente significativa en la disminución de los calores respecto al placebo. Esto corrobora que los compuestos flavónicos presentan una potencia de acción directamente proporcional a la dosis y que en el momento en que se produce una saturación, sus efectos benéficos no aumentan con la dosis e incluso disminuyen¹².

Protección cardiovascular

La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de muerte en la mujer posmenopáusica. En la edad fértil, la mujer goza de cierta protección contra la enfermedad coronaria, que se pierde con la privación estrogénica de la menopausia. La incidencia de enfermedad cardiovascular en la mujer que entra en menopausia es de 3-6 casos /1.000, pasando a ser de 50/1.000 en la década de los 70 años.

Al comparar los niveles de mortalidad por enfermedad coronaria entre las poblaciones de Japón y EU se ve una mortalidad ocho veces menor en las mujeres orientales. La posible implicación de la dieta en este hecho y en especial las diferencias en cuanto a la ingesta de soya, es un aspecto visto desde hace varias décadas¹³. Esta importante acción cardioprotectora atribuida a la soya, ha sido el

punto de partida de muchos ensayos clínicos que han buscado confirmar su beneficio.

Hoy se sabe que los fitoestrógenos actúan modificando favorablemente el riesgo cardiovascular a nivel del perfil lipídico, de su actividad antioxidante y de su efecto directo a nivel vascular. La respuesta a la proteína de soya en relación con los efectos sobre el perfil lipídico, ha sido variable y depende directamente del nivel basal de colesterol sérico. En un meta-análisis publicado por Anderson, de 38 estudios clínicos controlados, se ve que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soya, produce una reducción media del colesterol total del 9%, 3% y del 12, 9% en el colesterol LDL. En pacientes hipercolesterolémicas, el efecto es más notable, reduciendo el colesterol total en un 20%¹⁴. A raíz de este meta-análisis, la FDA autorizó, a partir de 1998, la fabricación de productos a base de soya con la mención de prevenir la enfermedad cardiovascular (Figura II). Entre los posibles mecanismos sobre los cuales la proteína de soya ejerce su acción hipolipemiante, está la disminución en la absorción del colesterol, el incremento de su excreción y la sobreexpresión que ésta ejerce sobre los receptores LDL.

Porcentaje de cambio de lípidos y lipoproteínas plasmáticas durante el consumo de dietas conteniendo proteína de soya, comparadas con dietas control.

CT: Colesterol total; cLDL: lipoproteínas de baja densidad; cHDL: lipoproteínas de alta densidad; T: triglicéridos

Uno de los factores determinantes en la patogénesis de la arteriosclerosis, es la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad del colesterol. La actividad antioxidante de las isoflavonas se ha demostrado y a la vez se ha visto que la capacidad para captar radicales libres de oxígeno, es diferente en cada tipo de isoflavona¹⁵.

En cuanto al efecto vascular directo, los fitoestrógenos cumplen funciones que sólo se han podido documentar a partir de estudios en animales. Se ha documentado que la genisteína y la diadzeína, al igual que el 17 β estradiol, inhiben la proliferación de células de la íntima en la aorta de conejo, después de producirse una lesión vascular, siendo éste un efecto independiente de la presencia de endotelio.¹⁶

Efectos sobre el hueso

La prevalencia de la osteoporosis continúa creciendo en todo el mundo y con ella sus consecuencias: las fracturas patológicas, que representan una alta tasa de morbilidad y deterioro en la calidad de vida de la mujer mayor.

Con respecto al papel de los fitoestrógenos en la prevención de la osteoporosis, los resultados aún no son muy claros, debido a que la mayoría de los estudios con los que contamos son observacionales y epidemiológicos. Si bien estos estudios han podido demostrar que la incidencia de osteoporosis en las mujeres orientales es menor que en las occidentales, no se puede afirmar que la dieta rica en fitoestrógenos de la

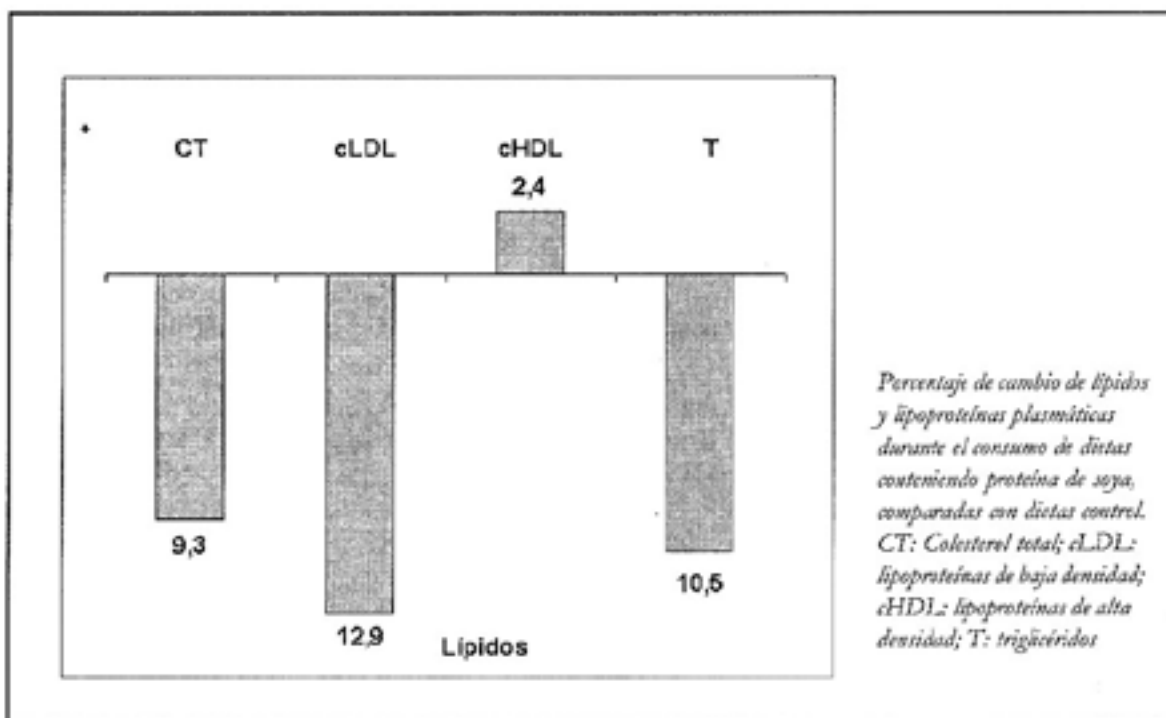


Figura II

soya sea la causa de este hallazgo. Igualmente pueden existir diferencias en el tipo constitucional y en el ejercicio, entre las diferentes poblaciones, lo que también puede explicar la menor prevalencia de osteoporosis en la mujer de Oriente¹⁷.

Los datos vistos en estudios experimentales en humanos muestran algún efecto protector sobre la masa ósea por parte de las isoflavonas.¹⁸ Hasta la fecha, tal vez el trabajo con un mejor diseño metodológico, un estudio prospectivo, randomizado y doble ciego, es el publicado por Alkel; éste demostró que una dosis de isoflavonas de 80,4 mg al día durante 24 semanas, disminuyó la pérdida de masa ósea en la columna y mejoró los marcadores de metabolismo óseo. (telopéptidos N-terminales y fosfatasa alcalina osteo-específica)¹⁹.

Fitoestrógenos y cáncer

Así como en los últimos años los estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo de soya se relaciona con una menor incidencia de los problemas derivados del hiposteroidismo en la menopausia, también han hecho mención de la relación que tienen los fitoestrógenos en la protección de ciertos cánceres, como el de mama, endometrio, ovario, próstata y colon. La incidencia de estos cánceres es menor en Asia y Europa del Este que en países occidentales. Los emigrantes asiáticos que mantienen su dieta tradicional, tienen menos cánceres, pero cuando adoptan los cambios dietarios típicos del país donde viven aumenta el riesgo de estas enfermedades²⁰.

Se ha visto una menor incidencia de cáncer de mama en países orientales, donde el consumo de fitoestrógenos es alto y también una menor tasa de mortalidad atribuida a esta enfermedad. Igualmente, las mujeres japonesas que tienen cáncer de mama presentan un mejor pronóstico en comparación con las americanas o inglesas, que padecen la enfermedad, encontrándose un mayor número de tumores in situ, un menor número de ganglios afectados y aquellas con metástasis tienen menor probabilidad de tener tres o más ganglios afectados²¹.

Los mecanismos de acción por los cuales los fitoestrógenos pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama, son varios. En primer lugar, se cree que tienen una acción competitiva con el estradiol por el receptor estrogénico y debido a su escasa potencia, pueden actuar como antiestrógenos en la mama. De otra forma, actúan como inhibidores de las enzimas que controlan el proceso de mitogénesis y aumentan los niveles de SHBG, lo cual da lugar a una menor cantidad de hormona libre que es la fracción biológicamente activa²². Los estudios in vitro, han confirmado que la enterolactona, el enterodiol y derivados sintéticos de los lignanos, logran inhibir en un 18% el crecimiento tumoral en líneas celulares humanas del cáncer de mama.

Es conocido que la administración de estrógenos se

asocia a un incremento del RR de cáncer endometrial si no se contrarresta con un gestágeno. También se han asociado otros factores de riesgo para cáncer de endometrio como la obesidad, debido al aumento estrogénico que produce la grasa. En las mujeres japonesas se ha observado una menor incidencia de esta enfermedad que en Estados Unidos y Europa, probablemente debido a variaciones en la dieta y a la distribución en la grasa corporal²³. Sin embargo, en este tema aún no existen datos de estudios serios, con buen diseño metodológico y por lo tanto sólo se puede hablar de una asociación cultural con la menor incidencia del cáncer de endometrio, donde probablemente la dieta rica en isoflavonas sea un factor de protección.

En cuanto al cáncer de colon, hoy se sabe que los estrógenos pueden tener un efecto protector. El embarazo, los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo, disminuyen el RR de esta enfermedad. Campbell y Thomson han podido demostrar que el receptor estrogénico beta es dominante en el colon humano y que la disminución de REB1 y B2, se asocia a un incremento de cáncer de colon en mujeres. Teniendo en cuenta que los fitoestrógenos tienen una acción preferencial por los sitios del organismo donde existen receptores estrogénicos beta, su acción protectora en cuanto al cáncer de colon se podría explicar por sus efectos estrogénicos a nivel del epitelio colónico.

Conclusiones

El objetivo de buscar tratamientos eficaces para la prevención primaria de las enfermedades a las que se expone la mujer en la menopausia, continúa siendo un reto para los

médicos. Más ahora, cuando se ha comprobado en el estudio WHI los riesgos de presentar cáncer invasivo de mama y enfermedad cardiovascular, con la terapia continua combinada de estrógenos más progestágenos.

Esta realidad nos obliga a estudiar otras alternativas terapéuticas para ofrecer en el climaterio, como los SERMS, la tibolona y los fitoestrógenos. A la luz de la evidencia actual, podemos decir que los fitoestrógenos pueden ser una alternativa útil en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Además, se pueden utilizar buscando una mejoría de la sintomatología climatérica y especialmente la disminución de los calores. En cuanto a la prevención de la osteoporosis y la seguridad en la mama, aún no se puede concluir nada ni a favor ni en contra de éstos.

Teniendo en cuenta que los fitoestrógenos representan un atractivo adicional para la mujer de hoy, pues se trata de una terapia natural, la adherencia al tratamiento puede ser mejor respecto a las demás alternativas terapéuticas. Sin embargo, se debe ser muy objetivo en la utilización de éstos y no se debe olvidar la premisa que cada día marca más la pauta a seguir en el manejo de la menopausia: la individualización de la terapia.

Bibliografía

1. Tahn DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 2223-35.
2. Aldercreutz H, Hamalainen E, Gorbach S, Goldin B. Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan. *Lancet*, 1992; 339: 1233.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* Jul 2002; 288: 3.
4. Kuiper GJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van der Saag PT, Van der Burg B, Gustafson JA. Interaction of estrogenic chemical and phytoestrogens with estrogen receptor B. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-4263.
5. Kuiper GJM, Carlson B, Grandieu K. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptor a and b. *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.
6. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 1333S-1346S.
7. Aldercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 331-337.
8. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392-3398.
9. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996 May; 87 (5 pt 2): 897-904.
10. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998; 1: 6-11.
11. Han KK, Soares JM, Haidar MA, de Lima GR, Barakat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002 Mar, 99 (3): 389-94.
12. Quella SK, Lopinzi CL, Barton DL, Knost JA, La Vasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy Phytoestrogens for the treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J. Of Clin Oncol* 2000; 18 (5): 1068-1074.
13. Robertson TL, Kato H, Rhodas GG, Kagan A. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California. *Am J Cardiology* 1977; 39: 239-243.
14. Erdman JW. Control of serum lipids with soy protein. *N Engl J Med* 1995; 333: 313-315.
15. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Rad Res* 1997; 26: 63-70.
16. Finking G, Wohlfrom M, Lenz C, Wolkenhauer M, Eberle C, Hanke H. The phytoestrogens Genistein and Diadzein, and 17 β -estradiol inhibit development of neointima in aortas from male and female rabbits in vitro after injury. *Coron Artery Dis* 1999; 10(8): 607-615.
17. Kao PC, Peng KF. How to reduce the risk factors of osteoporosis in Asia. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1995 Mar; 55 (3): 209-13.
18. Kritz-Silverstein D, Goodman-Gruen DL. Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11(1): 69-78.
19. Alkel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000 Sep; 72 (3): 844-52.
20. Rose DP, Boyer AP, Winder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon per capita fast consumption *Cancer* 1986; 58: 2363-2371.
21. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: an update *Nat Cancer* 1993; 19: 1-10.
22. Kumar NB, Cantor A, Ailen K, Ricardi D, Cox CE. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer* 2002 Feb 94 (4): 116-34.
23. Key TJA; Chen J, Wang DW et al. Sex hormones in women in rural China and Britain. *Br J Cancer* 1990; 62: 631-636.