

Fitoestrógenos y atrofia vaginal

M^a DOLORES JULIÁ MOLLÁ

*Unidad de Menopausia. Jefe de Sección del Servicio de Reproducción.
Hospital Universitario La Fe. Valencia*

1. INTRODUCCIÓN

Los fitoestrógenos son sustancias no esteroideas producidas por las plantas, con similitud con el 17 β estradiol, que se unen a los receptores estrogénicos y presentan actividad estrogénica débil (1). Entre ellos, las isoflavonas son el grupo más interesante desde el punto de vista científico. Se encuentran en numerosas frutas, vegetales y cereales.

La soja es un componente importante en la dieta de muchos países asiáticos y numerosos estudios observacionales en estos países aportan datos de interés sobre el papel fisiológico y funcional de estas sustancias en el organismo.

Las isoflavonas son los fitoestrógenos más comunes. Las principales son la genisteína y la daidzeína. Se encuentran en gran variedad de plantas especialmente en las semillas de soja y otros derivados de la misma (2).

El mecanismo de acción es la unión a los receptores estrogénicos, con diferente afinidad según sea Receptor β o α .

La afinidad de las isoflavonas por cada tipo de receptor estrogénico es claramente diferente, siendo aproximadamente unas 1.000 a 10.000 veces inferior a la del estradiol por el receptor estrogénico α , mientras que es tres veces menor que el estradiol para el receptor β . Esto quiere decir que las isoflavonas van a manifestar su acción estrogénica débil únicamente en aquellos lugares en donde predominan los receptores estrogénicos β .

En aquellos órganos o sistemas en los que sólo existan receptores estrogénicos α , las isoflavonas no van a manifestar acción estrogénica, aunque tampoco

antiestrogénica. En estos sitios su acción sería neutra: ni estrogénica ni antiestrogénica.

La mayor afinidad de las isoflavonas por el receptor estrogénico β en relación al α es fundamental para comprender su acción sobre el aparato cardiovascular (lugar en donde existen receptores estrogénicos β), mientras que no manifiestan ninguna acción sobre el hígado, la mama ni el útero (que sólo tienen receptores estrogénicos α).

Los antecedentes relativos a la influencia de los fitoestrógenos sobre el epitelio vaginal muestran datos contradictorios. Algunos autores encuentran cambios estrogénicos en el índice de la maduración del epitelio vaginal en pacientes que reciben suplementos dietéticos de isoflavonas, Wilcox (3), mientras que otros no los observan. Así, Baird (4) no evidenció efectos en la citología vaginal después de suplementar la dieta con soja durante 4 semanas. Tampoco Murkies (5) encontró cambios tras 12 semanas de tratamiento con 45 mg de soja.

Sin embargo, otros autores han encontrado cambios positivos en el epitelio vaginal (1,6,7). Así, Wilcox (6) estudió el efecto de la administración de compuestos de fitoestrógenos sobre el índice de maduración vaginal, demostrando un incremento significativo del mismo.

El endometrio es uno de los parámetros de seguridad que debemos considerar al utilizar los fitoestrógenos. A la luz de los datos disponibles, podemos asegurar que las isoflavonas no tienen efecto proliferativo sobre el endometrio (8).

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio prospectivo observacional abierto no controlado, cuyo principal objetivo ha sido valorar la eficacia y tolerancia del tratamiento con un **complemento alimenticio con 60mg de isoflavonas de soja** en el tratamiento de la vaginitis atrófica en mujeres menopáusicas.

Secundariamente, también se ha valorado la eficacia del tratamiento sobre los trastornos vasomotores y del humor, así como la tolerancia y seguridad de la administración del producto.

El **producto** es una mezcla de extractos vegetales estandarizados y vitaminas con actividad estrogénica (fitoestrógenos), que contribuyen a mejorar la sintomatología propia de la deprivación hormonal.

El **producto** está compuesto por:

- **Isoflavonas de soja**, mayoritariamente Daidzeína, Genisteína y Gliciteína (en forma de precursores glicosilados), que disminuyen la aparición de los síntomas típicos de la menopausia.
- **Extracto de Salvia officinalis**, rica en taninos, terpenos y aceites volátiles, que contribuye a normalizar las funciones menstruales.
- **Extracto de Lúpulo**, rico en 8-Prenilnaringenina, fitoestrógeno, especialmente indicado los síntomas de la insuficiencia ovárica estrogénica de cualquier etiología y en la amenorrea y dismenorrea.
- **Aceite de Onagra (Oenothera biennis)**, rico en Ácidos linoléico y γ -linoléico, precursores de la Prostaglandina E1 (PGE1).
- **Vitamina E (α -tocoferol)**, que protege las membranas celulares de la peroxidación lipídica.
- **Vitamina B6 (Piridoxina)**, que disminuye la irritabilidad.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Selección de las pacientes

Se han **incluido** en el presente estudio 30 pacientes menopáusicas sanas con vaginitis atrófica con una edad media de 47 años (rango entre 41 y 57 años). En cuanto al tipo de menopausia, en 25 casos ha

sido natural y en los 5 restantes quirúrgica. Todas dieron su consentimiento para participar en el estudio.

Se han **excluido** aquellas pacientes sometidas a tratamiento hormonal sustitutivo por vía general y o local o tratamiento concomitante con antibióticos, antidepresivos o barbitúricos.

3.2. Posología y duración del tratamiento

La dosis del **producto** ha sido de una cápsula al día durante 4 meses. Cada cápsula contiene 60 mg de isoflavonas de soja. El producto se presenta en cajas de 30 cápsulas, por lo que han sido necesarias 4 cajas para el tratamiento completo.

Se han realizado 3 controles, uno al iniciar el estudio (Día 0), otro a mediados del tratamiento (Día 60) y otro al finalizar el mismo (Día 120).

3.3. Criterios de valoración

En cada control (Días 0, 60 y 120) se ha realizado una evaluación detallada de:

- **Constantes Físicas:** peso y tensión arterial.
- **Alteraciones Neurovegetativas:** Trastornos Vasomotores y del Humor, especificando su intensidad según una puntuación de 0 (ausente) a 3 (severo).
- **Valoración Clínica:** Sequedad, Irritación, Quemazón, Dispareunia y Disuria, especificando su intensidad según una puntuación de 0 (ausente) a 3 (severo).
- **Exploración Ginecológica:** Trofismo vaginal, Frotis vaginal (índice de maduración celular o índice cariopignótico) y pH vaginal.

Asimismo, se ha realizado un **Control Analítico** inicial y final (Días 0 y 120), en el que se ha determinado Hematíes, Leucocitos, Plaquetas, Glucosa, Triglicéridos y Colesterol.

A mediados (Día 60) y al final del tratamiento (Día 120), tanto el paciente como el investigador, han realizado una **valoración global de la eficacia y tolerancia** en función de su apreciación subjetiva de los resultados obtenidos.

4. RESULTADOS

De las 30 pacientes que iniciaron el estudio, 2 han sido excluidas del mismo, una por presentar síntomas vasomotores acusados y a la que se indicó THS y otra por cambio de domicilio, por lo que se han considerado 28 pacientes. El análisis estadístico de los resultados obtenidos en las 28 pacientes en cada uno de los parámetros considerados se ha realizado mediante la prueba "t" de Student para muestras apareadas.

4.1. Constantes Físicas (n=28)

	D0	D60	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Peso (kg) (M ± DT)	67,1 ± 13,9	67,6 ± 13,9	+ 0,5 ± 1,5	p<0,05
TA (mmHg) (M ± DT)	120 ± 15 75 ± 11	118 ± 13 72 ± 9	- 2 ± 14 - 3 ± 10	p = ns p = ns

	D0	D120	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Peso (kg) (M ± DT)	67,1 ± 13,9	66,6 ± 14	- 0,5 ± 2,2	p = ns
TA (mmHg) (M ± DT)	120 ± 15 75 ± 11	119 ± 13 73 ± 10	- 1 ± 17 - 3 ± 10	p = ns p = ns

4.2. Alteraciones Neurovegetativas (n=24)

	D0	D60	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Trastornos Vasomotores (M ± DT)	2,2 ± 0,8	1,6 ± 0,9	- 0,6 ± 0,5	p < 0,0001
Trastornos del Humor (M ± DT)	2,2 ± 0,7	1,6 ± 1,0	- 0,6 ± 0,5	p < 0,0001

	D0	D120	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Trastornos Vasomotores (M ± DT)	2,2 ± 0,8	1,1 ± 1,0	- 1,1 ± 0,7	p < 0,0001
Trastornos del Humor (M ± DT)	2,2 ± 0,7	1,3 ± 0,8	- 0,9 ± 0,3	p < 0,0001

4.3. Valoración Clínica

	D0	D60	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Sequedad (n=24) (M ± DT)	2,2 ± 0,7	1,6 ± 1,0	- 0,6 ± 0,7	p < 0,0001
Irritación (n=17) (M ± DT)	1,7 ± 0,8	1,0 ± 0,9	- 0,7 ± 0,6	p < 0,0001
Quemazón (n=14) (M ± DT)	1,7 ± 0,7	1,1 ± 0,8	- 0,6 ± 0,7	p < 0,007
Dispareunia (n=15) (M ± DT)	2,3 ± 0,7	1,8 ± 0,8	- 0,5 ± 0,6	p < 0,03
Disuria (n=9) (M ± DT)	1,3 ± 0,7	1,1 ± 0,9	- 0,2 ± 0,4	p = n.s

	D0	D120	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Sequedad (n=24) (M ± DT)	2,2 ± 0,7	1 ± 0,9	- 1,2 ± 0,9	p < 0,0001
Irritación (n=17) (M ± DT)	1,7 ± 0,8	0,8 ± 0,9	- 0,9 ± 0,7	p < 0,007
Quemazón (n=14) (M ± DT)	1,7 ± 0,7	0,8 ± 0,9	- 0,9 ± 1,0	p < 0,004
Dispareunia (n=15) (M ± DT)	2,3 ± 0,7	1,2 ± 1,0	- 1,1 ± 0,9	p < 0,0001
Disuria (n=9) (M ± DT)	1,3 ± 0,7	0,7 ± 0,7	- 0,6 ± 0,5	p = 0,004

4.4. Trofismo Vaginal (n=28)

	D0 (n)	D60 (n)	D120 (n)
Normal	9	11	14
Hipotrófico	9	5	6
Atrófico	10	12	8

4.5. pH Vaginal (n=28)

	D0	D60	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
pH (M ± DT)	6,8 ± 0,9	6,6 ± 1,0	- 0,2 ± 1,1	p = ns

	D0	D120	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
pH (M ± DT)	6,8 ± 0,9	6,4 ± 1,0	- 0,4 ± 0,9	p < 0,05

4.6. Índice de Maduración Celular (n=28)

CÉLULAS (%)	D0	D60	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Basales / Parabasales	53%	48%	- 5%	p = ns
Intermedias	42%	41%	- 1%	p = ns
Superficiales	5%	11%	+ 6%	P = ns

CÉLULAS (%)	D0	D120	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Basales / Parabasales	53%	39%	- 14%	p < 0,05
Intermedias	42%	48%	+ 6%	p = ns
Superficiales	5%	13%	+ 8%	P < 0,05

4.7. Control Analítico (n=25)

	D0	D120	DIFERENCIA	Significatividad (t de Student)
Hematies (M ± DT)	4,6 ± 0,5	4,7 ± 0,4	+ 0,1 ± 0,2	p = ns
Leucocitos (M ± DT)	6,2 ± 1,4	6,5 ± 1,5	+0,3 ± 1,0	p = ns
Plaquetas (M ± DT)	226 ± 45	229 ± 46	3 ± 20	p = ns
Glucosa (M ± DT)	94,6 ± 16	96 ± 22	1 ± 11	p = ns
Triglicéridos (M ± DT)	117 ± 59	112 ± 50	-5 ± 25	p = ns
Colesterol (M ± DT)	227 ± 23	228 ± 27	+1 ± 14	p = ns

5. EFICACIA GLOBAL**5.1. Valoración Global de la Eficacia a los 60 días de tratamiento**

	MUY BUENA (n)	BUENA (n)	REGULAR (n)	MALA (n)
Paciente	—	17	8	3

5.2. Valoración Global de la Eficacia a los 120 días de tratamiento

	MUY BUENA (n)	BUENA (n)	REGULAR (n)	MALA (n)
Paciente	3	18	5	2

6. TOLERANCIA GLOBAL

El investigador y el paciente han considerado la tolerancia, tanto a los 60 como a los 120 días de tratamiento: muy buena: 23 casos; buena: 4 casos y regular: 1 caso, que ha referido molestias gastrointestinales.

7. CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que el producto (complemento alimenticio) puede ser eficaz en el tratamiento de la vaginitis atrófica, así como en

el control de la sintomatología climatérica de la mujer menopáusica, mantenido durante 4 meses, por lo que puede ser una alternativa en aquellas mujeres que no quieran o no puedan someterse a terapia hormonal. La seguridad y la tolerabilidad fueron buenas, así como el grado de satisfacción. Serían necesarios más estudios con series más amplias de pacientes, realizados en nuestra población, y con un tiempo de seguimiento largo, para conocer realmente los efectos de los complementos alimenticios sobre diversos aspectos de la salud de la mujer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Knight DC, Eden JA. "A review of the clinical effects of phytoestrogens". *Obstet Gynecol*, 1996; 87 (5 Pt 2): 897-904.
2. Mackey R, Eden JA. "Phytoestrogens and the menopause". *Climateric*, 1998; 1: 302-308.
3. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. Oestrogenic effects of plants foods in postmenopausal women. *BMJ* 1990 Oct 20; 301 (6757): 905-6.
4. Braid D, Umbach D, Landsdell L. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy, among postmenopausal women. *Clin Endocr* 1995; 80(5): 1685-1690.
5. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-95.
6. Wilcox G. "The effect of soy on menopausal symptoms" *Progress in the management of menopause*, 1996; 40: 268-276.
7. Delais FS, Rice GE et al. "Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women". *Climateric* 1998; 1: 124-129.
8. Scambia G. Et al "Clinical efficacy of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study". *Menopause*, 2000; 7 (2): 105-111.