



FIGURA 1. *Trifolium pratense*.
Foto: Bernat Vanaclocha.

PL09 Interés terapéutico de las isoflavonas en la menopausia: evidencias científicas

M^a Concepción Navarro Moll

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada, España

Resumen

Las isoflavonas son compuestos fenólicos de origen vegetal con efectos estrogénicos, inhibidores enzimáticos y antioxidantes, entre otros. Se han postulado como una alternativa de tratamiento para los diversos problemas asociados a la menopausia. En el presente trabajo se realiza una revisión de las evidencias publicadas hasta la fecha acerca de su posible utilidad en la práctica clínica, con especial énfasis en su actuación sobre la reacción vasomotora, la protección cardiovascular y la pérdida de hueso.

Palabras clave: Isoflavonas, genisteína, soja, trébol rojo, menopausia, sofocos, riesgo cardiovascular, osteoporosis.

Abstract

Isoflavones are phenolic compounds of plant origin with estrogenic, enzyme inhibition and antioxidant activities, among others, that have been considered an alternative treatment of the symptomatology of menopause. In the present paper, an updated review of the published evidences about its possible usefulness in clinical practice is presented with special emphasis on their effects on the vasomotor reaction, cardiovascular protection and bone loss prevention.

Key words: Isoflavones, genistein, soy, red clover, menopause, hot flushes, osteoporosis, cardiovascular risk.

Introducción

En la menopausia, la privación estrogénica comporta el cese de la función ovárica lo que trae consigo una serie de consecuencias para la salud de la mujer. Junto con los síntomas neurovegetativos, aparecen los derivados de la atrofia genital y las molestias osteoarticulares. Es en esta fase en la que se produce una aceleración de la pérdida ósea fisiológica y aumentan las probabilidades de desarrollo de la enfermedad cardiaca coronaria, al desaparecer los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular.

La repercusión que ha tenido en los medios informativos la interrupción de uno de los brazos del estudio *Women's Health Initiative Trial* (WHI) o el impacto del *Million Women Study*, han dado lugar a un importante incremento en el mundo de la investigación de la búsqueda de otras posibilidades terapéuticas para el mejor manejo del síndrome climatérico. En este contexto, los fitoestrógenos se han barajado como una posible alternativa de tratamiento; son mejor aceptados en tanto que percibidos por las usuarias como "más naturales" y por tanto "más seguros", en un paralelismo conceptual no siempre acertado. De entre las principales clases químicas de fitoestrógenos, son las isoflavonas (IF) las que, a la vista de los estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos, ofrecen un mayor interés en cuanto a su posible utilización en la clínica.

Mecanismos de acción de las isoflavonas

La unión de las IF a los receptores estrogénicos da lugar a la formación de un complejo ligando-receptor capaz de inducir la actividad transcripcional correspondiente. Sin embargo, su afinidad es notablemente menor que la del estradiol (E_2), siendo muy baja hacia los receptores α ($1/10^2-10^4$ con respecto a la del E_2), y de mayor cuantía hacia los del tipo β ($1/3$ de la del E_2). Esta circunstancia condiciona una mayor acción de las IF en los tejidos en los que los receptores tipo β se encuentran en cantidades relevantes (sistema nervioso central, hueso y pared vascular). No obstante, actúan también mediante otros mecanismos no mediados por los receptores estrogénicos, entre los que destacan su efecto inhibitorio sobre numerosas enzimas implicadas en distintos procesos como son su actividad antioxidante y otros ⁽¹⁾.

Como consecuencia de estas actuaciones, cabe esperar la posibilidad de aplicación de las IF en el tratamiento de los distintos procesos que componen el síndrome climatérico.

Isoflavonas y reacción vasomotora

La reacción vasomotora (manifiesta como bochornos, sofocos, etc.), es la causa de consulta más habitual de las mujeres que entran en la etapa menopáusica. La posibilidad de actuación de las IF sobre este síntoma se sustenta en su interacción con los receptores β estrogénicos hipotalámicos. Los datos clínicos disponibles sobre la actuación de las IF sobre la reacción vasomotora proceden de una veintena larga de ensayos clínicos controlados en los que se explora la eficacia de las IF en el alivio de los síntomas vasomotores en la menopausia. Según dichos ensayos, el uso de dosis de IF comprendidas entre 34 y 100 mg/día, se traduce en una reducción en el número de sofocos diarios, que oscila entre un 30 y un 60 % aproximadamente, alcanzando clara significación en algunos de ellos. Su efecto es más marcado cuanto más acusada es la sintomatología, sin igualar en ningún caso a los obtenidos con el tratamiento hormonal sustitutivo clásico ⁽²⁾.

Es importante constatar que en casi todos los estudios, en el grupo control también se observa un alivio de los síntomas, expresión de un claro y ya conocido efecto placebo, que generalmente es de menor cuantía (entre el 20 y el 36%) que la observada en el grupo tratado. El hecho de que en ciertos ensayos no resultaran significativas las diferencias encontradas entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo, puede ser debido a una multiplicidad de factores tales como la variedad en el diseño de los ensayos, los criterios de inclusión, la severidad y frecuencia de los síntomas, la forma de obtención de los datos, los tipos de preparados, las dosis, el modo de administración, el tiempo de exposición, etc., hechos todos ellos que, en cierto modo, condicionan el que los resultados no sean del todo concordantes ni fáciles de sintetizar.

Isoflavonas y protección cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es una de las principales causas de muerte entre las mujeres postmenopáusicas, por arriba de otras patologías como el cáncer de mama. Así, se estima que entre las mujeres occidentales mayores de 50 años, el riesgo acumulativo de padecer enfermedad coronaria es del 46%, y el de mortalidad por esta razón hasta de un 31%.

La consideración de los variados mecanismos de acción de las IF es indicativa de que estos principios podrían actuar de forma positiva en algunos de los pasos implicados en el proceso general de formación de la placa aterosclerótica, ayudando a prevenir el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular.

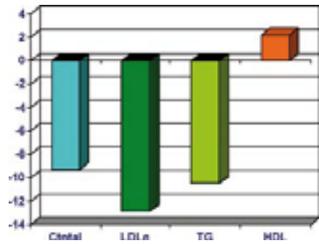


FIGURA 2. Efecto de la administración de proteína de soja (47 g/día), sobre el perfil lipídico⁽³⁾

Dos de los grandes meta-análisis publicados hasta el momento^(3,4), elaborados sobre ensayos clínicos en hombres y mujeres, muestran en conjunto una influencia inequívoca de la proteína de soja (soya) conteniendo IF sobre el perfil lipídico, en el sentido de una reducción de mayor o menor grado en los niveles de colesterol (CT), lipoproteínas LDL-c y triglicéridos (TG), con un aumento de las lipoproteínas HDL-c, en plasma (FIGURA 2). En términos generales, este efecto (dosis dependiente) fue más acentuado en los sujetos con niveles basales de colesterol más elevados. Los ensayos clínicos acerca del uso de la soja o las IF en pacientes menopáusicas con hipercolesterolemia (grupo que potencialmente serían las más beneficiadas por el tratamiento) son escasos: el hallazgo más consistente fue el de una reducción en los niveles de LDL-c y un aumento en los de HDL-c, siendo menos constante la disminución del CT o la reducción en la relación CT/HDL-c.

Cabe destacar un ensayo clínico aleatorizado cruzado, en el que se ha intentado evaluar objetivamente la reducción del riesgo cardiovascular mediante una dieta en la que las proteínas animales son sustituidas por proteína de soja con IF (50 g/día de proteína). Comparando con la fase de dieta control, la dieta con soja ocasionó una reducción del CT, de la relación CT/HDL-c y de la relación LDL-c/HDL-c, calculándose una reducción del riesgo cardiovascular del 10,1% para el grupo de tratamiento, de acuerdo a la ecuación de Framingham⁽⁵⁾.

En otros ensayos clínicos en mujeres menopáusicas se ha podido comprobar que la administración de IF aumenta la elasticidad arterial (compliance)⁽⁶⁾, con efectos vasodilatadores y reducción de las resistencias periféricas.

Por lo que respecta a los factores de la coagulación, no se han encontrado modificaciones significativas en cuanto a la producción de trombina, del factor VII, la producción de fibrina, el PAI-1, ni los niveles del dímero D.

En términos generales, no se han observado cambios significativos de la tensión arterial.

En relación con los marcadores de inflamación endotelial, los datos de los escasos estudios existentes son contradictorios: si bien en algunos de ellos han podido encontrarse reducciones significativas de los niveles de E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1, en otros no se aprecian modificaciones de los mismos. Estas discrepancias también suceden con respecto a la proteína C reactiva, no existiendo modificación aparente de los niveles del factor de von Willebrand, importante en los procesos de agregación y adhesión plaquetaria.

De las evidencias disponibles podemos concluir que, aparte de su influencia sobre los lípidos plasmáticos, las IF aisladas pueden aportar otros efectos benéficos tanto o más importantes sobre la salud cardiovascular. Así, son capaces de mejorar la reactividad vascular y producir vasodilatación, pueden inhibir la oxidación de las LDL, tienen acciones anti-agregantes plaquetarias y anti-trombóticas *in vitro* e *in vivo*, sin afectar negativamente los parámetros de coagulación sanguínea ni a la tensión arterial. Podrían, finalmente, actuar positivamente a nivel de la placa ateromatosa inhibiendo los fenómenos de adhesión celular y la proliferación de células musculares lisas que tienen lugar a este nivel como parte del proceso patológico de la arteriosclerosis⁽⁷⁾.

Isoflavonas y osteoporosis

Otro importante aspecto a tener en cuenta durante la etapa menopáusica es la desaparición del efecto osteoprotector de los estrógenos, que conduce a un desequilibrio entre la formación y la reabsorción del hueso y la aparición de fenómenos de osteopenia/osteoporosis con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas.

En relación con el posible efecto protector de las IF sobre el hueso, además de su demostrada actuación *in vitro* como inhibidor del metabolismo ácido de los osteoclastos, podría colaborar el descenso de los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), observado en mujeres menopáusicas a las que se les administró leche de soja con un contenido conocido en IF. El TNF- α es un conocido mediador de la respuesta inflamatoria que además juega un destacado papel tanto en el desarrollo del cáncer como en la resorción ósea⁽⁸⁾.

Por otra parte, los abundantes estudios disponibles basados en cuestionarios dietéticos, ofrecen resultados ocasionalmente contradictorios, pero, en conjunto, la mayoría muestran efectos positivos de la dieta rica en IF sobre el hueso. Si bien, cabe señalar que este tipo de estudios solo permite una estimación aproximada del contenido en IF de la ingesta, por lo que su fiabilidad real podría ser cuestionada. Distinto es el caso de los ensayos clínicos en los que la administración de cantidades conocidas de IF, se relaciona con diversos parámetros óseos. Por lo que respecta a los parámetros bioquímicos de recambio óseo, casi todos los ensayos clínicos publicados hasta la fecha encuentran una reducción de las tasas de los diversos marcadores de reabsorción⁽⁹⁾. En el caso de los marcadores de formación ósea, los datos disponibles son indicativos de una discreta acción estimulante, con incremento significativo en uno de los ensayos de las concentraciones de osteocalcina en el grupo de pacientes tratadas con soja con respecto a las tratadas con THS o con placebo^(10,11). En relación con la repercusión sobre la densidad mineral ósea (DMO), los datos obtenidos, sobre todo a partir de distintos ensayos realizados en los últimos años⁽¹²⁻¹⁴⁾, muestran diferencias significativas entre los valores de la densidad ósea a favor de los grupos tratados con IF en relación con el placebo, si bien en ciertos casos no se apreciaron mejorías significativas (TABLA 1). Probablemente la explicación de la falta de homogeneidad de los hallazgos reside, de forma similar que en el caso de la reacción vasomotora, en la diversidad de los diseños aplicados, tipo de preparado utilizado, edad de las pacientes, etc., siendo crítica la duración de los ensayos, puesto que, como es conocido, el remodelado óseo precisa de un tiempo comprendido entre dos y tres años.

Si bien de los datos clínicos disponibles se puede extraer la conclusión de que los beneficios sobre el hueso de las isoflavonas necesitan de una dosis diaria de 80 mg, los datos epidemiológicos sugieren que son eficaces a menores dosis⁽¹⁵⁾.

Isoflavonas y función cognitiva

Los problemas cognitivos forman parte de la sintomatología que acompaña a la etapa menopáusica en un determinado número de mujeres y, si bien, es corto el número de ensayos realizados en este sentido para establecer la actuación de las IF, los resultados obtenidos con preparados estandarizados en cuanto a su contenido en IF,

<i>in vitro</i>	Reducción actividad osteoclástica
	Aumento actividad osteoblástica
<i>in vivo</i>	Prevención/ reducción pérdida ósea postmenopáusica
	No reversión osteoporosis establecida (o solo parcial)
en humanos	Reducción marcadores de reabsorción
	Incremento DMO lumbar
	Aumento densidad cortical ósea

TABLA 1. Isoflavonas y prevención de pérdida ósea: resumen de las evidencias.



FIGURA 3. Glycine max. Foto: Martin Wall.

son esperanzadores, ya que son indicativos de una mejoría en las mujeres tratadas con estos fitoestrógenos, sobre todo, en lo que afecta a las funciones del lóbulo frontal^(11,16), sin implicación en la memoria.

Isoflavonas y endometrio

Un aspecto muy importante es el de los posibles efectos de las IF, en su cualidad de agonistas estrogénicos, sobre el endometrio. En este sentido, ensayos realizados han demostrado la ausencia de efectos proliferativos endometriales de las IF,⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ resultados acordes con la experiencia clínica de ausencia de sangrados en las pacientes tratadas con IF.

La consideración de los datos procedentes de los múltiples ensayos clínicos realizados con preparados que contienen IF, permite afirmar que la administración de las mismas puede resultar beneficiosa para la mejoría de muchos de los eventos que definen la sintomatología climatérica.

Dirección de contacto

M^a Concepción Navarro Moll
Departamento de Farmacología
Facultad de Farmacia
Universidad de Granada
Campus de Cartuja, s/n
Granada-18071
Email: cnavarro@ugr.es

Referencias

1. Navarro C, Beltrán E. Fitoestrógenos: Posibilidades terapéuticas. *Revista de Fitoterapia* 2001; 1: 165-182.
2. Beltrán E. Interés terapéutico de los fitoestrógenos en Ginecología: una revisión de las evidencias. *Revista de Fitoterapia* 2004; 4: 23-40.
3. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl J Med* 1995; 333: 276-282.
4. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 397-408.
5. Jenkins DJA, Kendall CWC, Jackson CJ, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, et al. Effects of high- and low-isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 365-372.
6. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, 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.
7. Beltrán E. Isoflavonas y riesgo cardiovascular en la menopausia. *Gin Obstet Clin* 2005; 6: 159-165.
8. Huang Y, Cao S, Nagamani M, Anderson KE, Grady JJ, Lu LJ. Decreased circulating levels of tumor necrosis factor-alpha in postmenopausal women during consumption of soy-containing isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 90: 3956-3962.
9. Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Marcus R, Phipps WR, et al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 85: 3043-3048.
10. Chiechi LM, Secreto G, D'Amore M, Fanelli, Venturelli E, Cantatore F, et al. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. *Maturitas* 2002; 42: 295-300.
11. Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocr J* 2006; 53: 7-20.
12. Newton KM, LaCroix AZ, Levy L, Li SS, Qu P, Potter JD, et al. Soy protein and bone mineral density in older men and women: a randomized trial. *Maturitas* 2006; 55: 270-277.
13. Huang HY, Yang HP, Yang HT, Yang TC, Shieh MJ, Huang SY. One-year soy isoflavones supplementation prevents early postmenopausal bone loss but without a dose-dependent effect. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 509-517.
14. Ikeda Y, Iki M, Morita A, Kajita E, Kagamomori S, Kagawa Y, et al. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study. *J Nutr* 2006; 136: 1323-1328.
15. Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 649-658.
16. Geller SE, Studdee L. Soy and red clover for mid-life and aging. *Climacteric*. 2006; 9: 245-263.
17. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavones supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2: 85-92.
18. Scambia G, Mango D, Signorelli PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
19. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptoms relief by soy isoflavones extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2000; 7: 236-242.