

Las isoflavonas y los síntomas vasomotores menopáusicos

JOHN JAIRO ZULETA TOBÓN

MD. Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Antioquia
Magister en Epidemiología
Docente vinculado a la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia
Grupo de Ginecología General, Departamento de Ginecología y Obstetricia
Integrante del grupo NACER Centro de Salud Sexual y Reproductiva

El principal motivo que tienen las mujeres para iniciar una terapia de reemplazo hormonal (TRH) son los fogajes, los cuales tienen como principal causa la caída de los estrógenos, secundaria a la falla ovárica. Entre el 58 y el 93% de las mujeres, dependiendo del país o región evaluados, presenta fogajes después la menopausia y entre el 28 y el 65% antes de ella. La frecuencia, la magnitud, la duración y la intensidad de estos fogajes es muy variable entre mujeres, e incluso puede variar en la misma mujer en el corto y en el largo plazo. Aproximadamente la mitad de las mujeres menopáusicas experimentarán fogajes de tal intensidad que alcanzan a tener impacto en las actividades de la vida diaria. Aunque la tendencia es que desaparezcan en el transcurso de los dos primeros años, entre 20 y 40% de las mujeres mejorarán espontáneamente en los tres primeros meses, pero algunas las padecerán por periodos mucho más prolongados, incluso de por vida (1).



Debido al incremento del riesgo de cáncer de mama, de tromboembolismo pulmonar, de enfermedad cerebrovascular, de demencia y del mínimo efecto en la calidad de vida demostrado por el ensayo clínico más importante en terapia de reemplazo hormonal (TRH), tanto los médicos como las pacientes incrementaron la búsqueda de alternativas farmacológicas y no farmacológicas para controlar los fogajes propios de la perimenopausia. Otras mujeres que de entrada requieren estas alternativas son las que tienen contraindicación médica para el empleo de estrógenos. Con tal finalidad se han explorado los progestágenos solos, los agonistas alfa adrenérgicos, algunos antidepressivos, algunos anticonvulsivantes, vitaminas y múltiples yerbas, entre otros.

Los fitoestrógenos son un grupo diverso de compuestos no esteroideos producidos por muchas plantas. Tienen actividad tanto estrogénica como antiestrogénica, pero son de 10^2 a 10^5 veces menos potentes que el estrógeno, y su acción en la mujer depende de la cantidad individual de estrógeno endógeno circulante y del número y tipo de receptor. Algunos tienen actividad progestacional. Los fitoestrógenos, de acuerdo a su estructura molecular, se clasifican en tres grupos principales: las isoflavonas, los lignanos y otros. Las isoflavonas son los más potentes y existen más de 1000 tipos. La daidzeína y la genisteína, las isoflavonas más potentes y que más se han investigado, comparten algunas características estructurales con el estrógeno, pero son mucho más similares a los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERMs) como el tamoxifeno o el raloxifeno. La daidzeína y la genisteína se encuentran en leguminosas como la soya, el trébol, las lentejas y los frijoles. Los productos secundarios, como la leche y la harina, contienen menos cantidad de isoflavonas (2).

Los estudios epidemiológicos han encontrado una importante diferencia en la frecuencia de fogajes entre las mujeres orientales (10 a 20% en indonesias, 10 a 25% en las chinas) con respecto a las occidentales (ya citado, 58 a 93%), la cual se ha atribuido básicamente al consumo de dieta rica en soya en las primeras (17 a 36, o incluso 150 gr/d en Oriente, vs 4 gr/d en Estados Unidos). A su vez, el efecto de la soya se atribuye a sus fitoestrógenos. Existen más de 20 productos de fitoestrógenos en más de 300 plantas y productos de hierbas; sin embargo, el más rico entre ellos es el grano de soya. La dosis recomendada de soya para controlar los fogajes fluctúa entre 25 y 60 g/día de proteína de soya o 40 a 60 mg/d de isoflavonas (2).



EVALUACIÓN CLÍNICA DE LAS ISOFLAVONAS

Existen dificultades logísticas para evaluar objetivamente el efecto de las isoflavonas: las diferentes técnicas de extracción pueden llevar a variación de las concentraciones en los productos, las biodisponibilidades pueden variar de acuerdo a estas técnicas o los excipientes, la dosis empleada no es consistente entre estudios, la presentación utilizada no es constante (alimento o medicamento), la utilización de diversas escalas de medición para evaluar los resultados, y la duración del tiempo de observación, generalmente corto.

Aunque los estudios observacionales pueden aportar información, la manera objetiva de evaluar una intervención de salud es someterla al rigor de un ensayo clínico controlado; adicionalmente, se debe confirmar que los resultados son reproducibles, por lo tanto es necesario que varios ensayos clínicos sean consistentes en sus resultados para poder recomendar el empleo en la práctica diaria. Cuando existen múltiples ensayos clínicos, el metanálisis cumple la función de reunir los resultados y aportar un resultado mucho más preciso de lo que darían los ensayos clínicos de manera individual. Existen en la literatura varias revisiones narrativas, las cuales, de manera inherente, están expuestas a múltiples sesgos y, por lo tanto, son poco válidas; y algunas revisiones sistemáticas de la literatura y metanálisis, las cuales, por el rigor metodológico que deben cumplir, arrojan resultados más válidos, obviamente dependiendo de la calidad y validez de los estudios primarios en que se sustentan.

En mayo de 2007, Nelson y colaboradores (3) publicaron una revisión sistemática y metanálisis de las terapias no hormonales para los fogajes de la menopausia, en la que evaluaron, entre otras alternativas, los extractos de isoflavona. Realizaron búsqueda de ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. Utilizaron las principales bases bibliográficas, incluso una especializada en terapias alternativas y complementaron con búsqueda manual de artículos y consulta con expertos en el tema. De manera independiente dos revisores extrajeron la información de los artículos y evaluaron la calidad de las investigaciones, apoyados en instrumentos previamente validados. Evaluaron la heterogeneidad de los resultados y utilizaron el modelo adecuado para agregar los resultados. A pesar de no incluir estudios en idioma diferente al inglés, la evaluación objetiva con dos métodos diferentes no



mostró sesgo de publicación. Con estos elementos se califica este metanálisis como válido para resolver la pregunta planteada.

Para el tema específico de isoflavona, 17 estudios cumplieron los criterios de inclusión. En seis de ellos se evaluaron isoflavonas de trébol rojo -uno de buena calidad metodológica, 3 de calidad moderada y 2 de pobre calidad - y únicamente en uno de moderada calidad se encontró mejoría en la frecuencia de fogajes. En 11 ensayos se evaluaron isoflavonas de soya -ninguno se consideró de buena calidad, 9 fueron de calidad moderada y 2 de pobre calidad- y se encontró, en dos de moderada y en uno de mala calidad, una reducción en la frecuencia de fogajes.

No encontraron diferencias en los efectos adversos entre las isoflavonas y el placebo, aunque en varios de los estudios no se hizo una adecuada caracterización de los mismos. Al agregar los resultados por medio del metanálisis, se encontró que la diferencia en el promedio fue de menos de medio fogaje al día (promedio de reducción de 0.44 fogajes día, con intervalo de confianza no estadísticamente significativo de 1.47 fogajes menos al día hasta 0.58 más por día) cuando se evaluaron las isoflavonas de trébol rojo. Al realizar el mismo ejercicio con los seis estudios de isoflavonas de soya que aportaron información que se pudiera agregar en un metanálisis, se encontró una disminución no significativa desde el punto de vista estadístico -y muy posiblemente tampoco desde el punto de vista clínico- de 1.15 fogajes al día (IC 95% -2.33 a +0.03) a las 4 a 6 semanas de uso, y encontraron diferencia estadísticamente significativa -que posiblemente no es clínicamente significativa para la mujer- de 0.97 fogajes día (IC95% -1.82 a -0.12) a las 12 a 16 semanas, y de 1.22 fogajes al día (IC 95% -2.02 a -0.42) después de 6 meses.

Los autores concluyen que los estudios no demuestran la eficacia de las isoflavonas de trébol rojo y que los resultados con isoflavonas de extracto de soya no son consistentes porque existe contradicción entre los estudios según su calidad metodológica -aunque muestran una tendencia leve de poca relevancia clínica a ser benéficos. La terapia más efectiva para la reducción de los fogajes es el estrógeno, y con ellos se ha visto un promedio de disminución de 2.5 a 3 fogajes por día (4).

La comparación entre isoflavonas y estrógeno no hacía parte de los objetivos de los autores; sin embargo, aclaran que para el momento de la búsqueda no existían estudios al respecto. Los resultados de este metanálisis son consistentes con otros dos previamente publicados (5,6), y después de él no se encuentran estudios nuevos con suficiente poder



-número de pacientes incluidos- ni validez -calidad metodológica- que logren modificar las conclusiones.

Un metanálisis previo, que tampoco encontró efecto con las isoflavonas del trébol rojo pero sí una pequeña diferencia estadísticamente significativa pero clínicamente modesta con las de soya, encontró una relación entre el efecto de las isoflavonas y la frecuencia de fogajes al inicio del estudio: en las mujeres con 6 o menos fogajes por día no se evidenció efecto, pero en las que registraban 10 o más se encontró una disminución del 20% (7).

Un metanálisis de la colaboración Cochrane, publicado en el año 2007, evaluó el efecto de los alimentos y los suplementos de fitoestrógenos sobre los fogajes y la sudoración nocturna en las mujeres posmenopáusicas (8). Informan que los estudios son de baja calidad, con alta influencia del efecto placebo y concluyen que no existe confirmación del efecto de estos productos sobre tales síntomas.

OTROS EFECTOS DE LAS ISOFLAVONAS

Este aspecto pasa a segundo plano dado que los beneficios sobre la principal indicación, síntomas vasomotores, no son importantes. Un metanálisis evaluó el efecto sobre los marcadores bioquímicos de recambio óseo y encontró que las isoflavonas incrementan las concentraciones de fosfatasa alcalina específica del hueso y disminuyen las de deoxipiridinolina en orina, lo que sugiere que inhiben la resorción e incrementan la formación ósea (9). Aunque en teoría es fácil extrapolar los resultados, estos hallazgos no garantizan que el efecto final sobre el hueso y la fractura tenga una correlación directa con estos eventos bioquímicos; por lo tanto, se requieren estudios adecuadamente diseñados cuyo desenlace sean fracturas para poder aclarar el efecto real. Un metanálisis de estudios observacionales sugiere una disminución en la incidencia de cáncer de mama (10); sin embargo, la interpretación de estos resultados requiere prudencia porque un metanálisis no puede eliminar las deficiencias metodológicas inherentes de los estudios observacionales para evaluar la eficacia de una intervención en salud.

ENTONCES ¿NO SIRVEN LAS ISOFLAVONAS?

La tabla 1 presenta la proporción de reducción en los fogajes que se logra con las diferentes alternativas evaluadas en estudios clínicos. Los estudios de fitoestrógenos han mostrado una disminución en la frecuencia de los fogajes entre 40 y 45% (una reducción del 15% puede



significar la reducción de un fogaje por día en una mujer que experimente entre 10 y 12 fogajes por día).

TABLA 1. Porcentaje de reducción de fogajes con medicamentos

	% reducción
Estrógeno	80-90
Progesterona	50-60
Clonidina	40
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina)	50-60
Inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (venlafaxina)	60
Gabapentina	55
Placebo	40-50

LA PREGUNTA SE PUEDE PLANTEAR DE VARIAS MANERAS:

¿Son tan efectivas las isoflavonas como para ser consideradas la mejor alternativa disponible para el control o la reducción de los síntomas vasomotores?

La respuesta es, definitivamente, no. A pesar de que no existen comparaciones directas entre estas dos alternativas, la comparación indirecta entre estudios no sugiere esto y por el contrario es consistente en mostrar una importante superioridad del estrógeno sobre el placebo y una igualdad entre las isoflavonas y el placebo.

¿Son más efectivas las isoflavonas que el placebo para el control o la reducción de los síntomas vasomotores?

No. A pesar de la deficiencia en la calidad de los estudios, los resultados de los ensayos clínicos son consistentes en que no son superiores al placebo.

¿Se debe recomendar el uso masivo de isoflavonas en reemplazo de la TRH para controlar los síntomas vasomotores de la menopausia?

No, desde el punto de vista poblacional no sería una intervención costo efectiva, y no es ético recomendar un producto que no ha mostrado superioridad sobre el placebo.



Para una paciente en particular ¿no sirven las isoflavonas para el control o la reducción de los síntomas vasomotores?

No. Independientemente del mecanismo de acción, las isoflavonas le sirven a una proporción no despreciable de mujeres, proporción similar a la que obtiene beneficios con el placebo (50%). Con absoluta seguridad, a la mujer no le interesa cuál sea el mecanismo por el cual ella obtenga los beneficios en su salud, siempre y cuando no le incrementen los riesgos, y hasta el momento no se ha visto que las isoflavonas tengan más riesgo que el placebo.

¿En qué mujeres se podría recomendar el empleo de isoflavonas para el control o la reducción de los síntomas vasomotores?

Teniendo en cuenta que posiblemente el efecto de las isoflavonas se da por el efecto placebo, podría ser una alternativa para mujeres que tengan contraindicación o no acepten otros métodos más efectivos.

En la práctica diaria ¿se emplean los placebos para controlar síntomas de los pacientes?

Una encuesta muy reciente realizada entre médicos internistas y reumatólogos demostró que entre el 46 y 58% de los que contestaron reconocieron que emplean de manera regular y conciente placebos en su práctica diaria, y el 62% del total considera permisible esta práctica desde el punto de vista ético, pero únicamente el 18.5% se lo explica al paciente. Los medicamentos más utilizados para este fin fueron las vitaminas y los analgésicos, pero también emplean antibióticos o sedantes (11).

CONCLUSIÓN

Las discrepancias entre el hallazgo epidemiológico favorable y la eficacia marginal de los productos de soya en la reducción de los síntomas vasomotores de la mujer menopáusica posiblemente las explique el tiempo prolongado de empleo de la soya por las orientales comparado con el que la han utilizado las mujeres incluidas en los estudios clínicos: toda la vida las primeras, y sólo unas semanas las segundas. Adicionalmente, la falta de consistencia en las dosis empleadas, las diferentes técnicas de extracción del principio activo, la variación de las concentraciones en los productos y las diferencias en la biodisponibilidad de los diferentes preparados podrían también contribuir. No se puede tampoco descartar la falacia ecológica como la explicación real y que la causa de las



diferencias sea otra. Por último, aunque sea consecuencia del nada despreciable efecto placebo, un 50% de las mujeres podrían lograr beneficio; sin embargo, no se deben crear falsas expectativas ni hacer una recomendación indiscriminada de estos productos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Haimov-Kochman R, Hochner-Celnikier D. Hot flashes revisited: pharmacological and herbal options for hot flashes management. What does the evidence tell us? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(10):972-9.
- 2 Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001;161(9):1161-72.
- 3 Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295(17):2057-71.
- 4 Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291(13):1610-20.
- 5 Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104(4):824-36.
- 6 Balk E, Chung M, Chew P, Ip S, Raman G, Kupelnick B, et al. Effects of soy on health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 126:1-8.
- 7 Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55(3):203-11.
- 8 Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD001395.
- 9 Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008; 27(1):57-64.
- 10 Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol* 2006; 52(6):428-36.
- 11 Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, Curlin FA, Miller FG. Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 2008; 337: a1938