

## Efectos de los Fitoestrógenos en la Reproducción Animal

### Phytoestrogen Effects on Animal Reproduction

Yasser Yohan Lenis Sanin<sup>1</sup>; María Teresa Gutiérrez Gómez<sup>2</sup> y Ariel Marcel Tarazona Morales<sup>3</sup>

**Resumen.** Los fitoestrógenos son compuestos producidos como metabolitos secundarios en algunas plantas y forrajes destinados al consumo humano y animal. Su importancia radica en que cuando son consumidos pueden tener actividad endógena de forma agónica o antagónica con los estrógenos. Se conocen cinco familias de fitoestrógenos clasificadas de acuerdo a su estructura química (flavonoides, isoflavonoides, coumestanos, lignanos y estilbenos). A pesar de que los fitoestrógenos afectan aparatos y sistemas de vital importancia como el renal, nervioso, cardiovascular entre otros; uno de los sistemas más afectados es el reproductivo, sobre el cual se centra la presente revisión, sin embargo, la literatura es controversial al respecto, demostrado efectos tanto carcinogénicos como anticarcinogénicos. El mecanismo de acción de los fitoestrógenos está mediado por la estimulación o inhibición de los receptores ER $\alpha$  y ER $\beta$  que son propios de los estrógenos, por lo cual se consideran de importancia en los sistemas productivos y la salud humana por alteraciones que puedan provocar sobre la fisiología reproductiva. El objetivo de esta revisión es mostrar el estado del arte del conocimiento del efecto de los fitoestrógenos sobre la reproducción y resaltar los vacíos en el conocimiento.

**Palabras clave:** Quistosis, estrógenos, isoflavonas, lignanos, coumestanos.

**Abstract.** Phytoestrogens are compounds produced as secondary metabolites in some plants and forages for animal and human consumption. Its importance is that when they are consumed they can have endogenous activity of agonizing or antagonizing the estrogens. It is known five families of phytoestrogens classified according to their chemical structure as (flavonoids, isoflavones, coumestans, lignans and stilbenes). Despite the fact that phytoestrogens affect vital systems such as the kidney, nervous, cardiovascular and others, one of the most affected is the reproductive tract, in which is the focuses of this review; however, the literature is controversial because they has shown both carcinogenic and anticarcinogenic effects. The mechanism of action of phytoestrogens is mediated by stimulation or inhibition of the receptors ER $\alpha$  and ER $\beta$  that are specific to estrogen, and therefore are considered of importance in animal production systems and human health because they may cause alterations on the reproductive physiology. The aim of this review is to show the state of the art about the knowledge of the effect of phytoestrogens on reproduction and highlight gaps in knowledge.

**Key words:** Quistosis, estrogen, isoflavones, lignans, coumestans.

Los fitoestrógenos han cobrado importancia en los últimos años debido a que las investigaciones realizadas sobre estos compuestos, han dejado en evidencia los efectos que pueden tener sobre la fisiología reproductiva. A pesar que los fitoestrógenos afectan tanto a machos como hembras, desde el punto de vista zootécnico; es en estas últimas, donde su estudio cobra mayor importancia por las pérdidas económicas que pueden derivarse de su consumo. Sin embargo, existe controversia sobre los efectos reproductivos, especialmente cuando se comparan las especies animales con los humanos; en las primeras se demuestran efectos negativos sobre la reproducción, mientras que en los últimos se ha demostrado sus efectos tanto benéficos (prevención del cáncer, enfermedades cardíacas, sintomatología de la menopausia y osteoporosis) (Adams, 1995;

Boué *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2008) como nocivos (amenorrea, miomas endometriales, proliferación del epitelio uterino) (Chandrareddy *et al.*, 2008).

Los fitoestrógenos son producidos por algunas plantas y su concentración varía con relación a las condiciones fisiológicas y ambientales de producción de los forrajes. El consumo de fitoestrógenos y sus efectos se ha incrementado tanto en animales como humanos, debido al aumento en el uso de leguminosas en las bases de las dietas animales y en el incremento de la cultura vegetariana entre algunas poblaciones humanas (Romero *et al.*, 1997).

Actualmente la problemática en los animales de producción radica en que el consumo de fitoestrógenos se asocia a alteraciones reproductivas, siendo en

<sup>1</sup> Profesor Auxiliar. Universidad de Antioquia. Facultad de Ciencias Agrarias. Corporación Universitaria Remington, E.C.S. Facultad de Medicina Veterinaria. Calle 51 No. 51-27, Medellín, Colombia. <yaserudea@gmail.com>

<sup>2</sup> Coordinadora. Área de Endocrinología y Metabolismo. Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. A.A. 1226, Medellín, Colombia. <mtguti@gmail.com>

<sup>3</sup> Profesor Auxiliar. Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín. Facultad de Ciencias Agropecuarias. A.A. 1779, Medellín, Colombia. <arielmarcel@gmail.com>

Recibido: Marzo 24 de 2009; Aceptado: Noviembre 5 de 2010

muchas ocasiones fenómenos subclínicos; lo cual conlleva a un diagnóstico difícil y a la perpetuación del problema en los hatos (Boué *et al.*, 2003).

En Colombia los fitoestrógenos son utilizados en prácticas médicas alternativas, aplicaciones bioelectromagnéticas, sanación manual y en terapia de enfermedades. Algunos de éstos (Isoflavonas) han tenido efectos osteoprotectores y son utilizados con éxito en el tratamiento de patologías óseas como la osteoporosis (Wuttke *et al.*, 2003). En enfermedades del tracto urogenital, los fitoestrógenos son utilizados para el tratamiento de infecciones vaginales, ya que éstos tienen capacidad de disminuir el pH, lo que previene el ascenso de los agentes patógenos. Se ha demostrado también que isoflavonoides como la genisteína (GEN), actúan como factores inhibitorios de las células cancerígenas en la glándula mamaria y endometrio, disminuyendo así el riesgo de cáncer de mama y de útero (Bonilla, 2004; Tempfer *et al.*, 2007).

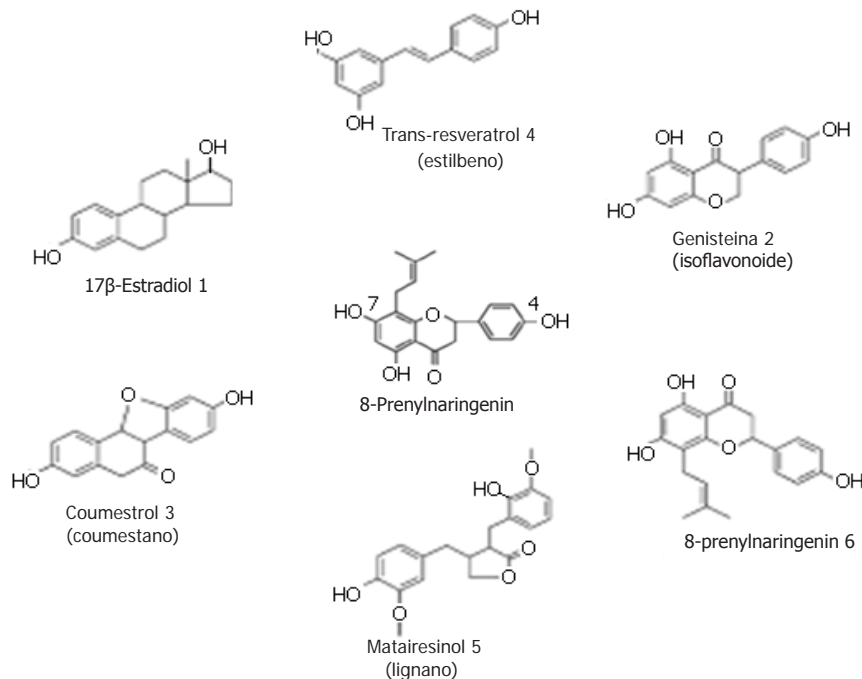
### Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos se caracterizan por tener actividad estrogénica en los animales y humanos. Estos son producidos por una amplia variedad de plantas

(se han reportado más de 300), sin embargo las leguminosas son el grupo que los produce en mayor cantidad, estas plantas los elaboran en respuesta a gran diversidad de variables y como mecanismo de defensa (Pike *et al.*, 1999).

Los fitoestrógenos parecen tener un efecto sobre la fauna nociva de las plantas, pues sirven de protección a la radiación ultravioleta, actuando como captadoras de radicales libres potencialmente agresivos por su acción oxidante. Estos potentes antioxidantes vegetales, también se han relacionado con la resistencia de ciertas plantas a determinadas infecciones bacterianas, víricas y micóticas, adicionalmente se relacionan con la regulación del crecimiento vegetal (Bonilla, 2004).

Químicamente los fitoestrógenos pertenecen a varias familias de compuestos, dentro de los cuales se encuentran los flavonoides, los isoflavonoides GEN, los coumestranos (coumestrol, COU), los lignanos (enterolactona) y los estilbenos (resveratrol), los cuales se encuentran en gran diversidad de pastos utilizados para la alimentación de animales en pastoreo o estabulación (Patisaul *et al.*, 2001). En las leguminosas los más abundantes son las isoflavonas y los coumestranos. Una característica química importante



**Figura 1.** Estructura química de los principales compuestos fitoestrogénicos. (Adaptado de Cornwell, Cohick y Raskin, 2004).

Efectos de los fitoestrógenos en la reproducción animal...

para la actividad estrogénica, es la posición de los grupos hidroxilo (Figura 1), los coumestranos tienen una estrogénicidad 1/1000 y las isoflavonas 1/10000 teniendo como referencia la actividad del 17 $\beta$ -estradiol (Adams, 1995). En las plantas los isoflavonoides GEN y daidzeína están presentes como glucósidos inactivos; sin embargo, son biotransformados a un producto endógenamente activo una vez han sido consumidos (Whitten, Patisaul y Young, 2002).

Dentro de la clasificación de los fitoestrógenos se encuentran las siguientes familias:

**Flavonoides.** En este grupo está la Naringenina, que ha sido caracterizada como uno de los fitoestrógenos más potentes. Se encuentra solamente en algunos árboles africanos como el *Monotes engleri*, teniendo afinidad principalmente por los receptores estrogénicos tipo  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), los cuales cuando son estimulados alteran directamente la expresión génica, actuando posiblemente como un factor carcinogénico, como se ha estudiado en el modelo de células endometriales en ratas (Zierau *et al.*, 2008).

**Isoflavonoides.** Los isoflavonoides de las leguminosas incluyen GEN y Daitseína, los cuales son los fitoestrógenos más estudiados. Estos pueden existir como glucosilados o como aglicones, los primeros son uno a tres veces más potentes que el estradiol; sin embargo, son los aglicones los que más fácilmente son transportados y absorbidos a través del epitelio intestinal (Kuiper *et al.*, 1998; Bonilla, 2004).

**Lignanós.** Algunas frutas pueden contener niveles bajos de lignanos, este término se asigna a varias clases de fenilpropanoides, los cuales a su vez pueden ser dímeros u oligómeros. Para ser absorbidos deben ser transformados en enterodiol o enterolactona por la flora microbiana del intestino en los mamíferos; estos compuestos son estrogénicamente activos (Glitso *et al.*, 2000; Setchell *et al.*, 1981).

**Coumestanos.** Muy pocos de estos compuestos muestran actividad estrogénica, a excepción del COU, el cual es ingerido como 4'-metoxi coumestrol (forma inactiva). Está presente en brotes de soya y de trébol (Knuckles De Fremery y Kohler, 1976; Wang *et al.*, 1990; Franke *et al.*, 1994).

**Estilbenos.** Su síntesis al igual que en los flavonoides, se da a partir de la vía fenilpropanoide acetato, el resvetratol es el isómero con mayor actividad

estrogénica y se encuentra en la cáscara de las uvas (Gehm *et al.*, 1997).

Se puede afirmar que los fitoestrógenos presentan una gran variedad en composición y naturaleza química, con una actividad biológica variable y dependiente de múltiples factores, haciéndolos compuestos de gran interés en investigaciones biomédicas y aplicadas tanto en medicina humana como animal.

### Plantas con Compuestos Fitoestrogénicos

El descubrimiento de los fitoestrógenos se remonta a los años 40, cuando se observó que las ovejas en pastoreo que consumían trébol rojo presentaban múltiples problemas reproductivos. Se encontró que estos tréboles contenían cantidades elevadas de isoflavonas, formononetina y biochanina A, que fueron los primeros fitoestrógenos descubiertos (Whitten, Patisaul y Young, 2002).

Se sabe que la mayoría de las leguminosas contienen fitoestrógenos, cuya concentración varía dependiendo de numerosos factores entre los cuales se encuentran variables como: temperatura, humedad, luminosidad, cantidad y tipo de abono empleado, presencia de hongos, edad de la planta, estado fisiológico, siendo estos factores variables entre especies (Adams, 1995).

Se ha reportado que la concentración de los fitoestrógenos en las plantas o forrajes se puede alterar con la inoculación de hongos como el *Glomus mosseae*, que forma una asociación simbiótica con la planta en un proceso denominado micorrización. Sin embargo resultados de investigaciones recientes sugieren que este proceso no afecta significativamente el contenido de fitoestrógenos como isoflavonas, formononetina y GEN, mientras que sí se aumentó el contenido de biochanina A en plantas como el trébol rojo (Khaosaad *et al.*, 2008).

A continuación se muestran algunos de los forrajes que han sido asociados a los fitoestrógenos:

**Alfalfa (*Medicago sativa*).** En condiciones normales esta planta presenta bajas concentraciones de fitoestrógenos; sin embargo, cuando es atacada por hongos patógenos como *Pseudopeziza medicaginis* (Romero *et al.*, 1997), produce una mayor cantidad de COU, sativol y 4'-metoxy-coumestrol (Adams, 1995; Jacob *et al.*, 2001).

**Trébol blanco (*Trifolium repens*).** Se ha reportado esporádicamente por su contenido de fitoestrógenos, siendo los principales el COU, el trifoliol y el repensol (Adams, 1995).

**Trébol subterráneo (*Trifolium subterraneum*).** Esta arvense puede contener hasta más de un 5% de materia seca de isoflavonas, siendo el contenido dependiente del genotipo de la planta y del tipo de fertilización, ya que la deficiencia de sulfato, fosfato y nitrógeno pueden causar un incremento en la concentración de éstas (Adams, 1995).

**Trébol rojo (*Trifolium pratense*).** Esta planta contiene isoflavonas formononetina, biochanina A y GEN. Presenta un alto contenido de formononetina antes de la floración, que se mantiene aun cuando es ensilado o henificado, pero cuando florece, la cantidad de isoflavonas disminuye (Boué *et al.*, 2003).

**Soya (*Glycine* sp).** Las semillas son ricas en isoflavonas, mientras que el germen es la principal fuente del coumestano por lo que ha sido una de las plantas más estudiadas en relación con los fitoestrógenos (Murkies, Wilcox y Davis, 1998; Bonilla, 2004).

Dentro de los múltiples factores que afectan el contenido de fitoestrógenos en las plantas, se encuentran los ambientales como la época del año. Las estaciones afectan directamente la concentración de fitoestrógenos aumentando o disminuyendo los efectos en los animales que los consuman. Plantas como la *Pueraria mirifica* cultivada en diferentes épocas del año (verano, invierno y época de lluvia) mostraron que el contenido de fitoestrógenos disminuía en época de lluvia, mientras que los contenidos eran mayores en la época de verano e invierno. Los efectos patológicos (engrosamiento del epitelio vaginal) en los animales sometidos a consumo de fitoestrógenos de *P. mirifica* cultivada en época de lluvia fueron menores. Se presume que el alto contenido de agua en las plantas afecta el almacenamiento y síntesis de fitoestrógeno (Cherdshewasart, Sriwatcharakul y Malaivijitnond, 2008).

Se evidencia la necesidad de hacer más investigaciones en cada una de las plantas que contienen fitoestrógenos para esclarecer el contenido y los posibles efectos de su consumo, ya que la literatura actual es muy controversial especialmente en lo que hace referencia al consumo humano de leguminosas como la soya.

### Efecto de los Fitoestrógenos sobre la Fisiología Reproductiva

La importancia de los fitoestrógenos radica principalmente en que pueden actuar como agonistas o antagonistas estrogénicos, ya que ejercen sus efectos tanto en el macho como en la hembra en tejidos donde existen receptores para estrógenos (ER) (Whitten, Patisaul y Young, 2002). Los estrógenos favorecen la diferenciación celular y el crecimiento de las glándulas mamarias, el útero, la vagina, los ovarios, los testículos, los epidídimo, la próstata, el sistema vascular (Dubey *et al.*, 2000) y el sistema nervioso (McGarvey *et al.*, 2001), además de controlar un gran número de funciones corporales, por lo cual las moléculas que simulen estos efectos pueden conllevar a desórdenes fisiológicos clínicos o subclínicos.

En los machos bovinos se ha comprobado que la ingestión de pasturas que contienen COU, ocasiona metaplasia glandular y epitelial, tanto en la próstata como en las glándulas bulbo-uretrales. Se presenta además, un mayor número de espermatozoides inmaduros con disminución significativa en la movilidad (Romero *et al.*, 1997). En ratas machos de 2 días de nacidos a los cuales se les inyectaron 4 mg kg<sup>-1</sup> de GEN por vía subcutánea durante 16 días, se inhibió el desarrollo testicular a corto y a largo plazo. Así mismo, cuando llegaron a la edad adulta se afectó el número de crías por camada (Atanassova *et al.*, 2000).

En las hembras los fitoestrógenos reducen el porcentaje de concepción. En un ensayo con 608 vacas alimentadas con alfalfa contaminada con el hongo *Pseudopeziza medicaginis* se obtuvo menos del 30% de gestaciones, a pesar de haberse realizado 1.264 inseminaciones en el lapso de un año (Romero *et al.*, 1997). Este porcentaje de gestaciones se redujo en un 10% adicional al incorporar el número de vacas que tuvieron abortos espontáneos. Aún en las que presentaron gestaciones normales, los niveles de estrógenos estaban alterados (sintomatología característica del síndrome estrogénico). En cerdos la ingesta de 25-50 mg kg<sup>-1</sup> de zearalenona promueve una disminución en el número de lechones nacidos, como también del tamaño de las crías (Sharma y Kalla, 1994). Si a estos resultados se incorporan la pérdida económica y los gastos de manutención del ganado, es entendible la razón por la cual es difícil realizar este tipo de estudios.

Adams (1995) encontró una asociación entre la actividad estrogénica en ovejas y el consumo de tréboles; cuando la pastura con la cual se alimentaban



Efectos de los fitoestrógenos en la reproducción animal...

las hembras contenía 25 mg kg<sup>-1</sup> de COU, se presentó una baja tasa de nacimientos, desarrollo de folículos hemorrágicos, prolapso de útero, metritis y edema uterino. En vacas lecheras alimentadas con alfalfa seca con un contenido de 68,8 mg kg<sup>-1</sup> de COU, se presentó un síndrome estrogénico con características similares al descrito en las ovejas (Romero *et al.*, 1997).

Los principales efectos en las vacas sometidas al consumo de fitoestrógenos son: desarrollo inmaduro de la glándula mamaria, edema vulvar, descarga de moco cervical, engrosamiento del útero. Algunos animales presentan una predisposición genética o medioambiental a la formación de quistes ováricos, ninfomanía y anestro prologado inducidos por el consumo de fitoestrógenos (Adams, 1995).

Se ha comprobado que concentraciones de 20 a 50 mg de COU por kg de alfalfa, son suficientes para inducir la presencia de manifestaciones estrogénicas en los animales. El consumo diario de 500 mg de COU por vaca equivale a una concentración plasmática de 13 ng/dL de este compuesto, lo que resulta ser 1000 veces mayor a la concentración de 17β-estradiol encontradas durante el estro. Aun considerando una actividad 160 veces menor en el COU con relación al 17β-estradiol, la cantidad equivale a seis veces la concentración de estrógenos sanguíneos durante el estro. Se podría inferir que las vacas estarían realizando un proceso de anticoncepción por el consumo de los fitoestrógenos y las que pudieran quedar preñadas, afrontarían un proceso patológico por el efecto embrio-tóxico de los estrógenos y en las gestaciones avanzadas por antagonismo de los estrógenos sobre la progesterona (Le Bars, Le Bars y Brice, 1990; Valderrabano, 1992).

Chandrareddy *et al.* (2008) reportaron el caso de tres mujeres que consumían dentro de su dieta altas cantidades de soya (40 gr de isoflavona), en las que se evidenciaron algunos de los efectos adversos de los fitoestrógenos en el tracto reproductivo. Estas pacientes presentaron síntomas comunes entre ellas como anomalías en el sangrado, en algunas ocasiones amenorrea, miomas endometriales, proliferación del epitelio uterino, infertilidad y la no respuesta a los tratamientos médicos. Cuando la soya fue retirada de sus dietas se observó una mejora en las semanas subsiguientes.

También han sido demostrados efectos adversos en otras especies como los caninos. Perros de raza

Beagle machos y hembras fueron sometidos a cantidades de 150-500 mg kg<sup>-1</sup> día<sup>-1</sup> de GEN por un periodo de cuatro semanas, posteriormente fueron sacrificados para evaluar los efectos de ésta en los tractos reproductivos. Los machos sometidos al suplemento de GEN, presentaron reducción del tamaño del parénquima testicular, atrofia prostática y ausencia de espermatozoides en el epidídimo. Por otra parte las hembras presentaron un aumento del peso uterino y disminución del tamaño ovárico (McClain *et al.*, 2005).

En ovejas el consumo de isoflavonas induce que éstas se biotransformen en el rumen en metabolitos cuya actividad estrogénica es mayor, aumentando el tropismo principalmente por el sistema renal, afectando su irrigación y la regulación del pH corporal. En ovejas sometidas a dietas forrajeras ricas en soya, se han detectado residuos de isoflavonas en tejidos que demandan alta vascularización como el cerebro, corazón, bazo, hígado y riñón (Urpi-Sarda *et al.*, 2008).

Los fitoestrógenos pueden afectar la expresión génica de las células diana. En ratas, extractos de trébol rojo inducen aumento de la expresión del ERα, incrementando así la proliferación celular endometrial, predisponiendo al cáncer de útero (Alves *et al.*, 2008). En ratas lactantes sometidas a la aplicación de GEN (50 ug/dL) 17 días de iniciada la gestación, no se afectó la preñez ni el parto; sin embargo, se observó un efecto directo en la tasa mitótica de las células de la granulosa, lo que afectó directamente la cantidad de estrógenos y progesterona circulante (Awoniyi *et al.*, 1998), además se vieron afectados parámetros como la densidad ósea, la presión, la tasa de filtración glomerular y predisposición a metaplasias (McClain *et al.*, 2005; McClain *et al.*, 2007). Las ratas en etapa neonatal expuestas a 100 mg kg<sup>-1</sup> de GEN, presentaron problemas para iniciar la pubertad y ciclos irregulares durante su vida reproductiva (Nagao *et al.*, 2001).

En conejos se demostraron los efectos osteoprotectores de los fitoestrógenos; aquellos que fueron inyectados diariamente con 6,68 mg kg<sup>-1</sup> de extracto de trébol rojo presentaron un aumento de la densidad ósea en comparación con un grupo de conejas control. Además las conejas suplementadas mejoraron la irrigación del tracto reproductivo, mejorando así la salud reproductiva (Adaikan, Srilatha y Wheat., 2008).

En la Tabla 1 se resumen los efectos de los principales fitoestrógenos encontrados en diferentes especies.

**Tabla 1.** Efecto de los fitoestrógenos en la fisiología reproductiva.

Especie	Sexo	Fitoestrógeno	Efecto
Rata Wistar	Macho	Coumestrol	Disminución del lumen de los túbulos seminíferos, incremento del índice apoptótico de las células germinales.
Rata Wistar	Hembra	Coumestrol	Inhibición de la liberación de LH por bloqueo de la secreción de GnRH.
Rata Wistar	Hembra	Genisteína	Inhibición de la liberación de LH por bloqueo de la secreción de GnRH.
Rata Sparague	Hembra	Coumestrol	Anovulación, supresión de LH.
Bovinos	Macho	Coumestrol	Metaplasia glandular y epitelial en próstata y glándula bulbouretrales, disminuye la maduración de espermatozoides.
Ovejas	Hembra	Coumestrol	Crecimiento uterino, descargas vaginales, desarrollo mamario, ovarios quísticos, estros irregulares.
Humanos	Femenino	Fitoestrógenos en generales	Aumento de la fase folicular, reducción de progesterona y estradiol, moderada inhibición de LH, disminuye la pérdida ósea.
Caninos	Macho	Genisteína	Atrofia prostática, afección de la espermatogénesis, disminución del tamaño prostático.
Caninos	Hembra	Genisteína	Aumento del peso uterino, disminución del tamaño ovárico, estros irregulares.
Conejos	Hembra	Isoflavonas	Disminución de la pérdida de densidad ósea, aumenta la vascularización de la vagina, beneficia la integridad epitelial.

Fuente: Adaptado de: Adams, 1995; Chandrareddy *et al.*, 2008; McClain *et al.*, 2005; Urpi-Sarda *et al.*, 2008; Nagao *et al.*, 2001; Adaikan, Srilatha y Wheat., 2008.

### Quistosis Ovárica por Consumo de Fitoestrógenos

Un quiste folicular es una patología ovárica caracterizada por desórdenes moleculares y hormonales, que afectan la reproducción por la presentación de ciclos irregulares o anovulatorios (Kawate, 2004). Denominada también degeneración quística es una patología muy común en el ganado de leche de alta producción y muy esporádica en el ganado de carne, tanto del *Bos taurus taurus*, como del *Bos taurus indicus*. La degeneración quística puede presentarse como un quiste aislado o varios quistes grandes agrupados. Esta patología no es un concepto muy claro como factor de infertilidad o esterilidad, ya que es frecuente encontrar quistes con cuerpo

lúteo presente, tanto en hembras vacías como gestantes (Schroeder, 1989). También es frecuente observar que la quistosis ovárica, especialmente la presente durante el puerperio, tiende a resolverse espontáneamente. Se ha reportado que cerca del 50% de las quistosis tienden a resolverse sin tratamiento alguno. Según algunos investigadores, la persistencia de este problema puede conducir a un estado de infertilidad. En un cálculo realizado sobre un millón de vacas en Estados Unidos durante un año aproximadamente, se estimó que un 5% a un 18% de la ganadería lechera desarrolla esta condición (Bartlett *et al.*, 1986).

El consumo de fitoestrógenos contenidos en los forrajes puede influir en la formación de quistes

Efectos de los fitoestrógenos en la reproducción animal...

foliculares en vacas. Aunque el diagnóstico por sintomatología es complejo, los animales del hato empiezan a manifestar los siguientes signos y síntomas que son de utilidad en la observación clínica; hay que tener en cuenta que no son patognomónicos: vacas repetidoras, vacas sub-fértiles e infértiles, abortos, endometritis, estros persistentes, ninfomanía, hiperplasia de mamas, relajación de los ligamentos pélvicos, problemas osteoarticulares, hiperplasia uterina e hiperemia vulvar (Romero *et al.*, 1997).

Estudios realizados desde los años 60's por Bickoff *et al.* (1960) revelaron que la potencia del COU, es de 30 a 100 veces mayor en relación con otros fitoestrógenos como las isoflavonas. Además, se ha señalado que la actividad biológica del COU valorada por su capacidad para aumentar el tamaño uterino, es 160 veces menor que la del 17 $\beta$ -estradiol y su afinidad por el receptor estrogénico es 70 veces menor. Por eso se puede concluir que se necesitarían altas dosis de COU para causar efectos adversos (Romero *et al.*, 1997).

Aun cuando se ha comprobado por diferentes estudios, que los fitoestrógenos pueden favorecer la formación de quistes foliculares, es un factor que en la cotidianidad no es tenido en cuenta como posible parámetro causal de esta patología. En los sistemas de producción en pastoreo, ampliamente utilizados en climas tropicales los fitoestrógenos podrían estar contribuyendo con las deficiencias en los índices reproductivos de las ganaderías.

### **Mecanismo de Acción de los Fitoestrógenos**

Debido a que los fitoestrógenos se comportan imitando la acción de los estrógenos, se describirá el mecanismo de acción estrogénica el cual está mejor caracterizado, sin embargo, vale la pena aclarar que este mecanismo es una aproximación y que hacen falta mayores investigaciones específicamente sobre los fitoestrógenos para comprobar si los mecanismos de acción son iguales.

Los estrógenos ingresan a sus células blanco en tejidos como el útero, la glándula mamaria, la placenta, el hígado, el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y los huesos. Estas células presentan abundantes receptores estrogénicos tipo  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) (Mosselman, Polman y Dijkema, 1996; Weihua *et al.*, 2003). Existen otros tejidos donde la presencia

de ER $\alpha$  es relativamente menor, pero que contienen cantidades significativamente mayores de receptores tipo  $\beta$  (ER $\beta$ ); entre estos se incluyen: la próstata, los ovarios, los testículos, la glándula pineal, la tiroides, la paratiroides, las suprarrenales, el páncreas, la vesícula biliar, la piel, el tracto urinario, el tejido linfoide, el tejido eritroide, el pulmón, el epitelio intestinal y algunas regiones del cerebro como el hipotálamo, el cerebelo y el lóbulo olfatorio (Jacob *et al.*, 2001). El tejido muscular estriado es único, puesto que en él se expresa de manera elevada el ER $\beta$  y está casi ausente el ER $\alpha$  (Mosselman, Polman y Dijkema, 1996; Weihua *et al.*, 2003).

Los ER son receptores nucleares que modulan la transcripción por su unión específica a secuencias del genoma, así como a co-represores y co-activadores, para regular la acción del complejo de la ARN polimerasa. Los efectos moduladores de los ER sobre la transcripción se llevan a cabo en una serie secuencial de eventos. La unión de los ER con los estrógenos induce cambios en la conformación del receptor, que le permite al mismo tiempo disociarse de un complejo co-represor y unirse a un complejo co-activador, lo cual le confiere la actividad de transcripción de genes que contienen elementos de respuesta a los estrógenos (ERE). Por el contrario, en ausencia de estrógenos, los ER se asocian con los co-represores que inhiben la actividad de transcripción (Korach *et al.*, 2003; Adams, 1990).

Se sabe que el COU (3,9-dihidroxi-6h-benzofuro[3,2-c][1]benzo-piran-6-ona) se une al ER $\beta$  con una afinidad similar al 17 $\beta$  estradiol (Morito *et al.*, 2002), pero tres veces menor para el ER $\alpha$  respecto a la hormona (Kuiper *et al.*, 1998). El efecto de inducción de la transcripción es similar entre el COU y la GEN, uniéndose el COU con mayor afinidad al ER $\alpha$ , mientras que la GEN lo hace preferentemente al ER $\beta$  (Morito *et al.*, 2002).

En el cerebro el ER $\beta$  se expresa principalmente en el área preóptica en el núcleo ventro-medial del hipotálamo y en el tallo cerebral. Estudios realizados en ratonas, utilizando COU, indican que éste antagoniza la acción del estradiol mediante la regulación del mARN para el ER $\beta$  en el núcleo paraventricular (Jacob *et al.*, 2001).

De manera similar las isoflavonas GEN y DEZ tienen efectos en el núcleo paraventricular y ventromedial hipotalámico, áreas que regulan el comportamiento sexual y la secreción de gonadotropinas, mediante

la inducción de cambios en los receptores para la prolactina (PR) y en los ER $\beta$  (Whitten y Patisaul, 2001).

Se ha atribuido principalmente al fitoestrógeno COU la capacidad de suprimir los picos preovulatorios de la hormona luteinizante (LH) en ratas (McGarvey *et al.*, 2001), y en ovejas (Jacob *et al.*, 2001). La presencia de los ER $\alpha$  y ER $\beta$  en las neuronas secretoras de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) abre la posibilidad de que los fitoestrógenos actúen directamente sobre ellas, afectando la secreción de la misma (McGarvey *et al.*, 2001).

El sistema vascular expresa el ER en sus formas  $\alpha$  y  $\beta$ , al que los fitoestrógenos se unen con diferente afinidad y ejercen su efecto biológico tanto en las células endoteliales como en las del músculo liso. Al respecto, se ha informado que la GEN inhibe la proliferación de las células endoteliales al inhibir las señales de transducción involucradas con trastornos vaso-oclusivos, así como también en los procesos de carcinogénesis/angiogénesis, ejerciendo un efecto vasoprotector (Dubey *et al.*, 2000).

Por otra parte, los fitoestrógenos también alteran la expresión de otros receptores celulares importantes en la reproducción de la hembra como los de la oxitocina, la testosterona, además de los de prolactina (Whitten, Patisaul y Young, 2002). Los fitoestrógenos pueden influenciar de manera negativa los ciclos foliculares en los ovarios de diferentes mamíferos, ya que interactúan con los ER $\beta$  presentes en forma abundante en las células de la granulosa, disminuyendo el efecto de los estrógenos sobre el desarrollo folicular (Whitten and Patisaul, 2001; Patisaul *et al.*, 2001).

Los ER $\beta$  se expresan en diferentes tejidos del aparato reproductivo del macho como en testículos, conductos eferentes, epidídimos, conductos deferentes y próstata (Morito *et al.*, 2002). Así mismo, se ha demostrado su presencia en las células de Sertoli, las espermatogonias y los espermatozoides (Atanassova *et al.*, 2000).

Como se puede observar, los fitoestrógenos actúan sobre gran diversidad de tejidos alterando múltiples funciones fisiológicas, tanto en machos como en hembras. Sin embargo, el mecanismo de acción aun no está completamente entendido y hacen falta mayores investigaciones sobre los receptores y las

rutas intracelulares desencadenadas por la unión con los ligandos.

### Metabolismo de los Fitoestrógenos en Animales Rumiantes

Debido a los problemas que pueden ocasionar los fitoestrógenos en animales en pastoreo, es en los rumiantes donde se han llevado mayores estudios sobre su metabolismo (Adams, 1990). Los fitoestrógenos son ampliamente metabolizados en el rumen, el efecto endógeno de éstos depende principalmente del porcentaje de metabolitos activos que generen. Compuestos como el 4 metoxi-Coumestrol, tienen alta actividad estrogénica después de su desmetilación, permitiendo así que su grupo hidroxilo se una al receptor de estrógeno. Por otra parte los fitoestrógenos no solo se activan en el rumen, también se pueden inactivar, convirtiéndose en compuestos no estrogénicos como ácidos orgánicos y fenoles etílicos, tal es el caso de la GEN y la biochinina A. Algunos fitoestrógenos como la formononetina se pueden absorber rápidamente por las paredes ruminales y ejercer su efecto más rápido. El metabolismo de los fitoestrógenos es muy similar en vacas y ovejas (Adams, 1995).

También se ha estudiado el metabolismo de los fitoestrógenos en caninos de lo cual se sabe que al ingerir compuestos fitoestrogénicos, éstos finalmente se distribuyen y acumulan en tejidos vitales altamente vascularizados (McClain *et al.*, 2005).

### CONCLUSIONES

El consumo de plantas que contienen fitoestrógenos favorece la actividad farmacológica endógena cuyo efecto depende básicamente del tipo, la cantidad y de la especie que lo consuma. Los fitoestrógenos están ampliamente contenidos en gran variedad de plantas y forrajes, destinados al consumo humano y animal, teniendo variabilidad de efectos adversos principalmente en el tracto reproductivo en la mayoría de especies animales. Debido a que muchos fitoestrógenos tienen la posibilidad de ser agonistas o antagonistas estrogénicos, los efectos varían desde la infertilidad hasta una sobre-respuesta estrogénica, aumentando así las secreciones del tracto reproductivo y alterando el comportamiento animal. En la actualidad existen vacíos en el conocimiento, por lo que se desconoce si los parámetros reproductivos en los sistemas



Efectos de los fitoestrógenos en la reproducción animal...

productivos se han visto afectados por el consumo de forrajes fitoestrogénicos. Quedan dudas en el tema, por lo cual se hace obvia la necesidad de investigaciones que permitan dilucidar los efectos de acuerdo a dosis, especies, efectos nocivos o benéficos, los mecanismos de acción entre otros.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Adaikan, P., B. Srilatha and A. Wheat. 2008. Efficacy of red clover isoflavones in the menopausal rabbit model. *Fertil Steril* 92 (6): 2008-2013.
- Adams, N.R. 1990. Permanent infertility in ewes exposed to plant oestrogens. *Australian Veterinary Journal* 67(6): 197-201.
- Adams, N.R. 1995. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. *Journal of Animal Science* 73(5): 1509-1515.
- Alves, D.L., S.M. Lima., C.R. Silva., M.A. Galvão., A. Shanaider., R.A. De Almeida Prado and T. Aoki. 2008. Effects of *Trifolium pratense* and *Cimicifuga racemosa* on the endometrium of wistar rats. *Maturitas* 61(4): 364-370.
- Atanassova, N., C. McKinnell., K.J. Turner., M. Walker., J.S. Fisher., M. Morley., M.R. Millar., N.P. Groome and R.M. Sharpe. 2000. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology* 141(10): 3898-3907.
- Awoniyi, C.A., D. Roberts., D.N. Veeramachaneni., B.S. Hurst., K.E. Tucker and W.D. Schlaff. 1998. Reproductive sequelae in female rats after in utero and neonatal exposure to the phytoestrogen genistein. *Fertil Steril* 70(3): 440-447.
- Bartlett, P., P.C. Bartlett., P.K. Ngategize and J.B. Kaneene. 1986. Cystic follicular disease in Michigan Holstein-Friesian cattle: Incidence, descriptive epidemiology and economic impact. *Preventive Veterinary Medicine* 4(1): 15-33.
- Bickoff, E.M., A.L. Livingston., A.P. Hendrickson and A.M. Booth. 1960. Relative potencies of several estrogen like compounds found in forages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 10: 410-412.
- Boué, S.M., T.E. Wiese., S. Nehls., M.E. Burow., S. Elliott., CH. Wientjes., B.Y. Shih., J.A. McLachlan and T.E. Cleveland. 2003. Evaluation of estrogenic effects of legume extracts containing phytoestrogens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(8): 2193-2199.
- Bonilla, C. 2004. Isoflavonas en ginecología, terapia no convencional. *Rev Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 55(3): 209-217.
- Chandrareddy, A., O. Muneyyirci-Delale., S.I. McFarlane and O.M. Murad. 2008. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 14(2): 132-135.
- Chen, H.Q., X.J. Wang., Z.Y. Jin., X.M. Xu., J.W. Zhao and Z.J. Xie. 2008. Protective effect of isoflavones from *Trifolium pratense* on dopaminergic neurons. *Neuroscience Research* 62(2): 123-30.
- Cherdshewasart, W., S. Sriwatcharakul and S. Malaivijitnond. 2008. Variance of estrogenic activity of the phytoestrogen-rich plant. *Maturitas* 61(4): 350-357.
- Cornwell, T., W. Cohick and I. Raskin. 2004. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 65(8): 995-1016.
- Dubey, R.K., D.G. Gillespie., L.C. Zacharia., M. Rosselli., K.R. Korzekwa., J. Fingerle and E.K. Jackson. 2000. Methoxyestradiols mediate the antimutagenic effects of estradiol on vascular smooth muscle cells via estrogen receptor-independent mechanisms. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 278(1): 27-33.
- Franke, A.A., L.J. Custer., C.M. Cerna and K.K. Narala. 1994. Quantification of phytoestrogens in legumes by HPLC. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 42(9): 1905-1913.
- Gehm B.D., J.M. McAndrews., P.Y. Chein and J.L. Jameson. 1997. Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94(25): 14138-14143.
- Glitso, L.V., W. Mazur., H. Adlercreutz. K. Wahata., T. Makela., B. Sandstrom and K. Wahala. 2000. Intestinal

metabolism of rye lignans in pigs. *British Journal of Nutrition* 84: 429-437.

Jacob, D.A., J.L. Temple., H.B. Patisaul., L.J. Young and E.F. Rissman. 2001. Coumestrol antagonizes neuroendocrine actions of estrogen via the estrogen receptor  $\alpha$ . *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.) 226(4): 301-306.

Kawate, N. 2004. Studies on the regulation of expression of luteinizing hormone receptor in the ovary and the mechanism of follicular cyst formation in ruminants. *The Journal of Reproduction and Development* 50(1): 1-8.

Khaosaad, T., L. Krenn., S. Medjakovic., A. Ranner, A. Lössl., A. Nell M and H. Vierheilig. 2008. Effect of mycorrhization on the isoflavone content and the phytoestrogen activity of red clover. *Journal of Plant Physiology* 165(11): 1161-1167.

Knuckles, B.E., D. DeFremery and G.O. Kohler. 1976. Coumestrol content of fractions obtained during wet processing of alfalfa. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 24(6): 1177-1180.

Korach, K.S., J.M. Emmen., V.R. Walker., S.C. Hewitt., M. Yates., J.M. Hall., D.L. Swope., J.C. Harrell and J.F. Couse. 2003. Update on animal models developed for analyses of estrogen receptor biological activity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 86(3-5): 387-391.

Kuiper, G.G., J.G. Lemmen., B. Carlsson., J.C. Corton. S.H. Safe., P.T. Van der Saag., B. Van der Burg and J.A. Gustafsson. 1998. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrinology* 139(10): 4252-4263.

Le Bars, J., P. Le Bars and G. Et Brice. 1990. Presence accumulation et devenir du coumestrol dans la luzerne et ses derives. *Recueil de Médecine Vétérinaire* 166(5): 463-469.

McClain R.M., E. Wolz., A. Davidovich., J. Edwards and J. Bausch. 2007. Reproductive safety studies with genistein in rats. *Food and Chemical Toxicology* 45(8): 1319-1332.

McClain, R.M., E. Wolz., A. Davidovich., F. Pfannkuch and J. Bausch. 2005. Subchronic and chronic safety studies with genistein in dogs. *Food and Chemical Toxicology* 43(10): 1461-82.

McGarvey, C., P.A. Cates., A. Brooks., I.A. Swanson., S.R. Milligan., C.W. Coen and K.T. O'Byrne. 2001. Phytoestrogens and gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity and pituitary luteinizing hormone release in the rat. *Endocrinology* 142(3): 1202-1208.

Morito, K., T. Aomori., T. Hirose., J. Kinjo., J. Hasegawa., S. Ogawa., S. Inoue., M. Muramatsu and Y. Masamune. 2002. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (II). *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 25(1): 48-52.

Mosselman, S., J. Polman and R. Dijkema. 1996. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 392(1): 49-53.

Murkies, A.L., G. Wilcox and S.R. Davis. 1998. Clinical review 92: Phytoestrogens. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83(2): 297-303.

Nagao, T., S. Yoshimura., Y. Saito., M. Nakagomi. K. Usumi and H. Ono. 2001. Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein. *Reproductive Toxicology* 15(4): 399-411.

Patisaul, H.B., M. Dindo., P.L. Whitten and L.J. Young. 2001. Soy isoflavone supplements antagonize reproductive behavior and estrogen receptor alpha- and beta-dependent gene expression in the brain. *Endocrinology* 142(7): 2946-2952.

Pike, A.C., A.M. Brzozowski., R.E. Hubbard., T. Bonn., A.G. Thorsell., O. Engström., J. Ljunggren., J.A. Gustafsson and M. Carlquist. 1999. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *The EMBO Journal* 18(17): 4608-4618.

Romero, C.M., R.T. Castellanos., R.M. Mendoza., R.A. Reyes and A.R. García. 1997. Síndrome estrogénico en vacas lecheras por consumo de alfalfas con grandes cantidades de coumestrol. *Veterinaria México* 28(1): 25-30.

Schroeder, H. 1989. Cap 19. Alteraciones y disfunciones ováricas. p. 418-444. En: *Fisiopatología reproductiva de la vaca*. Editorial Medica Celsus, Bogotá. 878 p.

Setchell, K.D., A.M. Lawson., S.P. Borriello., R. Harkness., H. Gordon., D.M. Morgan., D.N. Kirk., H. Adlercreutz.,

Efectos de los fitoestrógenos en la reproducción animal...

- L.C. Anderson and M. Axelson. 1981. Lignan formation in man microbial involvement and possible roles in relation to cancer. *The Lancet* 318 (8236): 4-7.
- Sharma, R.K and N.R. Kalla. 1994. Spermatozoal abnormalities and male infertility in the rat following sulfasalazine treatment. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies* 39(6): 347-354.
- Tempfer, C.B., E.K. Bentz., S. Leodolter., G. Tscherne., F. Reuss., H.S. Cross and J.C. Huber. 2007. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertility and Sterility* 87(6): 1243-1249.
- Urpi-Sarda, M., C. Morand., C. Besson., G. Kraft., D. Viala., A. Scalbert., J.M. Besle and C. Manach. 2008. Tissue distribution of isoflavones in ewes after consumption of red clover silage. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 476(2):205-10.
- Valderrabano, J. 1992. Alteraciones reproductivas asociadas al consumo de fitoestrógenos. *Investigación Agraria Producción y Sanidad Animales (España)* 7(2): 115-124.
- Wang, G.S., S. Kuan., O.J. Francis., G.M. Ware and A.S. Carman. 1990. A simplified HPLC method for determination of phytoestrogens in soybean and its processed products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 38(1): 185-190.
- Weihua, Z., S. Andersson., G. Cheng., E.R. Simpson., E.R. Warner and J.A. Gustafsson. 2003. Update on estrogen signaling. *Federation of European Biochemical Societies Letters* 546(1):17-24.
- Whitten, P.L. and H.B. Patisaul. 2001. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Environmental Health Perspectives* 109(S1): 5-20.
- Whitten, P.L., H.B. Patisaul and L.J. Young. 2002. Neurobehavioral actions of coumestrol and related isoflavonoids in rodents. *Neurotoxicology and Teratology* 24(1): 47-54.
- Wuttke, W., H. Jarry., T. Becker., A. Schultens., V. Christoffel., C. Gorkow and D. Seidlová-Wuttke. 2003. Phytoestrogens: Endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 44(S1):9-20.
- Zierau, O., G. Kretzschmar., F. Möller., C. Weigt and G. Vollmer. 2008. Time dependency of uterine effects of naringenin type phytoestrogens *in vivo*. *Molecular and Cellular Endocrinology* 294(1-2): 92-99.