

## Monografía

# Diversidad de estrógenos usados en la terapia de reemplazo en la menopausia

Arturo Zárate<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

La terapia de reemplazo en la mujer posmenopáusica es un recurso indudable para prevenir algunos casos de enfermedad cardioisquémica, accidentes cerebrovasculares, osteoporosis, cánceres de colon y ovario y, aunada a otros factores de la enfermedad de Alzheimer; además se ha confirmado su utilidad para aliviar los trastornos vasomotores, mejorar el estado psicoafectivo, restituir la hidratación y elasticidad de piel y mucosas, conservar la gratificación sexual, reintegrar funciones cognitivas y reforzar la autovaloración personal. No obstante lo anterior, aún es relativamente reducido el número de mujeres que reciben la terapia hormonal de reemplazo, incluso es frecuente que haya rechazo a tomarla. Algunas mujeres que inician su tratamiento pronto lo abandonan, probablemente por falta de información que el médico debiera proporcionar. La aparición de efectos indeseables como son: turgencia mamaria, sensación de plenitud abdominal así como reanudación del sangrado menstrual o irregularidad de éste son las causas por las cuales se abandona el tratamiento, muchas veces sin consultarlo con el médico. Por último el temor al cáncer mamario, teóricamente relacionado con “los estrógenos”, es otra razón de resistencia a la terapia de reemplazo. Resulta importante pues la actualización en las condiciones fisiológicas de la mujer menopáusica así como en los adelantos de la farmacología y recientes datos epidemiológicos que pueden iluminar el escenario y despejar muchas dudas e inquietudes.

### Versatilidad y pleiotropía hormonal

El concepto tradicional de hormona ha sufrido cambios como resultado de los avances en los efectos a nivel molecular. Hasta hace poco la hormona se consideraba como un simple mensajero químico que era sintetizado por un solo tipo de célula, que tenía que pasar a la circulación sanguínea para alcanzar específicamente cierto tejido y allí producir su efecto biológico. Ahora se sabe que: 1) una célula puede sintetizar varias hormonas y una hormona se puede producir en diferentes tipos celulares, 2) la hormona no necesariamente viaja por la circulación y tampoco sólo puede actuar a distancia, 3)

existe un polimorfismo hormonal, ya que existen prohormonas, prohormonas e isohormonas así como la forma activa de la hormona, 4) las hormonas tienen acciones bioquímicas y fisiológicamente diversas, 5) el efecto final de la hormona está regulado, modulado y determinado por otra molécula que es el “receptor” y éste se encuentra alojado en la superficie o en el interior de la célula efectora. En suma, la hormona continúa siendo un mensajero intercelular, pero es ubicua, versátil, poliforme, pleiotrópica, y anfipática. Una pieza clave en el sistema endocrino es la molécula que funciona como receptor y que es el sitio en donde atraca la hormona que transporta el mensaje; este receptor sintoniza, modula y controla la señal biológica, determinando la intensidad y duración del efecto hormonal. Con base en este principio se han desarrollado de manera artificial y sintética compuestos químicos que, por poseer algunas semejanzas estructurales con alguna hormona en cuestión, son capaces de engañar al receptor para bloquearlo o desbocarlo y así es posible manipularlo farmacológicamente. Estos compuestos son denominados como “agonistas” y “antagonistas” de acuerdo con su efecto estimulador o inhibidor respectivamente, y en la actualidad son ampliamente utilizados en la experimentación científica y en la terapéutica.<sup>1,2</sup>

### ¿Qué es un estrógeno?

Es pertinente tratar de definir un estrógeno para establecer el marco de referencia de la terminología. En 1923, Allen y Doisy desarrollaron un método biológico, un bioensayo, para detectar en los extractos biológicos (tejidos y líquidos) la actividad y potencia “estrogénica”; de esta manera se denominó como estrógeno a toda sustancia que al ser administrada a un roedor hembra, ya sea prepúber o castrado, producía una cornificación del epitelio vaginal fácilmente cuantificable al microscopio. Desde entonces este sencillo bioensayo, sometido a algunas simples modificaciones a través del tiempo, se continúa utilizando para identificar y cuantificar la potencia estrogénica de materiales obtenidos de fuentes naturales, mamíferos y plantas, así como los productos de síntesis química.<sup>3</sup> En otras palabras, estrógeno es un término estrictamente biológico.

co, independiente de su estructura química, aunque se reconozca cierta correspondencia entre el efecto y la estructura. Todo compuesto con actividad estrogénica que entra a la circulación se metaboliza en el hígado y los fragmentos degradados adquieren propiedades biológicas diferentes a las moléculas originales, para finalmente ser eliminados por la orina. El ovario humano produce tres tipos de estrógenos que poseen como estructura común un esteroide de 18 carbonos con un grupo fenólico en el primer anillo, que se denomina “anillo A”; éstos son: estradiol, estrona y estriol. Procedimientos químicos han permitido desarrollar o sintetizar completamente compuestos con estructura muy parecida a la de los estrógenos ováricos con el objeto de hacerlos más potentes o ser activos por diferentes vías de administración. También se han obtenido compuestos estrogénicos no esteroideos de plantas o mediante síntesis química, que aunque no son esteroides sí poseen el anillo A en alguna parte de su estructura, el cual les permite acoplarse al receptor celular y así detonar el mensaje biológico. El compuesto estrogénico primeramente atraviesa pasivamente la membrana de la célula efectora y después de navegar en el citoplasma penetra al núcleo y amariza en su receptor; éste le permite acoplarse a un segmento específico del DNA, que se denomina “elemento que responde al estrógeno” y este complejo genera la amplificación de la transcripción a los genes adyacentes que están programados para reconocer dicho complejo molecular. Cualquier obstáculo en el acoplamiento del estrógeno con su receptor nuclear impide su fijación con el segmento específico del DNA;<sup>4</sup> lo que se ha aprovechado de manera experimental para obtener moléculas que selectivamente actúen o no sobre ciertos tejidos. Es decir, un compuesto se puede comportar como estrógeno en cierto tejido, pero no en otro.

### Sustancias no esteroides con actividad estrogénica selectiva

Con la aparición de la píldora, una mezcla de estrógeno-prostágeno, efectiva en la planificación familiar, en el inicio de la década de los años 60, la industria farmacéutica se lanzó a la tarea de crear otras opciones hormonales anticonceptivas y una de ellas era utilizar compuestos con actividad antiestrogénica. A partir de un fitoestrógeno, el dietilestilbestrol, se desarrolló el clorotrianceno (TACE), que era capaz de bloquear en la hipófisis de roedores el efecto de una inyección de estradiol; así surgió el primer agente con propiedades antiestrogénicas, pero sin la capacidad de inhibir la ovulación en el humano. Compuestos de estructura similar al TACE, como el clomifeno y el tamoxifeno tampoco surtieron efecto como anticonceptivos, pero el profesor RB Greenblatt, en 1962 descubrió que el clomifeno poseía una acción contraria a la buscada, es decir, restauraba la ovulación en mujeres estériles. Estudios posteriores revelaron que clomifeno antagonizaba el efecto inhibitorio fisiológico de los estrógenos endógenos en

la hipófisis y así estimulaba la secreción de gonadotropinas, lo cual a su vez desencadenaba la ovulación; desde entonces el clomifeno se mantiene como la medicación ideal para inducir la ovulación y resolver problemas de esterilidad.<sup>5</sup> Por otra parte, el tamoxifeno resultó un débil inductor de la ovulación, pero con la intención de aprovechar su efecto antiestrogénico se sugirió una eventual aplicación para el tratamiento del cáncer de mama que tiene la característica de ser hormonodependiente.<sup>6</sup> Desde entonces, el tamoxifeno se ha utilizado como auxiliar en la prevención de metástasis de cáncer mamario, con base a un supuesto efecto específico antiestrogénico sobre la mama, pero recientemente se descubrió que, paradójicamente, actuaba como un estrógeno en la remodelación del hueso, evitando así la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. A partir de esta última observación se sintetizaron compuestos “híbridos” que ahora se conocen como “moduladores selectivos del receptor de estrógenos” –y para validar el precepto que éste es el siglo de las siglas se usa el acrónimo del inglés SERM para “selective estrogen modulators.” El raloxifeno desprovisto de acción sobre ambos tejidos, la mama y el endometrio, pero con una propiedad estrogénica protectora sobre otros tejidos como el hueso y el endotelio vascular surgió como primer SERM para ser utilizado en la menopausia; este compuesto también mostró ser efectivo en la reducción de la hipercolesterolemia que es un acompañante habitual de la posmenopausia. A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno no tiene acción sobre el endometrio y por lo tanto no existe el riesgo de provocar hiperplasia que es un riesgo para el desarrollo de cáncer de endometrio.<sup>7</sup>

### Terapia de reemplazo hormonal y cáncer de mama

A pesar de amplias explicaciones y la presentación de datos estadísticos, algunas mujeres se resisten a iniciar una terapia de reemplazo por el temor de desarrollar un cáncer mamario o porque alguien de la familia lo padeció. En estos casos, se puede prescribir estriol de aplicación vaginal que prácticamente no pasa a la circulación general; también se puede dar tibolona que de acuerdo a su estructura química aunque esteroide, no es un estrógeno y en cambio posee gran actividad sobre el sistema nervioso central, mucosas, hueso y sistema cardiovascular. Otra opción puede ser un SERM como el raloxifeno que está desprovisto de efectos sobre la mama y el endometrio, pero tiene el inconveniente que no alivia los síntomas vasomotores ni la falta de lubricación vaginal por lo cual se tiene que combinar con un agente anticolinérgico para controlar los bochornos y con estriol vaginal para mejorar la mucosa. Si la persona ya fue tratada por un cáncer mamario y se toma en cuenta que prácticamente se le castra al administrar quimioterapia, la única opción es el SERM que la protegerá de los trastornos cardiovasculares, la dislipoproteinemia y la osteoporosis.<sup>8</sup> Seguramente surgirán nuevos SERMs que sin

tener efecto sobre mama y endometrio pueden ejercer una acción benéfica sobre hueso, pared vascular y lipoproteínas así como sobre el cerebro, la piel y las mucosas.

### Prevención del cáncer de mama con SERM

Se ha demostrado que el tamoxifeno puede reducir en cerca de 50% la recurrencia de cáncer mamario y que, usado en forma profiláctica, puede prevenirlo en mujeres consideradas de alto riesgo por contar con el antecedente de cáncer en familiares directos. En fecha reciente se ha iniciado otro estudio con el nombre de STAR (formado por las siglas en inglés para study of taxomifene and raloxifene) en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica para determinar la utilidad de los SERMs en la prevención de cáncer mamario en 2,000 mujeres premenopáusicas consideradas de gran susceptibilidad y riesgo genético. Los resultados que se obtengan podrán determinar la mejor conducta para la prevención y manejo hormonal del cáncer mamario. No hay duda que en general los SERMs y en particular el raloxifeno han venido a resolver un problema que exigía la atención médica: el reemplazo hormonal de la mujer con el antecedente de cáncer mamario para evitar la alteración cardiovascular, el trastorno metabólico, la osteoporosis y el deterioro físico-mental. Pronto se conocerán los resultados clínicos con el uso de nuevos agentes antagónicos de estrógenos como son el fasiodex y el targretin, que han sido probados en los casos de recurrencia de cáncer mamario; en particular el targretin que parece actuar de manera diferente, ya que no lo hace a través de hormonas sino sobre los receptores retinoides que controlan el crecimiento celular.

### Conclusión

El avance en el conocimiento del mecanismo de acción molecular de las hormonas en general, y los estrógenos en particu-

lar, aunado al desarrollo tecnológico en la farmacología para obtener productos con acciones selectivas y precisas, ofrece un panorama brillante en el tratamiento de reemplazo en la menopausia. En la actualidad existe una gran diversidad de modalidades farmacológicas que permiten establecer tratamientos "a la medida" para cada mujer y ya no es aceptable generalizar un solo tipo terapéutico, incluso es ahora posible que una mujer con cáncer mamario puede recibir terapia de reemplazo para que se le ofrezca una mejor calidad de vida. Los efectos indeseables que antes se asociaban con ciertos compuestos estrogénicos, se pueden ahora evitar ya que existen fármacos que no son expresamente estrógenos. Todos estos avances pueden resolver el problema de falta de adherencia al reemplazo y asegurar los beneficios de la sustitución hormonal de la menopausia.

### Referencias

1. Lieberman S. Are the differences between estradiol and other estrogens, naturally occurring or synthetic. Merely semantic? *J Clin Endocrinol Metab* 1996; (81): 850-1.
2. Zárate A. El sistema neuroendocrino. Regulador de las funciones homeostáticas y metabólicas del organismo. *Ciencia* 1989; (40): 11-6.
3. Zárate A. La versatilidad de los estrógenos se aprovecha en el tratamiento de postmenopausia. *Gaceta Med Mex* 1999 (en prensa).
4. Greenblath RB, Roy S, Mahesh VB, Barfield WE, Jungck EC. Induction of ovulation. *Amer J Obstet Gynec* 1962; (84): 900-4.
5. Jordan VC, Murphy CS. Endocrine pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. *Endocrine Rev* 1990; (11): 578-610.
6. Black LJ, Sato M, Rowley ER, Magee DE, Bekele A, Williams DC, Cullinan DJ, Bendele R, Kauffman RF, Bensch WR, Frolik CA, Termine BJ, Bryant HU. Raloxifene prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994; (93): 63-9.
7. Fuleihan GEH. Tissue specific estrogens. The promise for the future. *New Eng J Med* 1997; (337): 1686-7.
8. Zárate A, Mac Gregor C. Menopausia y cerebro. Editorial Trillas, México: 1997.
9. Heaney RP, Graper MW. Raloxifene and estrogen; comparative bone remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; (82): 3425-9.

---

El médico que comienza, aunque cobre o le paguen poco debe trabajar bien como si fuera a ganar mucho. Para empezar hay que dar bueno y barato. Es mala táctica y de efectos desastrosos lanzar altos precios para luego irlos rebajando hasta una suma ridícula.

Una operación fácil, segura, benigna se practicará por lo que paguen; lo que pierde la bolsa lo gana la reputación; una operación grave, difícil, riesgosa se cobrará cara, en compensación al posible fracaso y descrédito.

Dr. Gonzalo Castañeda