

# La versatilidad de los estrógenos se aprovecha en el tratamiento de la postmenopausia

Arturo Zárate-Treviño\*

*“La evolución de la endocrinología no es una evolución de las hormonas, sino una evolución del uso para el cual la hormona se secreta: una evolución no tanto de la estructura química, sino de la actividad biológica y de la respuesta tisular”.  
P.B. Medawar, 1953-87.*

Recepción 03/03/99; aceptación 19/05/99

La terapia hormonal de reemplazo en la mujer posmenopáusica ha demostrado de manera convincente su beneficio para prevenir trastornos cardiovasculares, osteoporosis y probablemente enfermedad de Alzheimer, así como algunos cánceres como son los de colon y del ovario. Se ha confirmado además 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 reducido el número de mujeres que aceptan la terapia de reemplazo y es una minoría la que mantienen esta terapia por un largo plazo. La aparición de efectos indeseables como son turgencia mamaria, sensación de plenitud abdominal y sangrado irregular así como el temor al cáncer mamario, son los principales determinante de esta resistencia a aceptar el reemplazo de estrógenos. En este sentido existen novedosos conceptos que pueden iluminar el escenario y esperar mejores condiciones en el futuro.

## Sintonización hormonal

En primer término, el concepto básico de hormona ha cambiado radicalmente: 1) una célula puede sintetizar varias hormonas y una hormona se puede producir en varias células, 2) no necesari-

amente viaja por la circulación para actuar a distancia, 3) el polimorfismo hormonal: pre, pro y hormona, 4) tienen acciones bioquímicas y fisiológicas diversas, 5) la respuesta celular final está regulada, modulada y determinada por otra molécula llamada receptor. En suma, la hormona es versátil, poliforme, pleiotrópica, ubicua y anfipática; en conclusión lo único que parece conservar es su actuación como “mensajero” intercelular. Una pieza clave en el sistema endocrino es la molécula que funciona como el receptor y que es el sitio en donde atraca la hormona que transporta el mensaje; este receptor sintoniza modula y controla la señal determinando la intensidad y duración del efecto hormonal. Con base en este principio se han desarrollado compuestos químicos que poseen cierta semejanza con cierta hormona y de esta manera son capaces de engañar al receptor para bloquearlo o desbloquearlo y así manipularlo farmacológicamente. Así han surgido los compuestos sintéticos “agonistas” y “antagonistas” que son utilizados en la experimentación científica y en la terapéutica.

Otra consideración pertinente se refiere a la definición de estrógeno, lo cual es básico para tener un marco de referencia. En 1923, Allen y Doisy desarrollaron un bioensayo para detectar la actividad y potencia estrógena en extractos de material biológico; de esta manera se consideró como estrógeno a todo material que aplicado a un roedor hembra, prepúber o castrado, producía la cornificación del

\* Académico titular. Unidad de Investigación Médica en enfermedades Endócrinas, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F. México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Arturo Zárate Treviño Hospital de México, Agrarismo 208-601, México, C.P. 11800, D.F. Tel. 56-27-69-13 Fax: 55-60-37-44, e-mail: zarate@planet.com.mx

epitelio vaginal. Desde entonces este ensayo, con ciertas modificaciones, sirven para identificar y caracterizar tanto a los estrógenos obtenidos de algunas fuentes (mamíferos y plantas) como a los estrógenos sintéticos.<sup>1</sup> En otras palabras, estrógeno es un término estrictamente biológico, independiente de su estructura química; sin embargo visto por otro lado se encuentra cierta correspondencia entre el efecto y la estructura. El estrógeno, tanto endógeno como exógeno, sufre cambios al entrar a la circulación y es metabolizado principalmente en el hígado dando lugar a metabolitos que puedan adquirir propiedades biológicas diferentes a las de su progenitor. El ovario humano produce tres variedades de estrógenos con la estructura común de un esteroide de 18 carbono provista de un grupo fenólico en el primer anillo (anillo A): estradiol, estrona y estriol. Existen también estrógenos de otro origen, plantas y síntesis química, que no son esteroides pero que sí poseen un anillo fenólico. El anillo fenólico confiere la capacidad de acoplarse al receptor celular y así detonar el mensaje biológico; primero atraviesan pasivamente la membrana de la célula efectora y después de navegar en el citoplasma penetran al núcleo y amarizan en una molécula específica que sirve como el receptor. Al activarse este receptor a su vez se acopla con un segmento específico de DNA ("elemento que responde al estrógeno") y este complejo provoca una amplificación de la transcripción a los genes adyacentes que están programados para reconocer dicho complejo molecular. Cualquier obstáculo en el acoplamiento del receptor nuclear con el estrógeno impide que se fije al segmento particular del DNA.<sup>2</sup>

### Sucedáneos de estrógenos

A principios de los años 60 apareció la "píldora" como un método efectivo para evitar la concepción y de inmediato la industria farmacéutica se lanzó a la tarea de crear diversas opciones anticonceptivas, una de ellas era utilizar sustancias "antiestrogénicas". En esa época, a partir del dietilestilbestrol, estrógeno no esteroideo, se consiguió uno de mayor potencia, el clorotrianceno (TACE) que mostraba la propiedad de bloquear en la hipófisis al estradiol inyectado a ratas; así surgió el término de "agente antiestrógeno". Con esta base se desarrollaron el

citrato de clomifeno y el tamoxifeno para utilizarlos como fármacos anticonceptivos para substituir a la forma en uso que era una combinación estrógeno-progestacional; sin embargo resultaron un fracaso. Como serendipia Greenblatt en 1962, descubrió que el clomifeno poseía una acción contraria a la buscada, es decir estimulaba la ovulación. Estudios posteriores revelaron que el clomifeno antagonizaba el efecto inhibitorio fisiológico de los estrógenos endógenos en la hipófisis liberaba la secreción de gonadotropinas y en consecuencia desencadenaba la ovulación; desde entonces, el clomifeno se mantiene como la medicación ideal para inducir la ovulación y resolver problemas de esterilidad.<sup>3</sup> Por otra parte el tamoxifeno resultó un pobre estimulante de la ovulación y con la intención de aprovechar su efecto antiestrogénico se propuso para el tratamiento de algunos cánceres hormono dependientes como el de mama y el de endometrio.<sup>4</sup>

El tamoxifeno se ha utilizado por varios años como un auxiliar en la prevención de metástasis de cáncer mamario por su efecto antiestrogénico específico sobre la mama, pero recientemente se descubrió que paradójicamente tenía una acción de tipo estrogénica sobre el hueso, evitando la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. De esta manera se desarrollaron los compuesto "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 receptor modulators*". Un inconveniente del tamoxifeno es su efecto estrogénico sobre el endometrio y tiene el riesgo de producir hiperplasia; así que recientemente se sintetizó otro SERM, el raloxifeno, desprovisto de acción sobre mama y endometrio, pero sí con la propiedad protectora sobre el hueso y el endotelio vascular. El raloxifeno también es capaz de reducir la hipercolesterolemia, cuando acompaña a la postmenopausia, así como de elevar simultáneamente los niveles de las lipoproteínas de alta densidad y disminuir la concentración de las de baja densidad.

### Terapia de reemplazo hormonal con SERM

No obstante el beneficio de la terapia de reemplazo hormonal algunas mujeres se niegan a aceptarla

por el temor de desarrollar un cáncer mamario, aunque se sabe que este tipo de cáncer puede aparecer en cualquier persona que reciba o no estrógenos. 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 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. En el caso de una persona que ya ha tenido cáncer mamario, la única opción actual es el raloxifeno para evitar los problemas cardiovasculares, las alteraciones en las lipoproteínas y la osteoporosis; se debe tener en cuenta que el tratamiento de la neoplasia mamaria además de la cirugía se complementa con quimioterapia y ésta generalmente produce una castración farmacológica.<sup>5,6</sup> Seguramente surgirán nuevos SERMs con acción biológica sobre cerebro, piel y mucosas para poder ofrecer una terapia completa a la mujer menopaúsica para llenar el objetivo de una mejor calidad de vida.

### Prevención del cáncer de mama con SERM

Un estudio ha mostrado que el tamoxifeno reduce en cerca de 50% la recurrencia de cáncer mamario y que usado en forma profiláctica puede prevenir este cáncer en mujeres consideradas de alto riesgo por tener familiares directos con esta enfermedad. Ahora se ha iniciado otro estudio 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 mujeres con gran susceptibilidad y riesgo genéticos; al estudio se le ha denominado con la siglas "STAR", del inglés.. *study of tamoxifen and raloxifen*, que incluye cerca de 2000 personas y tendrá una duración entre 5 y 10 años. Los resultados que se obtengan podrán determinar una conducta óptima para la prevención y manejo de 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 que ya había sido tratada por cáncer mamario. Ahora parece que se cuenta con los medios para evitar el deterioro cardiovascular, metabólico y óseo propio de la postmenopausia acentuada por la destrucción ovárica provocada por la quimioterapia.<sup>7</sup> Pronto se conocerán los resultados clínicos con el uso de nuevos agentes antagónicos de estrógenos como son el faslodex 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 lo que hace a través de hormonas sino sobre los receptores retinoides que controlan crecimiento celular.

### Conclusión

En suma, el avance en el conocimiento del mecanismo de acción molecular de las hormonas en general y los estrógenos en particular, aunado con el desarrollo tecnológico en la farmacología para así obtener productos con acciones selectivas y precisas, ofrecen 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 ahora es posible que una mujer con cáncer mamario pueda recibir terapia de reemplazo para que se proporcione una mejor calidad de vida. Los efectos indeseables que antes se asociaban con ciertos compuestos estrogénicos, ahora se pueden evitar ya que existen fármacos que no son expresamente estrógenos. Todos estos avances pueden resolver el problema de falta de adherencia al reemplazo y así asegurar los beneficios de la sustitución hormonal de la menopausia.<sup>8</sup>

### Referencias

1. **Lieberman S.** Are the differences between estradiol and other estrogens, naturally occurring or synthetic, merely semantical? *J Clin Endocrinol Metab* (1996) 81: 850-851.

2. **Wise PM, Krajnak KM, Kashon ML.** Menopause: The aging of multiple pacemakers. *Science* (1996) 273: 67-70.
3. **Greenblatt RB, Roy S, Mahesh VB, Barfield WE, Jungck EC.** Induction of ovulation. *Amer J Obstet Gynec* (1962) 84: 900-904.
4. **Jordan VC, Murphy CS.** Endocrine Pharmacology of antiestrogens as antitumor agents. *Endocrine Rev* (1990) 11:578-610.
5. **Black U, Sato M, Rowley ER, Magee DE, Bekele A, Williams DC, Cullinan DJ. Bendele R, Kauffman RF**
6. **Bensch WR Frolik CA, Termine JD, Bryant HU.** Raloxifene prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest* (1994) 93: 63-69.
6. **Fuleihan GEH.** Tissue specific estrogens. The promise for the future. *New Eng J Med* (1997) 337:1686-87.
7. **Zárate A, MacGregor C.** Menopausia y Cerebro, Editorial Trillas, México (1997).
8. **Zárate A, Tene C.** La expresión biológica de las hormonas es versátil: un ejemplo de aplicación terapéutica. *Ciencia*(1999)50;1:17-22.