

Simposio Climaterio

Terapias Actuales y Futuras

ESTROGENOS, SERMs Y TSEC

DR. SEBASTIAN MIRKIN

Los estrógenos son compuestos que poseen estructuras diversas pero que, a la vez, comparten la capacidad de unirse a los receptores de estrógeno, activarlos y de esa forma iniciar el proceso de transcripción. Estructuralmente los estrógenos se dividen en diferentes categorías: los estrógenos esteroideos (ej: estrona, 17β-estradiol y estriol), los estrógenos no esteroideos (ej: diethylstilbestrol) y los fitoestrógenos que están representados por un gran número de compuestos con diferente estructura química.

Los SERMs son moléculas que poseen actividad estrogénica agonista y antagonista. Bazedoxifeno (BZA) es un SERM de tercera generación. Modelos “*in-vitro*” han demostrado que BZA tiene un efecto antiproliferativo en células mamarias de cultivo. Bazedoxifeno inhibe el efecto proliferativo inducido por el 17β-estradiol en células MCF-7. Utilizando Tomografía Cuantitativa Periferica Computarizada (pQTC) en roedores, se demostró que BZA incrementa la DMO. El efecto de los diferentes esteroides en el peso uterino de ratas inmaduras es un excelente predictor de su efecto a nivel endometrial en humanos. Bazedoxifeno no incrementa el peso uterino en este modelo mientras que lasofoxifeno y raloxifeno incrementaron el peso uterino de ratas inmaduras.

Estudios de fase 3 han demostrado que en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas osteoporóticas, BZA aumenta la DMO y reduce la incidencia de nuevas fracturas. Bazedoxifeno no estimula el endometrio y la incidencia de eventos cardiovasculares es similar a la del placebo.

Los SERMs pueden ser combinados con estrógenos para dar lugar a la formación de TSECs. Cada TSECs posee diversos efectos en diferentes tejidos. Estudios de microarray demostraron el perfil genómico de varios TSECs en el tejido mamario y endometrial.

Bazedoxifeno combinado con estrógenos conjugados (BZA/CE) está siendo investigado en estudios de fase 3. Resultados preliminares indican que BZA/CE es efectivo para el tratamiento de los síntomas vasomotores y vulvo-vaginales asociados con la menopausia. BZA/CE demostró aumentar la DMO. BZA/CE podría resultar en una nueva alternativa para el tratamiento de la menopausia con una baja tasa de sangrados irregulares y adecuada protección endometrial.

Referencias:

1. **Mirkin S et al.** Effect of 17 beta-estradiol, progesterone, synthetic progestins, tibolone, and tibolone metabolites on vascular endothelial growth factor mRNA in breast cancer cells. *Fertil Steril.* 2005;84:485-91
2. **Mirkin S.** Bazedoxifene a Novel and New SERM. The Latin America Federation of Societies of Climacteric and Menopause (FLASCYM) Meeting. 19th October 2007, Quito, Ecuador.
3. **Mirkin S.** Tissue Selective Estrogen Complexes (TSEC) Symposium. The Latin America Federation of Societies of Climacteric and Menopause (FLASCYM) Meeting. 18th October 2007, Quito, Ecuador.
4. **Komm BS et al.** Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology.* 2005;146:3999-4008

ANDROGENOS EN LA POST MENOPAUSIA

DRA. MABEL MARTINO

Del tratamiento con Andrógenos (A) en nuestro país hay poca experiencia debido a la escasa existencia de productos con esta acción. Las indicaciones son puntuales y su acción en el organismo femenino es sumamente importante. El Síndrome de Insuficiencia Androgénica (SIA) produce cambios deletéreos en la salud y calidad de vida de las mujeres. Históricamente se relacionó la Testosterona (T) con el hombre y los Estrógenos (E) con la mujer, pero los niveles de A son necesarios en el sexo femenino para mejorar la función sexual, cognitiva, psicológica, así como mantener una buena masa ósea y muscular. Son los principales esteroides circulantes tanto en el hombre como en la mujer, en ésta la concentración plasmática de A es varias veces mayor que la de E, aún durante la vida reproductiva. Los A son los precursores de los E, ellos se clasifican en potentes: T y Dihidrotestosterona y en A débiles como Androstenediona, DHEA y su sulfato. En los adultos, los niveles circulantes de DHEA-S son más altos que la de cualquier otro esteroide, excepto el colesterol, que es el precursor de la biosíntesis esteroidea. En efecto, los niveles plasmáticos de DHEA-S en hombres y mujeres son 100-500 veces mayores que los de T y 1.000-10.000 veces más que los niveles plasmáticos de E₂, lo que provee un importante reservorio de sustrato para la conversión a A y/o E en los tejidos periféricos blancos, los cuáles naturalmente poseen el sistema enzimático necesario para la transformación de DHEA (pro-hormona) en esteroides sexuales activos. A esta formación de esteroides locales se la denomina "intracrina", sólo en el hombre y primates superiores existe esta tercera fuente; además de las "clásicas" en la biosíntesis de esteroides sexuales: las gónadas y las glándulas suprarrenales (SR). Algunos de los tejidos que presentan esta característica de formación local de esteroides sexuales desde DHEA son: SNC, hueso, músculo, vasos sanguíneos, glándula mamaria, órganos genitales, tejido graso, unidad pilo-sebácea.

Como consecuencia la declinación de los A con la edad resulta de: falla ovárica, disminución en la secreción SR, disminución de síntesis periférica.

Los A endógenos ejercen su acción biológica por 3 mecanismos: **1º directo** a través de su propio receptor (RA), **2º indirecto**, vía receptor E a partir de su aromatización a E y **3º intracrino**.

La terapia con A fue evaluada sobre diferentes tejidos y funciones biológicas con evidencias concluyentes sobre bienestar y humor (SNC), sexualidad y masa ósea; evidencias intermedias sobre enfermedades autoinmunes y evidencias controvertidas sobre efecto cardiovascular, mama, diabetes y obesidad.

Acciones sobre SNC: vía indirecta por su transformación en E (aromatasa cerebral), los A presentan acción neurotrófica. La DHEA o sus metabolitos activos modulan el control neuroendócrino de la secreción hipofisaria de -endorfinas mejorando los síntomas en la esfera psico-afectiva y el bienestar psico-físico. Los A, vía directa ó indirecta incrementan el flujo cerebral.

Sexualidad: la T es necesaria para el normal desempeño sexual tanto en el hombre como en la mujer; sobre motivación, deseo y sensación sexual. Múltiples estudios confirman que cuando los E no mejoran la función sexual, principalmente la libido, sí se logra con el agregado de A. Fueron identificados RA en el área pre-óptica del hipotálamo, que presumiblemente está involucrada en la iniciación de la actividad sexual y el

modulador de la conducta sexual. El Desorden del Deseo Sexual Hipoactivo es multifactorial, una de las etiologías es la deficiencia de A; estaría indicada la terapia con A cuando se descartan otras etiologías (psicológica, conflictos de pareja, psicofármacos con efecto sobre el deseo sexual, stress, etc)

Masa ósea: Las enzimas necesarias para la conversión de A ováricos y SR en E y dihidro T se hallan en los tejidos óseos haciendo evidente el rol de los A en el metabolismo óseo. Tienen efecto anabólico actuando por sus RA, cuya concentración es regulada por expresión genética, sobre Osteoblastos con mecanismos de proliferación vía FGF_1 , IGF_1 , TGF_β y aumentando la captación de calcio incrementando la fuerza ósea. Por conversión en E, vía citocromo P_{450} , se unen a RE en Osteoclastos, como antirresortivos.

El **SIA**, definido en el año 2001 en el Concenso de Princeton, por “signos y síntomas” clínicos, no es consecuencia específica de la menopausia natural porque ésta no determina una caída brusca de A; ocurre secundariamente a la disminución en la síntesis de estos esteroides por la glándula SR y el ovario, vinculados a la edad. El diagnóstico debe realizarse en mujeres estrogenizadas, porque el E está fuertemente ligado al humor, bienestar general y función sexual. No hay preparados A que hallan sido aprobados en nuestro medio por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT), para el tratamiento de los síntomas asociados al SIA. Sin embargo, la terapia A ha sido prescrita utilizando preparados existentes autorizados para otras indicaciones, o suplementos dietarios de venta libre o formulaciones magistrales ó preparados simil DHEA (prasterona) unida a E, la que debe asociarse a un progestágeno en aquellas pacientes con útero. Nuestra mayor experiencia la obtuvimos en terapia con Tibolona, cuya débil acción androgénica en la mujer postmenopáusica demostró mejorar humor y ánimo (\uparrow valores de β endorfinas), efecto beneficioso en bienestar sexual (\uparrow flujo vaginal), mejora deseo, frecuencia, exitabilidad y fantasías sexuales. Como \downarrow niveles de SHBG \uparrow T libre y S-DHEA.

La terapia A debe ser administrada en las dosis más bajas y por el período más corto que resulte efectiva para lograr los objetivos del tratamiento y minimizar los efectos colaterales de los A..