

SECCIÓN IV:

CAPÍTULO 26:

-FARMACOLOGÍA DE LAS HORMONAS SEXUALES FEMENINAS. ESTRÓGENOS. ANTIESTRÓGENOS. PROGESTERONA. PROGESTÁGENOS. ANTIPROGESTÁGENOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES.

Malgor-Valsecia

INTRODUCCIÓN

El ovario produce en lo referente a su función endócrina, estrógenos y progesterona, en forma cíclica y controlada. En Farmacología y Terapéutica, se utilizan estas mismas hormonas naturales, sus modificaciones semisintéticas o agentes estrógenos o progestacionales directamente sintéticos, algunos de ellos, de origen no esteroide. Actualmente se agregaron antagonistas competitivos de los estrógenos y la progesterona, que tienen especiales indicaciones terapéuticas. La utilización clínica de las hormonas naturales y sus derivados, está básicamente orientada hacia la terapia sustitutiva, en distintas insuficiencias endócrinas de la etapa fértil de la vida de la mujer, o en la menopausia. También las hormonas sexuales pueden tener indicación para el tratamiento de ciertos tipos de neoplasias, como el cáncer de mama metastásico postmenopáusico, el carcinoma de próstata, la endometriosis, el cáncer de endometrio, la supresión de la lactancia, y la terapia anti-conceptiva.

ESTRÓGENOS

I-Química: Los estrógenos son derivados químicos del ciclo-pentanoperhidrofenantreno, esteroides formados por tres anillos ciclohexanos (A,B,C), y un anillo de ciclo pentano (D). Tienen 18 átomos de C. De los estrógenos naturales, el más potente es el 17 beta-estradiol, que es a su vez el principal producto de la secreción endócrina del ovario. El estradiol tiene 3 dobles ligaduras en el anillo A, un OH en C3, y otro OH en C 17, en posición beta.

La **estrona**, es un producto de oxidación del estradiol, incorporando una función cetona en C 17. El **estriol**, es una conse-

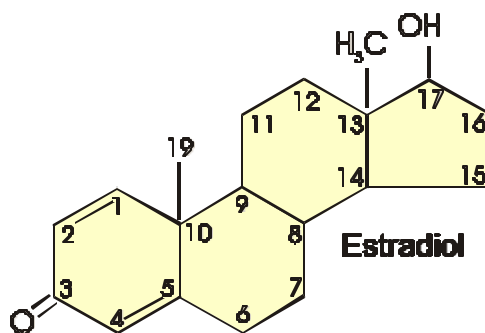
cuencia de la hidratación del estradiol, ya que posee un OH adicional en C 16. Estos 3 agentes son hormonas naturales.

Estrona= O (C17)

Estriol= OH (C16)

Etinilestradiol= C=CH (C17)

Mestranol= -C= CH (C17) -O-CH₃ (C3)



El anillo fenólico A, aromático con un OH en C3, es la estructura fundamental ya que es el lugar de fijación específica de alta afinidad por los receptores estrogénicos.

El estradiol es sintetizado por las células de la granulosa ovárica a partir de la androstenediona y la testosterona, precursores ováricos del estradiol. La reacción es catalizada por un complejo de monooxigenasas (aromatasa) que emplea NADPH y O₂ como co-sustratos. También es esencial una flavoproteína y la NADPH-citocromo P450 reductasa. La actividad de la aromatasa es inducida por las gonadotropinas que también inducen la síntesis de otras enzimas que intervienen en el proceso biosintético. En el hígado se realiza una interconversión estradiol-estrona-estriol y los 3 estrógenos se excretan por orina conjugados con ácido glucurónico y sulfato.

Existen numerosos agentes que son derivados esteroideos semisintéticos o sintéticos, que poseen acción estrogénica, alguno de los cuales son importantes agentes en terapéutica. El etinilestradiol por ejemplo, de gran potencia estrogénica (solo 20 microgramos es una dosis terapéutica suficiente en terapia sustitutiva, en la menopausia), posee un grupo etinilo en el C17, que impide su inactivación por el hígado. El mestranol es el éster metílico del etinilestradiol, con el agregado de un grupo CH₃ en C3, de potencia algo menor. El quinestrol, es también un derivado estrogénico de gran potencia, siendo éste el éster ciclopentílico del etinilestradiol.

Existen también otros derivados sintéticos de acción estrogénica que no son esteroideos, como los derivados del estilbenu. Estos compuestos, por la disposición espacial de la molécula, adquieren cierta similitud química, con los esteroideos, capaz de activar los receptores estrogénicos potentes, como el dietilstilbestrol, de gran utilización en terapéutica. El dienestrol, el hexestrol, y el clorotrianiseno, son también agentes sintéticos no esteroideos de acción estrogénica, relacionado con el dietilstilbestrol. El clorotrianiseno, se bio transforma en el organismo adquiriendo acciones progestacionales. Se administran por vía oral.

II-Mecanismo de acción: La especificidad de la acción estrogénica, depende de la presencia de receptores intracelulares. Se ha demostrado la existencia de estos receptores citosólicos para estrógenos en células del útero, vagina, glándulas mamarias, trompas, hipotálamo, hipófisis, suprarrenales, testículo, riñón, y otros órganos y sistemas. Dada su liposolubilidad, los estrógenos atraviesan fácilmente la membrana celular, y se ligan al receptor citosólico, formando el complejo esteroide-receptor. El cambio conformacional, permite o facilita el ingreso del complejo, al compartimiento nuclear. Una vez en el núcleo, el estrógeno, se une a la cromatina nuclear, gracias a la presencia en esta estructura nuclear de un sitio "aceptor", que reconoce el complejo esteroide-receptor, uniéndolos con gran afinidad. Es una proteína fijadora de DNA homóloga, con receptores para hormonas esteroideas y ti-

roideas. La presencia de este complejo en el núcleo, estimula así la actividad de RNA polimerasas entre otras, con la consiguiente transcripción del DNA. Los RNAm producidos, pasan al citoplasma, donde su traducción origina la síntesis de proteínas estructurales, enzimáticas, o de secreción, que caracterizan al tejido en cuestión, y que en definitiva representan el efecto fisiofarmacológico. Estudios muy recientes con anticuerpos monoclonales, todavía en fase de discusión o ratificación, sugieren que la localización de los receptores de las hormonas esteroideas, podría ser exclusivamente nuclear. Los sitios de unión o "receptores" detectados en el citoplasma, en realidad, se liberarían del núcleo, previa ruptura mecánica de las estructuras subcelulares durante los procesos de homogenización que se utilizan habitualmente en estas investigaciones, pudiéndose originar de esta manera, falsas interpretaciones.

Regulación de receptores femeninos:

Los estrógenos y la progesterona ejercen una influencia moduladora sobre la concentración de sus propios receptores.

El estradiol, principalmente durante la fase folicular del ciclo, induce la síntesis y el desarrollo de los receptores para estrógenos y progesterona, aumentando su concentración.

La progesterona por el contrario, ejerce un efecto negativo, inhibitorio, sobre el número de sus propios receptores para estrógenos en el endometrio. Además la progesterona incrementa la actividad de la enzima 17-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa que metaboliza la conversión estradiol-estrone generando un efecto de tipo antiestrogénico.

Estos efectos sobre el número y la concentración de receptores femeninos, pueden reproducirse farmacológicamente. Los cambios en el número de receptores por la administración de estrógenos o progestágenos ocurren en horas y sus efectos máximos se desarrollan en 3-4 días. La regulación de los receptores estrogénicos y progestacionales, puede tener implicancias terapéuticas como por ejemplo, para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (ver más adelante).

III-CLASIFICACIÓN DE ESTRÓGENOS Y ANTIESTRÓGENOS

A: ESTRÓGENOS:

Estrógenos naturales:

- Estradiol- 17- beta- estradiol
- Benzoato (Progynon B)
- Valerato (Progynon Depot).
- Cipionato o ciclopentilpropanato (Estradep).
- Enantato (en combinaciones Perlutal).
- Diundicelinato (Etróterón)
- Hemisuccinato (Eutocol)

Estrona Estrógenos conjugados (Premarin).

- Estriol (Orgestriol)
- Succinato (Stytanon)

Estrógenos semisintéticos y sintéticos
Esteroides (Derivados del estradiol)
Etinilestradiol
Mestranol
Quinestrol (Qui- Lea).

No esteroides (Derivados del estilbena)
Dietilstilbestrol
Dienestrol (Dienoestrol)
Clorotrianisena (Hormonisena)
Hexestrol
Benzestrol
Dietildioxistilbestrol (Fosfotilben).

B- ANTIESTRÓGENOS

Clomifeno (Genozym)
Tamoxifen (Tamoxifen Gador, Nolvadex).
Danazol (Ladogal).

Las distintas formas y presentaciones farmacéuticas de los estrógenos naturales, surgen de la esterificación del OH fenólico en C3, dando origen a distintas sales. Estas modificaciones se llevan a cabo para provocar cambios farmacocinéticos principalmente dirigidos a la duración de la acción estrogénica. El derivado de acción más prolongada es el cipionato o ciclopentilpropanato, luego el valerato, y luego el benzoato. El succinato de estradiol es hidrosoluble, y como sal sódica, raramente, puede usarse por vía intravenosa.

IV- **Acciones farmacológicas:** Muchas de las acciones fisiológicas de los estrógenos se desarrollan intensamente cuando se los administra con fines . A veces es-

tos son los efectos buscados en la terapia estrogénica pero también pueden constituir, ocasionalmente efectos colaterales indeseables.

a- Acciones sobre los órganos sexuales primarios y secundarios:

Mucosa vaginal: La mucosa vaginal es un epitelio poliestratificado cuyo desarrollo y maduración cíclica son dependientes de los estrógenos. En este epitelio se distinguen: células profundas, teñidas con un color azulado con el colorante de Shorr, poseen un núcleo grande y fácilmente distinguible. Células intermedias, con un núcleo más pequeño y células superficiales, todas basófilas, azuladas como las anteriores pero que ya tienen un núcleo en picnosis o en desaparición. A medida que maduran estimuladas por la acción estrogénica, se estratifican hacia la luz vaginal. Una última capa de células vaginales, la más superficial ha perdido totalmente el núcleo celular y por eso son llamadas células cornificadas. Descaman hacia la luz vaginal y se vuelven acidófilas coloreándose con un color rosado tenue. La acción de los estrógenos sobre el epitelio vaginal puede estudiarse mediante la realización de extendidos vaginales (colpocitología), tomando una muestra de mucosa vaginal o mediante el urocitograma observando las células vaginales en el sedimento urinario. Si se realiza un estudio seriado desde el día inicial del ciclo sexual, se puede observar la transformación progresiva del epitelio con un aumento muy marcado de las células cornificadas acidófilas (80-90%) el día 14 del ciclo, día de la ovulación y de máxima secreción de estrógenos. Estas hormonas también estimulan la secreción de glándulas vaginales manteniendo así el trofismo de este órgano sexual primario. En la menopausia la marcada disminución de la secreción estrogénica puede ocasionar un cuadro conocido como vaginitis senil o atrófica, o la leucorrea que cursan con dolor, prurito, a veces intolerable, infecciones por rascado, y molestias agregadas. En estos casos la administración controlada de estrógenos tiende a corregir la vaginitis aunque son más efectivos en la profilaxis o prevención de los mismos que en la curación.

Cuello uterino: La secreción mucosa del cuello uterino, moco o mucus cervical, es también estrógeno dependiente. Por acción de los estrógenos, el moco cervical adquiere características físico-químicas especiales, se vuelve filante y una vez extendido en un portaobjeto, cristaliza en forma de "hojas de helecho", típicas de una correcta secreción de estrógenos. Esta forma de cristalización ocurre en casos de una secreción endócrina normal por el alto contenido en el mucus cervical de cloruro de sodio retenido, por los efectos hidroelectrolíticos metabólicos de los estrógenos (ver más adelante). Los estrógenos tienen seguramente otras muy importantes acciones sobre la constitución y características del moco cervical, que son necesarias para el normal tránsito de los espermatozoides, a través del cuello uterino. Una secreción estrogénica normal, seguramente da origen a un moco útil para un correcto tránsito de los espermatozoides a través del cuello. Un moco cervical "hostil", crea condiciones adversas al pasaje de los espermatozoides, siendo ésta una de las causas importantes de la esterilidad femenina, es decir incompatibilidad del moco cervical para los espermatozoides. Los estrógenos administrados controladamente, pueden ser útiles en la mejoría de las características del moco cervical.

Endometrio: Los estrógenos producen en el endometrio la llamada fase de proliferación. Mediante esta acción la capa funcional del endometrio prolifera. Se vasculariza, aumenta de espesor y las glándulas se hipertrofian, aumentan de tamaño. Las acciones de los estrógenos sobre el endometrio, se estudian habitualmente por biopsia. El uso de estrógenos en mujeres postmenopáusicas, por este efecto, se relaciona con una mayor incidencia de cáncer de endometrio.

Miometrio: Los estrógenos ejercen una acción trófica sobre el miometrio, aumentan la motilidad y contractilidad espontánea e incrementan la sensibilidad del músculo a la ocitocina en el útero gestante.

Trompas: Los estrógenos también desarrollan un efecto trófico sobre las trompas de Falopio. Incrementan el revestimiento mucoso, y la actividad de las células ciliada, necesaria para el transplante del óvulo

fecundado. También aumentan la motilidad y la secreción de las glándulas mucosas de las trompas.

Glándulas mamarias: Los estrógenos producen un estímulo trófico y de proliferación sobre los conductos mamarios, el estroma, la vascularización y los tejidos grasos de las mamas. No actúan sobre los acinos mamarios que están bajo control progestacional.

Caracteres sexuales secundarios: Los estrógenos determinan desde la pubertad, todos los caracteres típicamente femeninos: la configuración pilosa, la conformación corporal, moldeando los contornos por distribución de la grasa, las características de la cintura escapular y pelviana, el tamaño de la laringe y cuerdas vocales, y el comportamiento psicológico. Los estrógenos también incrementan selectivamente la actividad de los melanocitos, por ello el aumento de la pigmentación de los pezones, aréolas, y la hiperpigmentación de zonas del periné, durante el embarazo.

Rol de los andrógenos del ovario: La androstenediona y la testosterona, precursores de los estrógenos en la esteroidogénesis ovárica, son también secretadas en condiciones normales en cantidades de 0.5 mg/día, para la androstenediona, y 1.5 mg. para la testosterona. Su producción es estimulada por la gonadotropina luteinizante (LH). Las funciones de los andrógenos, no están bien definidas en la mujer, aunque evidencias sugieren que actúan cooperativamente con los estrógenos en sus efectos tróficos, metabólicos, y sobre el crecimiento óseo y corporal. El acné juvenil en la mujer (crecimiento patológico de las glándulas sebáceas con abundante secreción grasa y asiento frecuente de infecciones), parece relacionarse directamente con la producción de los andrógenos del ovario, dada la acción beneficiosa de antiandrógenos, como la ciproterona, o los estrógenos; o progesterona en la terapéutica de este padecimiento dermatológico.

b-Acciones de los estrógenos sobre la hipófisis: Los estrógenos definitivamente desencadenan las siguientes acciones sobre las secreciones hormonales de la adenohipófisis:

1- Inhiben la secreción de FSH (hormona folículo estimulante), por una acción de retroalimentación negativa, disminuyendo previamente a GnRH (factor de liberación de gonadotropinas hipotalámico). La FSH produce un estímulo trófico sobre el folículo ovárico. Desde el comienzo del ciclo, por esta acción, la secreción de estrógenos aumenta progresivamente lo que determina a su vez una disminución de la liberación de GnRH y la supresión final de la secreción de FSH, por retroalimentación negativa.

2- Estimulan fisiológicamente, por retroalimentación positiva, la liberación de gonadotropina LH (hormona luteinizante), que a su vez es la responsable de la ovulación en la mitad del ciclo sexual femenino. Sin embargo con dosis altas, farmacológicas, los estrógenos producen una inhibición de la secreción de todas las gonadotropinas.

3- Los estrógenos administrados en la lactancia, inhiben la secreción láctea porque con dosis farmacológicas, inhiben a su vez la secreción de la prolactina hipofisiaria.

El folículo madurante, principalmente en las células de la granulosa de los folículos de Graaf, produce también un péptido de PM 20.000, que ha sido denominado **inhibina** y que además parece ser producido por las células de Sertoli del testículo y por la placenta, en la mujer, este péptido inhibe la secreción de FSH, y en menor proporción de LH, por lo que se postula que podría desarrollar una acción reguladora adicional, cooperativa con los estrógenos en la liberación de las gonadotropinas hipofisiarias.

c-Relación estrógenos y cáncer:

En varias especies animales la administración crónica de estrógenos induce la aparición de diversos carcinomas en varios órganos. Por ello se ha estudiado muy cuidadosamente la relación entre estrógenos y cáncer en la mujer y en el hombre. El estado actual de este problema médico-farmacológico es el siguiente:

1- Cáncer de mama y de cuello uterino: No está demostrada la existencia de una asociación entre el uso de estrógenos y el aumento de la incidencia del cáncer de mama. Lo mismo puede decirse al cáncer de cuello uterino. Es decir que no

se ha demostrado fehacientemente un incremento de la incidencia de los mencionados carcinomas, como consecuencia de la administración crónica de los estrógenos y de anticonceptivos combinados (estrógenos y progestágenos) en mujeres normales premenopáusicas.

2- Cáncer de endometrio y ovario: En la premenopausia, el uso crónico de anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos y progestágenos combinados, ejerce un efecto protector contra el desarrollo de cáncer de endometrio y de ovario. El riesgo relacionado de padecer Ca de ovario o endometrio se reduce con el uso de los mencionados anticonceptivos y persiste por años. Por el contrario, se ha demostrado el incremento de la incidencia del cáncer de endometrio de 10-15 veces, en mujeres postmenopáusicas que reciben tratamiento estrogénico. El riesgo se relaciona con la dosis de los estrógenos y la duración del tratamiento en forma directamente proporcional. El aumento de la incidencia del cáncer endometrial disminuye si se administran dosis pequeñas de estrógenos o si se administran conjuntamente con progestágenos. Últimamente se ha sugerido un esquema con pequeñas dosis continuas de estrógenos y dosis intermitentes de progestágenos, para disminuir el riesgo del aumento de incidencia de Ca de endometrio en la menopausia. El riesgo incrementado disminuye ante la supresión del tratamiento estrogénico. La relación mencionada parece no observarse en mujeres premenopáusicas.

3- También se ha demostrado un incremento en la aparición de **hepatomas benignos** en mujeres que reciben anticonceptivos hormonales en forma crónica. El aumento de la incidencia de estos hepatomas se relaciona con la acción estrogénica.

4- También se ha demostrado un claro incremento de la incidencia del **adenocarcinoma de vagina**, de células claras y adenocarcinoma de cuello uterino en mujeres de 20-25 años, cuyas madres habían recibido tratamiento estrogénico, sobre todo el dietilstilbestrol, durante el primer trimestre de embarazo (exposición "in útero"). También en la misma situación se ha observado un aumento de adenosis vaginal no maligna en la descendencia femenina. La exposición "in útero" a los estrógenos

por parte de la descendencia masculina resulta en una mayor frecuencia de malformaciones y anomalías congénitas de los órganos genitales. Por lo expuesto las mujeres embarazadas no deben recibir estrógenos, ni esteroides en general, durante el período de organogénesis, es decir en el primer trimestre del embarazo.

5- Acción antineoplásica de los estrógenos: Los estrógenos también poseen acciones antineoplásicas. Así, tienen indicación en el carcinoma de mama avanzado o metastásico postmenopáusico, cuando la terapéutica quirúrgica o radiante no resulta de utilidad. Los estrógenos sin embargo están formalmente contraindicados en el cáncer mamario premenopáusico o antes de 5 años de establecida la menopausia, ya que en estos casos los estrógenos pueden acelerar la evolución del proceso neoplásico. La ooforectomía, sería una indicación para establecer el control hormonal en cánceres premenopáusicos.

En el carcinoma mamario postmenopáusico recurrente o metastásico, los estrógenos pueden inducir una remisión en un considerable porcentaje de pacientes. El avance actual de la endocrinología molecular, ha permitido el desarrollo de métodos para la selección correcta de los pacientes que pueden beneficiarse con la terapéutica estrogénica. En tal sentido, los tumores que responden a los estrógenos, son aquellos cuyas células demuestran la existencia de receptores para estrógenos y progesterona. Los receptores, pueden detectarse con técnicas de "binding", o unión de ligandos marcados radioactivamente. Alrededor del 50-60% de los carcinomas de mama, tienen receptores para estrógenos por lo que pueden obtenerse respuestas favorables de remisión en ese porcentaje, o aún en un 70% de las pacientes como consecuencia de la terapéutica estrogénica.

Los estrógenos, pueden también estar indicados en el tratamiento del cáncer de próstata andrógeno-dependiente, inoperable. En este caso se objetivan remisiones del tumor primario y de las metástasis y mejoría clínica en un significativo porcentaje.

Para la administración como antineoplásico, el estrógeno más utilizado, es el dietilstilbestrol. 5mg./3 veces por día.

d- Acciones metabólicas y sobre la coagulación sanguínea:

Los estrógenos pueden desarrollar las siguientes acciones metabólicas:

1- Retención de agua y sal, efecto mineralocorticoide: Este es un efecto característico de los estrógenos. En el mismo sentido pueden también actuar los andrógenos del ovario. El efecto mineralocorticoide es el responsable de la cristalización en hojas de helecho del mucus cervical. En caso de administración estrogénica crónica, la retención hidrosalina puede provocar la aparición de edema, que si bien responde a los diuréticos determina con frecuencia la supresión del tratamiento.

El mismo efecto puede también complicar una hipertensión arterial, o una insuficiencia cardíaca que puede padecer la paciente.

2- Metabolismo proteico y cálcico: Los estrógenos (y los andrógenos), poseen una importante acción anabólica que determina un balance positivo de nitrógeno y calcio. Esta acción es útil para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, que con frecuencia afecta a la columna vertebral y huesos largos, como por ejemplo fémur y cuello de fémur. Los estrógenos estimulan también la proliferación de la matriz ósea de los osteoblastos, la calcificación del hueso y la síntesis proteica.

3- Metabolismo lipídico: Los estrógenos tienen efectos sobre los lípidos sanguíneos. Disminuyen el colesterol sanguíneo, sobre todo el ligado a proteínas de baja densidad (LDL), e incrementan el colesterol ligado a proteínas de alta densidad (HDL). Por eso los estrógenos son capaces de inhibir los procesos de arteriosclerosis. La progesterona por otra parte posee efectos opuestos a los estrógenos, en lo que hace a lípidos sanguíneos, lo que debe tenerse en cuenta en la terapéutica anti conceptiva oral.

4- Coagulabilidad sanguínea: Los estrógenos incrementan la incidencia de

tromboembolismo en su uso crónico. Ello ocurre por un aumento de la coagulabilidad sanguínea, posiblemente relacionada con un incremento en la producción de algunos factores de la coagulación. El aumento de tromboembolismo y la aparición de tromboflebitis y flebotrombosis, constituye el principal efecto adverso de los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos en su constitución.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ESTRÓGENOS

A. SOBRE ÓRGANOS SEXUALES PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Mucosa vaginal
Cuello uterino
Endometrio
Miometro
Trompas
Glándulas mamarias
Caracteres sexuales secundarios
Rol de los andrógenos del ovario

B. ACCIONES SOBRE HIPÓFISIS E HIPOTÁLAMO

-Inhibición de la secreción de FSH y GRH.
-Estimulación de la liberación de LH (dosis fisiológicas)
-Inhibición de la liberación de prolactina (en lactancia).
-Rol de la inhibina

C. ACCIONES METABÓLICAS

Retención de agua y sodio
Metabolismo proteico y cálcico (acción anabólica).
Metabolismo lipídico
Coagulabilidad sanguínea.

D. RELACIÓN ESTRÓGENOS Y CÁNCER

Cáncer de endometrio
Hepatomas benignos
Exposición "in útero": Cáncer vaginal y de cuello uterino. Adenosis vaginal
Acción antineoplásica: En cáncer de mama postmenopáusico y cáncer de próstata.

V- FARMACOCINÉTICA

Absorción: Los estrógenos se absorben en forma irregular, cuando son administrados por vía oral, ya que sufren una importante inactivación por las bacterias del tracto gastrointestinal. Son eficaces por vía parenteral. Debido a que son insolubles

en agua, se los administra frecuentemente en soluciones oleosas. Los estrógenos sintéticos se absorben bien, por piel y mucosas. Ocasionalmente el dietilstilbestrol por absorción cutánea accidental, produjo ginecomastia y feminización en obreros de la industria farmacéutica.

Distribución: Los estrógenos circulan en plasma ligados a globulinas fijadoras de hormonas sexuales y albúminas.

Metabolización: Ocurre principalmente en hígado, por oxidación y conjugación con ácido glucurónico y sulfato. Existe una interconversión hepática de estradiol a estrona y estriol. Los estrógenos naturales sufren una significativa metabolización por el primer paso por el hígado, en cambio el etinilestradiol es activo oralmente, entre otras cosas, gracias a que la inactivación hepática es muy lenta. También los estrógenos derivados del estilbano se metabolizan lentamente.

Excreción: Los metabolitos conjugados, son poco liposolubles y son excretados por vía renal. Una parte se excreta también por bilis.

VI- EFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTRÓGENOS

1- Estado nauseoso: Constituye el efecto adverso más frecuente, sobre todo con dosis elevadas como las necesarias en la terapia antineoplásica. A veces se acompaña de vómitos intensos, diarrea y anorexia. Este efecto adverso, muy molesto, tiende sin embargo a desaparecer con el mantenimiento del tratamiento.

2- Pseudomenstruación: En mujeres postmenopáusicas. Luego de la administración de estrógenos en menopausia y ante la supresión, ocurre habitualmente un sangrado abundante, que se relaciona con la hiperplasia endometrial que se desarrolla. Puede adquirir trascendencia en algunos pacientes.

3- Hipersensibilidad mamaria: así como también tensión, y cierta ingurgitación, raramente dolorosa, puede observarse al comienzo del tratamiento. Puede también observarse incremento de la pigmentación en pezones y órganos genitales.

4- Incremento de fenómenos tromboembólicos: así como también flebitis y trastornos relacionados con aumento de la coagulabilidad.

5- Efectos sobre el metabolismo hidrosalino, retención de sodio y agua: con producción eventual de edemas, que pueden complicar una hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca.

6- Efectos carcinogénicos: han sido descritos con las acciones farmacológicas y deben ser permanentemente tenidos en cuenta.

VII- USOS TERAPÉUTICOS

1- Terapéutica estrogénica sustitutiva en la edad fértil: Hipogonadismos primarios y secundarios, agenesia o disgenesia ovárica. Hemorragia uterina funcional, ciclos anovulatorios, hiperplasia endometrial con sangrado abundante. Dismenorrea. En estos casos de terapia sustitutiva, es racional la administración de estrógenos en forma cíclica, juntamente con progestágenos.

2- Menopausia: la administración de estrógenos, puede ser muy útil para la supresión de los síntomas que son provocados por el déficit de estrógenos: por ejemplo síntomas vasomotores, llamaradas de calor, sudoración intensa, parestesia, ansiedad, palpitaciones, mialgias, artralgias, y otros. Si bien todos estos síntomas tienden a desaparecer con el tiempo, ocasionalmente pueden ser tratados con estrógenos. También son útiles los estrógenos para el tratamiento de la vaginitis menopáusica o senil y la craurosis vulvar. Incluso administrados localmente.

3- Osteoporosis: Este padecimiento se relaciona también con la menopausia. Consiste en una pérdida progresiva de la masa ósea ante la falta del efecto anabólico de los estrógenos. Luego de un tratamiento prolongado con estrógenos, el balance de calcio, se vuelve positivo, mejora la densidad ósea, y disminuye la incidencia de fractura de cuello de fémur, de graves consecuencias en la vejez. El tratamiento de la osteoporosis es más complejo que la simple administración de estrógenos, pudiendo utilizarse otros agentes, como fosfonatos, flúor, andrógenos, y calcio. También vitamina D, calcitonina. La

utilización racional de éstos fármacos, puede iniciarse incluso profilácticamente antes de la menopausia. La administración de estrógenos debe ser siempre cuidadosamente controlada, dada la posibilidad del desarrollo de los efectos carcinogénicos (carcinoma de endometrio).

4-Acné e hirsutismo: Ambos padecimientos se relacionan con la influencia moderada androgénica del ovario. La administración de estrógenos, por la acción antiandrogénica, tiende a solucionar estos padecimientos. Los antiandrógenos pueden ser de utilización en ambas patologías. Para el acné, es de mayor indicación el uso de isotretinoína y antibióticos.

5- Supresión de la lactancia: En el postparto, aunque actualmente su utilización clínica ha disminuído marcadamente ante la aparición de otros agentes de mejor acción terapéutica, como la bromocriptina.

6- Terapéutica antineoplásica: Como ya fue explicado, los estrógenos pueden ser importantes agentes paliativos en el tratamiento del carcinoma de mama recurrente, metastásico, postmenopáusico, y en el carcinoma de próstata.

ANTIESTRÓGENOS

Los antiestrógenos son agentes antagonistas competitivos de los estrógenos, a nivel del receptor citosólico. Estos son los verdaderos antiestrógenos, aunque también pueden considerarse agentes de acción antiestrogénica a otras drogas inhibidoras de la aromatasas y otros fármacos que tienen efectos opuestos a los estrógenos como los progestágenos y los andrógenos. Los antiandrógenos de utilización clínica son:

Clomifeno (Genozym)

Tamoxifen (Tamoxifen, Nolvadex).

Danazol (Ladogal).

Química: El clomifeno y el tamoxifen, son derivados sintéticos del estilbena.

Acciones farmacológicas: La acción fundamental es antiestrogénica y de supresión de la acción inhibitoria de la liberación de gonadotrofinas hipofisarias. Ante dicho efecto se incrementa muy marcadamente la secreción de gonadotrofina,

sobre todo FSH, que es capaz de inducir ovulación en un gran número de pacientes, y ante su uso continuado, hiperplasia e hipertrofia de los ovarios. La sobreutilización de antiestrógenos, puede inducir incluso quistes ováricos. El aumento de la secreción gonadotrófica, incrementa la gametogénesis y la esteroidogénesis en los ovarios, lo cual, habitualmente produce ovulación. En casos de infertilidad, por ciclos anovulatorios, por ejemplo el uso racional de antiestrógenos, puede inducir el embarazo, siendo ésta una de sus principales indicaciones. Se ha mencionado el aumento de la incidencia de embarazos múltiples, por el uso de estos agentes. La acción antiestrogénica también, se evidencia a través de cambios regresivos de la mucosa, supresión de la hiperplasia endometrial, aparición de algunos signos menopáusicos, como llamaradas de calor, etc.

Para la inducción de la ovulación, se recomienda la administración de 50 mg. de clomifeno, por ejemplo diariamente, y durante 5 días, comenzando en el quinto día después de la menstruación. En casos de amenorrea, puede iniciarse en cualquier momento, y el tratamiento puede repetirse mensualmente en forma cíclica, controlando la aparición de la ovulación (temperatura basal, aparición de pregnanodiol urinario, etc.).

Los antiestrógenos también han sido utilizados para la obtención de óvulos maduros, en combinación con gonadotrofinas, en procedimientos de fertilización in vitro, y también para el tratamiento de infertilidad masculina, por el incremento de gonadotrofinas que produce. En estos casos el resultado es variable.

Los antiestrógenos, principalmente el tamoxifen, se utilizan para el tratamiento del carcinoma de mama, preferentemente postmenopáusico y con ensayo previo positivo, para receptores estrogénicos, y también para la endometriosis.

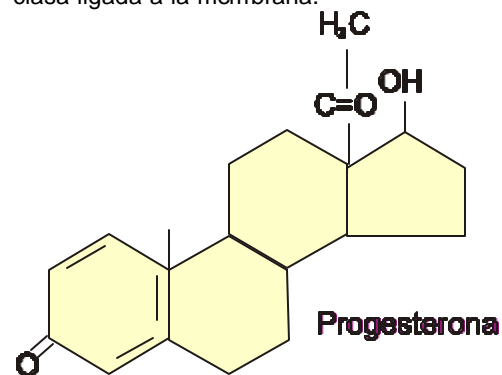
Inhibidores de la síntesis de estrógenos: Estos agentes son capaces de inhibir la biosíntesis de estrógenos, y tienen aplicación como fármacos antineoplásicos. Los principales son los inhibidores de la aromatasa, que bloquea la conversión de los andrógenos a estrógenos en todos los

tejidos. El más conocido es la aminogluteimida y existen en investigación, otros varios compuestos sintéticos como los derivados del imidazol y la 4-hidroxiandrostenediona. Otros inhibidores de la síntesis de estrógenos, son los análogos de los factores de liberación de gonadotrofinas como: el buserelín, nafarelin, e histrelín.

Estos análogos, actúan a través del mecanismo de la regulación en descenso de los receptores (down regulation), a nivel de la hipófisis. En tal sentido los análogos mencionados estimulan en la células hipofisarias, intensa y permanentemente, la liberación de gonadotrofinas. Ante dicho estímulo anormal, se desarrolla down regulation y supresión de la secreción de gonadotrofinas.

PROGESTERONA Y PROGESTÁGENOS

La progesterona es la hormona femenina que se produce en el ovario en la segunda mitad del ciclo sexual. No solo se produce en el cuerpo amarillo después de la ovulación, sino también en la corteza suprarrenal. En el hombre, los testículos también producen progesterona. Fisiológicamente la secreción de progesterona está bajo el control estimulador de la gonadotrofina luteinizante (LH), que activa la síntesis de la hormona en el folículo ovárico. La LH actúa en los folículos y después de la ovulación en el cuerpo amarillo a través de un receptor de membrana, cuya activación produce un incremento intracelular de AMPc, previa estimulación de la adenilciclasa ligada a la membrana.



La progesterona es producida principalmente por las células de la granulosa en el folículo maduro y posteriormente en el

cuerpo amarillo. La fase luteínica del ovario dura 10 a 12 días y si no hubo nidación de un óvulo fecundado y formación de trofoblasto, la misma progesterona actuando por retroalimentación negativa sobre los factores de liberación hipotalámicos y la hipófisis anterior, induce una inhibición de la secreción de LH. La falta de estímulo gonadotrófico ocasiona a su vez la supresión de la secreción de progesterona y el conjunto de cambios endócrinos induce finalmente la menstruación.

Durante la fase folicular del ciclo el ovario produce 1 a 5 mg de progesterona. Durante la fase luteínica la producción se incrementa a 10-20 mg diarios.

Progestágenos: son un grupo de agentes farmacológicos con acciones similares a la progesterona, algunos de una potencia gestacional muy superior a la de la hormona original. El conocimiento de la relación estructura química acción farmacológica generó en los últimos 20-30 años un gran avance en terapéutica gestacional, de amplia utilización clínica farmacológica. Los progestágenos pueden clasificarse en dos grupos:

1. Derivados del pregnano: son la progesterona y derivados, esteroides de 21 átomos de carbono, con una doble ligadura entre C3 y C20. La hidroxiprogesterona solo se diferencia de la progesterona en que posee un OH en C17. La medroxiprogesterona tiene además un CH₃ en C6. La algesterona, que es una dehidroxiprogesterona posee dos OH, uno en C16 y otro en C17. Otros agentes derivados del pregnano son la gestonorona, la etisterona y la clormadinona.

2. Derivados del androstano: También llamados 19-noresteroides. Tienen 19 átomos de carbono y además de las acciones gestacionales poseen efectos androgénicos y estrogénicos. Se utilizan básicamente como agentes anovulatorios en la anticoncepción hormonal. Los más importantes son la noretisterona, que tiene un etinilo en C17, el noretinodrel, el etinodiol, el norgestrel, levonorgestrel, el etilestrenol.

Últimamente se han sintetizado nuevos agentes progestágenos llamados de "3era. generación" como el desogestrel, gesto-

dene y norgestimate, que son extremadamente potentes como anovulatorios y para inducir en el endometrio la fase secretoria, además son agentes antiestrogénicos moderados, tienen menos actividad androgénica y no provocan cambios significativos sobre las lipoproteínas y el metabolismo hidrocarbonado.

CLASIFICACIÓN PROGESTÁGENOS

1. Derivados del Pregnano (21 átomos de C)

Progesterona

Hidroxiprogesterona

Medroxiprogesterona

Algesterona

Gestonorona

Etisterona

Clormadinona

2. Derivados del androstano (19 noresteroides)

Noretisterona

Noretinodrel

Etinodiol

Norgestrel

Levonorgestrel

Alilestrenol

Desogestrel

Gestodene

Norgestimate

ANTI-PROGESTÁGENOS

Mifepristone (RU - 486)

Mecanismo de acción de los progestágenos: Como todos los esteroides los progestágenos tienen un receptor citosólico (una proteína de PM 225.000) a la que se ligan. El complejo progestágeno receptor se trasloca al núcleo actuando sobre el DNA para incrementar la transcripción y la formación de RNAm que pasan al citosol. La acción posterior sobre los ribosomas desencadena la síntesis proteica, enzimas o proteínas de secreción que producen finalmente los efectos fisiofarmacológicos.

ACCIONES FARMACOLÓGICAS: La progesterona y los progestágenos producen una serie de acciones de tipo fisiológico que sin embargo tienen también importantes aplicaciones terapéuticas.

1. Acciones gestacionales:

a. Endometrio: Los progestágenos actúan sobre el endometrio previamente proliferado por los estrógenos induciendo la secreción. Las glándulas endometriales se hinchan y se cargan de secreciones pre-

parando el endometrio para la nidación. Si no se produce la fecundación o si en la terapéutica se suprime la administración de un progestágeno, la brusca disminución de la actividad progestacional determina la caída de la capa funcional del endometrio y la menstruación. En terapéutica las acciones de los progestágenos sobre el endometrio tienen aplicación en el tratamiento del *carcinoma de endometrio* recurrente y metastásico. El carcinoma de endometrio puede ser el resultado, entre otras causas, de la acción estimulante proliferativa prolongada o incontrolada de los estrógenos. Por sus acciones fisiológicas, la progesterona tiende a corregir dicha actividad proliferativa estimulando la maduración celular y la actividad secretoria. Los progestágenos son también fármacos útiles en el tratamiento de la *endometriosis*, que consiste en el desarrollo de masas endometriales extrauterinas, ectópicas. Los progestágenos inducen una clara regresión de las masas endometriales ectópicas. Con el tratamiento progestacional puede esperarse un 50% de mejorías de carcinoma de endometrio y un 80% de remisiones de la endometriosis (alivio sintomático y retorno a la fertilidad en la mitad de los pacientes aproximadamente).

b. Glándulas endocervicales: Los progestágenos estimulan las glándulas del cuello uterino, cuya secreción cambia completamente en la fase progestacional del ciclo. La secreción se vuelve viscosa, no filante, escasa y no forma las características *hojas de helecho* al secarse el frotis. El moco cervical además se vuelve hostil para los espermatozoides.

c. Glándulas mamarias: la progesterona actúa coordinadamente con los estrógenos sobre la glándula mamaria. La progesterona (y los progestágenos) producen proliferación de los acinos mamarios, complementando la acción estrogénica sobre los conductos galactóforos. La glándula mamaria se prepara así para la secreción láctea que se producirá después del parto por efectos de la prolactina y cuando ya han desaparecido los estrógenos y la progesterona.

d. Acción sobre el miometrio: Los progestágenos inhiben la contractilidad del miometrio. Antagonizan la acción de la oxitocina, disminuyendo la respuesta con-

tráctil de la misma. También inhibe la motilidad y actividad peristáltica de las trompas.

e. Acción termogénica: La temperatura corporal se eleva en un grado centígrado aproximadamente, por la acción de la progesterona luego de la formación del cuerpo amarillo en el ciclo sexual.

La determinación de la temperatura rectal, en condiciones basales, diariamente, indica con precisión el día de la ovulación; ya que durante la fase estrogénica la temperatura basal se mantiene por debajo de los 37°C y luego de la ovulación, por la acción de la progesterona, cuya secreción aparece, se eleva por encima de los 37°C. Esta elevación de la temperatura permanece así mientras persista la acción progestacional, el efecto se debe a la progesterona ya que el mismo puede demostrarse mediante la administración de la hormona a mujeres y hombres.

f. Epitelio vaginal: La respuesta del epitelio vaginal a la acción progestacional pone en evidencia cambios cíclicos. En la primera mitad del ciclo ocurre una maduración proliferativa por acción de los estrógenos. Las células cornificadas acidófilas superficiales del epitelio vaginal, que habrían alcanzado su máxima proporción en el día de la ovulación (coincidente con la máxima elevación de estrógenos en plasma) disminuyen progresivamente en la fase progestacional.

g. Acciones sobre lípidos sanguíneos, el colesterol: Los progestágenos aumentan los triglicéridos (por incremento de los VLDLs), el colesterol LDL y disminuyen el HDL, efectos que favorecen la aterogénesis y la aparición de enfermedades cardiovasculares. Este efecto es opuesto al que producen los estrógenos.

2. Acciones en el embarazo: La progesterona resulta indispensable para el mantenimiento del embarazo. Por eso el trofoblasto y posteriormente la placenta, secretan importantes cantidades de gonadotropina coriónica con actividad de LH. Los progestágenos inhiben la contractilidad uterina y parecen producir o contribuir a ese estado de *inmunidad de trasplante* necesario para prevenir un rechazo inmunológico del feto. Se atribuye a la progesterona

terona una inhibición de las funciones de los linfocitos T, que contribuyen a ese estado inmunitario de trasplante. Estas acciones han provocado el uso de la progesterona ante la amenaza de aborto o en el aborto habitual. Los resultados son sin embargo, discutibles, ya que rara vez en el aborto espontáneo existe un déficit en la secreción de progesterona. Por el contrario, el uso indiscriminado de progesterona y otros esteroides en la amenaza de aborto, puede desencadenar efectos teratogénicos (malformaciones) en el feto, de mantenerse el embarazo.

3. Acciones anovulatorias: Los progestágenos inhiben la ovulación a través de la inhibición que producen sobre la liberación de LH hipofisario. La administración conjunta con un estrógeno sintético, como ocurre con los agentes anticonceptivos hormonales, producirá al mismo tiempo la inhibición de la liberación de FSH, con lo cual la acción anovulatoria se incrementa. Dosis muy pequeñas de un progestágeno administrado diariamente como la clormadinona, sin suprimir la ovulación, pero alterando la estructura del endometrio por la interferencia que ocurre en este caso en la fase proliferativa del ciclo endometrial y también alterando la composición y características del mucus que como vimos se vuelve hostil para los espermatozoides por acción gestacional.

FARMACOCINÉTICA DE LOS PROGESTÁGENOS

Los progestágenos se absorben por vía parenteral y por vía oral. La progesterona y sus derivados son metabolizados muy intensamente en el primer paso por el hígado, por lo que su administración por vía oral es ineficaz habitualmente. Los progestágenos sintéticos sin embargo pueden administrarse por vía oral ya que los cambios metabólicos iniciales no afectan la actividad gestacional. Por otra parte estos análogos de la progesterona son menos susceptibles a la acción biotransformadora hepática. En la sangre la progesterona circula ligada a la albúmina. Como dijimos se metabolizan rápidamente en el hígado. Los principales metabolitos son la pregnenolona, pregnanodiol, alopregnanodiol e hidroxiderivados. Los metabolitos se conjugan con ácido glucurónico principalmente y la mayor parte se elimina por

rión. El **pregnanodiol** es un metabolito notablemente específico de la progesterona, y su determinación en orina o en sangre constituye un índice preciso de la secreción y producción de progesterona. La presencia de pregnanodiol urinario en las concentraciones apropiadas indica, en la vida fértil de la mujer, que se produjo ovulación y que existe un cuerpo amarillo funcional. En condiciones fisiológicas las concentraciones de pregnanodiol urinario son las siguientes:

Fase estrogénica del ciclo: 1mg diario
Fase prostestacional del ciclo: 2-5 mg diarios
Fase final del embarazo: 50-70 mg diarios.

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS PROGESTÁGENOS

Tensión premenstrual: La administración regulada de progestágenos en los últimos días del ciclo pueden aliviar la sintomatología del cuadro que se caracteriza por irritabilidad, cefalea, edemas, hipersensibilidad de las mamas e inquietud.

Dismenorrea: En este caso los progestágenos en combinación con estrógenos administrados desde el día 5 al 25 del ciclo sexual o en forma secuencial, administrados estos agentes solo en los días últimos del ciclo, inducen una regularización del ciclo, cesación de los dolores y menstruación ante la supresión de las hormonas. Habitualmente falta la ovulación. El tratamiento de la dismenorrea actualmente se lleva a cabo con antiinflamatorios no esteroides. Los agentes anticiclooxygenasa inhiben la producción de prostaglandinas y sus efectos sobre el útero, disminuyendo los cólicos uterinos, el dolor espasmódico y el cuadro clínico. En general se prefieren los derivados del ácido propanoico como el naproxeno.

Hemorragia uterina funcional: es un síndrome caracterizado por ciclos muy irregulares y abundante hemorragia menstrual. Ocurre en general por una acción predominante de los estrógenos sobre el endometrio principalmente, que resulta en una hiperplasia y falta de regulación cíclica del endometrio por la progesterona. Los progestágenos usados coordinadamente

regulan el ciclo sexual a largo plazo y sirven para detener la hemorragia en el corto plazo.

Endometriosis: Como ya fuera explicado en las acciones fisiológicas los progestágenos tienen importante indicación para el tratamiento de la endometriosis.

Carcinoma de endometrio: Los progestágenos son importantes agentes en la terapéutica paliativa del carcinoma de endometrio. La administración debe ser continua y un 50% de los pacientes se benefician habitualmente con el tratamiento. También pueden tener indicación en el carcinoma de mama o de riñón.

Amenaza de aborto y aborto habitual: (ver acciones farmacológicas)

Supresión de la lactancia: Utilizados juntamente con estrógenos en el postparto inmediato pueden suprimir la lactancia. No son sin embargo los agentes de primera elección para esta terapéutica. La bromocriptina, al inhibir la producción de prolactina por su acción dopaminérgica, constituye el tratamiento de elección.

Anticoncepción hormona: las acciones de los progestágenos como anticonceptivos se considerarán más adelante.

Progestágenos para retrasar la menstruación: en casos absolutamente necesarios, como justas deportivas importantes, actos académicos u oficiales, casamientos, etc. la administración de progestágenos antes de la fecha menstrual retrasará la aparición de la menstruación. En tales casos administrados fisiológica y racionalmente en la fase progestacional del ciclo se puede regular la aparición de la menstruación, la que ocurrirá ante la supresión del progestágeno.

ANTI-PROGESTÁGENOS

Mifepristone y derivados: Son antagonistas competitivos de la progesterona, cuyo efecto farmacológico principal es antiprogestacional y antigestacional. Su utilización ha sido aprobada en muy pocos países ya que su acción es principalmente abortiva.

Acciones farmacológicas: es un derivado del noretinodrel que también posee ac-

ción antagonista de los glucocorticoides. La administración en la fase folicular del ciclo inhibe la ovulación por bloqueo de la acción de la progesterona en el hipotálamo. Si se lo administra en la segunda mitad del ciclo bloquea la acción de la progesterona sobre el endometrio proliferado desencadenando la hemorragia menstrual. En cambio si se lo administra en el embarazo luego de producida la nidación desarrolla una acción luteolítica, activa la contractilidad uterina y produce el desprendimiento del embrión. Mifepristone también estimula la liberación de prostaglandinas uterinas, que aumentan aún más la contractilidad del miometrio.

Mifepristone también bloquea los receptores de glucocorticoides y por retroalimentación negativa incrementa la secreción de ACTH, que estimula la esteroidogénesis suprarrenal.

Usos terapéuticos: el uso terapéutico actual es la inducción del aborto terapéutico en el embarazo precoz. Habitualmente se utiliza con prostaglandinas E₂ o F₂.

Existen también en investigación agentes inhibidores de la síntesis de progesterona (inhibidores de la enzima 3-hidroxiesteroide-deshidrogenasa)

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Los anticonceptivos hormonales son fármacos anovulatorios que pueden controlar eficazmente la natalidad humana. Químicamente están constituidos por la combinación, en una misma forma farmacéutica, de un progestágeno sintético derivado 19-noresteroide, con un estrógeno semisintético derivado del estradiol.

Los anticonceptivos hormonales son medicamentos de gran uso clínico-farmacológico en la actualidad. Se estima que en 1991 se encuentran bajo tratamiento controlado con anticonceptivos hormonales aproximadamente 80 millones de mujeres, posiblemente existan muchas más pacientes que reciben estas drogas sin suficiente control médico y con la consiguiente posibilidad de padecer importantes efectos adversos.

El control de la natalidad es un problema actual que preocupa a toda la humanidad.

El total de habitantes del planeta se calcula en 1991 en unos 5.500 millones de personas. Llevó miles de años (posiblemente millones de años) llegar a la actual población. Sin embargo esta población, de mantenerse la actual tasa de crecimiento se duplicará en los próximos 30 o 40 años. Es decir que se entraría en una especie de multiplicación geométrica del número de habitantes que ocasionará en poco tiempo un gravísimo problema de subsistencia, que ya pronosticó Thomas Malthus en los años 1778-1800. La capacidad de crecimiento y multiplicación del ser humano es marcadamente superior a la capacidad de la tierra de generar suficiente subsistencia y alimento. Este principio parece que será una realidad en nuestros tiempos y en un futuro cercano, más aún si aceptamos los informes de la OMS que expresan que aproximadamente un 50% de los habitantes del mundo padece algún tipo de carencia alimentaria y un alto porcentaje de ellos, desnutrición franca.

El control de la natalidad del ser humano debe ser entonces considerado dentro de un contexto muy particular. Es un problema social, político, filosófico, humanístico, religioso y finalmente médico. Respetando cualquier corriente del pensamiento o de credo y religión, es inevitable que el médico deba enfrentar este problema frecuentemente, que en definitiva es el producto de la libertad inherente al ser humano. Por ello debe conocer plenamente el manejo clínico-farmacológico de los agentes anticonceptivos hormonales, ya que el profesional médico e incluso otros profesionales integrantes del equipo de salud deberán asesorar y aconsejar científicamente a las pacientes acerca de su utilización racional, el control de los efectos adversos y cuando sea necesario médicamente proscribir su uso. Como la mayoría de los fármacos, sobre todo cuando son usados indiscriminadamente o como producto de automedicación, los anticonceptivos hormonales pueden ocasionar graves efectos adversos capaces de provocar importantes problemas de salud, algunos de ellos con posibilidad de provocar la muerte a las pacientes. Por ello es indispensable que se asegure a quienes reciban tratamiento anticonceptivo hormonal, un control médico-farmacológico idóneo y con fundamentación científica.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

Existen varios tipos de anticonceptivos combinando en un mismo comprimido un progestágeno y un estrógeno sintético. Constituye el método reversible más efectivo para prevenir el embarazo. Se estima que su efectividad es de aproximadamente el 99%. Existen contraceptivos que solo tienen un progestágeno, otros con las dos drogas en combinación a dosis fijas y otros también en combinación pero con dosis variables de ambas drogas durante la administración en el ciclo sexual.

Los siguientes mecanismos de acción son importantes en lo referente a anticonceptivos hormonales:

1-Acción anovulatoria. Los anticonceptivos hormonales inhiben la ovulación como consecuencia de la supresión de la secreción de gonadotrofinas por los efectos de los estrógenos y progestágenos, de retroalimentación negativo en el eje hipotálamo-hipofisario. Los estrógenos inhiben predominantemente la FSH y la progesterona la LH. Si la administración de anticonceptivos se comienza en el principio del ciclo sexual, cuando los ovarios solo tienen folículos primordiales, ante la falta de FSH no se produce la maduración folicular, no llegando a la etapa de folículo de Graff. La falta de LH a su vez determina la falta de ovulación. La concentración de FSH y LH en plasma sanguíneo se mantienen disminuidas y estables, no observándose los picos de FSH en la mitad del ciclo y de la LH en la fase progestacional. En resumen existe una mínima maduración folicular y falta de ovulación. Este es el mecanismo de acción más importante de los contraceptivos hormonales.

2-Acción sobre cuello del útero: La secreción endocervical es muy importante para la viabilidad y el tránsito de los espermatozoides. Por ello en la primer mitad del ciclo la actividad de los estrógenos induce una secreción acuosa, rica en sales que es máxima en el día de la ovulación, que a su vez coincide con un pico de secreción estrogénica. En cambio el mucus viscoso y espeso de la segunda fase del ciclo, por acción de la progesterona, es hostil para los espermatozoides impidiendo

do su pasaje. La administración de los anticonceptivos combinados de estrógenos y progesterona produce un moco cervical inapropiado para el pasaje de los espermatozoides impidiendo también la fecundación.

3-Efectos sobre el endometrio: El endometrio sufre una maduración cíclica con una fase proliferativa estrogénica seguida de una fase secretoria progestacional. Esta estructura tiene que encontrarse en el estado más apropiado, a mitad del ciclo sexual para permitir la nidación o implantación del óvulo fecundado. La nidación es muy poco probable si el endometrio es interferido en su maduración cíclica por la administración conjunta de estrógenos y progesterona. La administración continua de pequeñas dosis de un progestágeno sintético puede provocar predominantemente efectos sobre el endometrio que puede llegar a un estado de atrofia y sobre la composición del moco cervical que se torna hostil para el esperma.

La supresión brusca de los estrógenos y progestágenos, generalmente luego de 21 días de administración produce una hemorragia por retiro de breve duración y similar a una menstruación fisiológica.

Los progestágenos de acción prolongada, terapia mensual o trimensual con hidroxiprogesterona o medroxiprogesterona inhiben la ovulación e inducen un endometrio atrófico o hipotrófico. Los anticonceptivos llamados postcoito consisten básicamente en la administración de altas dosis de estrógenos postcoito provocando inhibición de la fecundación, imposibilidad de la nidación, alteración en la motilidad del oviducto y modificaciones en el endometrio.

TIPOS DE ANTICONCEPTIVOS

a. Régimen combinado o terapia combinada: consiste en un progestágeno sintético 19-nor-esteroide (noretisterona, linnestrenol, norgestrel, levonorgestrel, desogestrel) combinado en un mismo comprimido con un estrógeno semisintético (etinilestradiol o mestranol). Las dosis se especifican en la clasificación adjunta. El régimen consiste en la administración de un comprimido diariamente durante 21 días. Supresión de la administración hasta el día 28, con producción de la menstua-

ción. Reiniciando luego la administración.

Existen preparaciones con dosis variables de estrógenos y progestágenos de acuerdo con la duración del ciclo. Por ejemplo los comprimidos de los primeros días contienen menos dosis de estrógenos que aumentan marcadamente en la mitad del ciclo. De la misma manera los progestágenos se administran en dosis muy bajas los primeros días aumentando progresivamente en los días siguientes.

Anteriormente existía una terapia secuencial, que ya no se utiliza más y que consistía en la administración de estrógenos durante los primeros 14 días y luego progestágenos durante los últimos 7 días. Este método más parecido al fisiológico demostró sin embargo un mayor número de fracasos en la acción anticonceptiva.

b. Régimen mensual: Consiste en la administración de una dosis inyectable vía intramuscular, solución oleosa, una vez por ciclo de dihidroxiprogesterona, 150 mg y enantato de estradiol, 10 mg (Perlutal). También puede darse por vía oral en este caso una combinación de etinodiol, 8 mg, como progestágeno y quinestrol, 5 mg, como estrógeno (Soluna).

c. Régimen trimensual: Consiste en la administración de una dosis de medroxiprogesterona, 150 mg, inyectable cada 3 meses. En este caso la acción anticonceptiva se acompaña de hemorragias irregulares al comienzo y luego el desarrollo de amenorrea e hipotrofia o atrofia endometrial.

d. Régimen progestacional continuo a dosis bajas (minipíldora): consiste en la administración continua de acetato de clormadinona, 0,5 mg o linnestrenol, 0,5 mg o noretinodiol, 0,35 mg. Se comienza la administración al quinto día del ciclo continuando con una píldora diaria en forma indefinida. Se modifica la composición del moco cervical y de la capa funcional del endometrio. El régimen progestacional continuo es usado en mujeres que están amamantando, ya que los progestágenos no afectan la lactación, otra ventaja es que

no afectan la coagulación sanguínea ni la agregación plaquetaria.

El **Norplant** es un método anticonceptivo hormonal de reciente desarrollo. Consiste en implante de pequeñas cápsulas de **levonorgestrel** en el tejido subcutáneo. Usualmente son 6 pequeñas cápsulas del tamaño de una cabeza de fósforo, que se insertan subdérmicamente en la piel del antebrazo, en una operación quirúrgica menor. Las 6 cápsulas contienen 36 mg de levonorgestrel, que liberan diariamente menos de 30 µg aproximadamente. Sus efectos duran largos períodos de tiempo (5 años). Este método posee las mismas ventajas, efectividad similar, y semejantes efectos adversos que el método combinado. El Norplant, requiere sin embargo una cuidadosa instrucción, supervisión médica continua, información logística y seguimiento.

e. Régimen estrogénico postcoito: consiste en la administración de dietilstilbestrol a dosis altas de 25 mg/2 veces por día, durante 5 días, vía oral. La dosis es muy alta y provoca marcados efectos adversos. Inhibe la fecundación y crea condiciones adversas para la implantación del huevo en caso de que se haya formado. También se han utilizado estrógenos y progestágenos combinados en dosis altas. La incidencia de fracasos en la anticoncepción puede ser relativamente elevada. Tal vez solo pueda justificarse la utilización de estos regímenes en casos de violación o incesto.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTI-CONCEPTIVOS:

Los anticonceptivos hormonales tienen un uso sumamente amplio en los tiempos modernos y con mucha frecuencia dicha utilización se realiza sin control médico especializado y en forma indiscriminada. Debe sin embargo tenerse en cuenta que los anticonceptivos hormonales no son agentes inocuos sino que por el contrario pueden producir importantes efectos adversos lo que determina que su utilización deba ser sumamente cuidadosa y **única-mente bajo estricto control médico.**

Los más importantes efectos adversos son los siguientes:

1. Fenómenos tromboembólicos, tromboflebitis, flebotrombosis: Estos cuadros patológicos que afectan la coagulabilidad se incrementan entre 6 y 10 veces en mujeres jóvenes que reciben contraceptivos hormonales en comparación con mujeres normales. La incidencia es mayor con los preparados comerciales que contienen una mayor concentración de estrógenos. El aumento del tromboembolismo se relaciona directamente con un incremento de la coagulabilidad debido a un aumento de la concentración de varios factores de coagulación y alteraciones de la actividad fibrinolítica causa por los estrógenos.

La embolia pulmonar, la trombosis cerebral y la trombosis coronaria, se incrementan significativamente en mujeres que reciben anticonceptivos hormonales. Estas patologías también se incrementan en los hombres tratados con dietildioxistilbestrol por un carcinoma recurrente de próstata. La incidencia de **infarto de miocardio** aumenta 2-5 veces más en las mujeres que reciben anticonceptivos hormonales. Los factores de riesgo agregados como el tabaquismo, la hipertensión y la edad incrementan aún más la incidencia de las mencionadas patologías. Se estima que la magnitud del incremento de la mortalidad general por anticonceptivos es de 2-4 veces, principalmente por cardiopatías isquémicas o trombóticas, accidentes cerebrovasculares y embolia pulmonar. Las mujeres mayores de 35 años con riesgo cierto de enfermedad cardiovascular deben ser aconsejadas médicamente para usar otros métodos de anticoncepción.

2. Hipertensión arterial: Un incremento en la incidencia de la hipertensión arterial ocurre con el tratamiento con anticonceptivos hormonales. Es un tipo de hipertensión secundaria debido al uso de estos agentes hormonales, y en general es reversible luego de varios meses de suprimir la droga.

Los anticonceptivos hormonales pueden también complicar o agravar una hipertensión preexistente en la mujer de tal manera que una hipertensión leve puede evolucionar a hipertensión moderada o grave con mayor facilidad. La hipertensión de los

anticonceptivos se relaciona con los efectos mineralocorticoides de los estrógenos (retención de sodio y agua) y con un incremento de la producción de angiotensinógeno por el hígado.

3. Efectos carcinogénicos: Muchos de los temores iniciales por el uso de anticonceptivos hormonales fueron descartados con el correr de los años, sin embargo algunas precauciones deben ser muy tenidas en cuenta. Por el efecto estrogénico se observó un aumento de la aparición de hepatomas benignos y muy raramente malignos. Estos tumores pueden producir hemorragias por su gran vascularización y generalmente remiten con la supresión de los anticonceptivos. La incidencia de cáncer de endometrio en mujeres de edad fértil que están bajo tratamiento anticonceptivo hormonal, disminuye y el efecto persiste por años. Este efecto ocurre principalmente por acción de los progestágenos. Con respecto al cáncer de mama se acepta en la actualidad que no existe relación entre la incidencia de este cáncer y el uso de anticonceptivos. Varios estudios indicaron un aumento en el riesgo del desarrollo de displasia del cuello uterino y carcinoma localizado con el uso por largos períodos de anticonceptivos hormonales, aunque son discutidos. Con respecto al cáncer de ovario existen varios trabajos de numerosa casuística que tienden a demostrar, igual que el cáncer de endometrio una **menor incidencia con el uso de los anticonceptivos.**

4. Otros efectos adversos: El uso de anticonceptivos hormonales puede provocar efectos menores como: náuseas, vómitos, mareos, hipersensibilidad de las mamas, aumento de peso y nerviosismo. Estos efectos se atribuyen a los estrógenos son de moderada intensidad y tienden a desaparecer en ciclos sucesivos. Pueden observarse también intolerancia a los hidratos de carbono y tendencia a la hiperglucemia, efecto atribuido principalmente a los progestágenos. En pacientes diabéticas puede haber un aumento de las dosis de insulina o hipoglucemiantes orales. Por eso en diabéticas es prudente indicar anticonceptivos con las menores dosis de progestágenos. Depresión, fatigabilidad y falta de iniciativa también puede observarse y se relaciona con los efectos de los progestágenos, más raramente se observaron b-

tosensibilidad, ictericia colestásica, alteraciones oculares (alteraciones en la córnea, neuritis óptica y otros), también se observó la aparición de cloasma, pigmentación pardusca en la cara, alopecia o hirsutismo. También se ha descrito hipercolesterolemia.

CONTRAINDICACIONES DE LOS ANTI-CONCEPTIVOS

Los anticonceptivos hormonales deben contraindicarse en mujeres con una historia clínica de haber padecido tromboflebitis o fenómenos tromboembólicos. En enfermedades cerebrovasculares o en trastornos arteriales coronarios. Como el riesgo de complicaciones cardiovasculares aumenta varias veces en mujeres fumadoras, los anticonceptivos no deben indicarse en mujeres fumadoras, mayores de 35 años. Deben contraindicarse especialmente en cualquier forma de neoplasia de órganos femeninos como mamas, cuello uterino o vagina y otras neoplasias estrógeno dependiente. Por ello debe efectuarse un prolijo examen clínico analítico y radiológico a fin de descartar cualquier neoplasia incipiente de dichos órganos. También debe contraindicarse el uso en enfermedades hepáticas, hepatitis hepatocelular o colestásica, padecidas previamente al uso de los anticonceptivos.

Los contraceptivos hormonales deben ser utilizados cautelosamente en pacientes con enfermedad renal, asma, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva y migraña.

Los anticonceptivos hormonales también sufren interacciones con otras drogas. Así el uso simultáneo de rifampicina, barbitúricos, carbamacepina, difenilhidantoína y otras drogas disminuyen la efectividad de los anticonceptivos por inducción enzimática de las enzimas microsomales hepáticas y aumento consecuente del metabolismo.

CLASIFICACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS HORMONALES

a. Régimen combinado:

Noretisterona 4mg + Etinilestradiol 0.05mg (Anovlar 21)

Noretisterona 3mg + Etililestradiol 0.05mg (Gynovlar)
 Linestrol 2.5mg + Etililestradiol 0.05mg (Lindiol)
 Norgestrel 0.5mg + Etililestradiol 0.05mg (Eugynon, Duoluton, Ovral)
 Levonorgestrel 0.15mg + Etililestradiol 0.03mg (Microgynon, Evelea MD, Nordette)
 Levonorgestrel 0.25mg + Etililestradiol 0.05mg (Nordiol)
 Desogestrel 0.15mg + Etililestradiol 0.03mg (Marvelon)
 Gestodene 0.075 mg + Etililestradiol 0.03 mg (Gynovin, Minulet)

Levonorgestrel 0.05mg + Mestranol 0.03mg , gragea roja ;
 Levonorgestrel 0.075mg + Mestranol 0.04mg , gragea rosada ; (Tridestan)
 Levonorgestrel 0.125mg + Mestranol 0.03mg , gragea blanca ;

Levonorgestrel 0.05mg + Etililestradiol 0.03mg gragea amarilla ;
 Levonorgestrel 0.125mg + Etililestradiol 0.03mg gragea oscura ; (Trinordiol)
 Levonorgestrel 0.075mg + Etililestradiol 0.04mg gragea blanca ;

Levonorgestrel 0.05mg + Etililestradiol 0.03mg 6 grageas ;
 Levonorgestrel 0.75mg + Etililestradiol 0.04mg 5 grageas ; (Triquilar)
 Levonorgestrel 0.125mg + Etililestradiol 0.03mg 10 grageas ;

b. Régimen mensual: (Depósito)

Dihidroprogesterona 150mg + Estradiol enantato 10mg (Perlutal, Atri mon)
 -(inyectable, intramuscular, solución oleosa, una por ciclo)

Quinestrol 5mg + Etinodiol 8mg (Soluna)
 Quinestrol 3,5mg + Etinodiol 8mg (Soluna 3,5mg)
 -(1 solo comprimido en el día 25 del ciclo)

c. Régimen trimensual:(Depósito)

Medroxiprogesterona 150 mg (Depo-provera, Farlutale)
 -(Inyectable cada 3 meses)

d. Régimen progestacional continuo a dosis bajas: (mini-píldora)

Clormadinona acetato 0.5mg (Traslan)

Linestrol 0.5mg (Exluton)
 -(Comenzando en el día 5º del ciclo, 1 píldora diaria en forma indefinida)
 -(También con Noretinordiol 0.35 mg o Norgestrel 0.075 mg se modifica moco cervical)

e. Implante s.c. de cápsulas de progestágenos de larga duración (5 años). Sistema NORPLANT.

Levonorgestrel: 6 pequeñas cápsulas -silastic, con 36 mg cada una en implantes subcutáneos. Dosis total: 216 mg. Liberación de 30 µg diarios aproximadamente por 5 años.

f. Régimen estrogénico postcoito:

Dietilstilbestrol 25mg, oral. 2 veces por día, durante 5 días.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Octava edición. 1991.
- 2- Katzung, B. "Farmacología Básica y Clínica" 2ª edic. 1986
- 3- Wingard, Brody, Larner and Schwartz. Human Pharmacology. Molecular to clinical. 1ª edic. 1991.
- 4- Lorenzo Velazquez. Farmacología y su proyección a la clínica, 15ª edición, 1986.
- 5- Kessler A., Standley, C.C.; Métodos de regulación de la fecundidad. Crónica de la OMS, 31:204-216, 1987.
- 6- Liggins, G.C.; Hormonal Steroids Contraceptives. Clinical considerations. New Ethical and Medical Progress. 7:61-115, 1980.
- 7- Stampfer, M.J. et al. A prospective Study of past use of oral contraceptive agents and risk of cardiovascular diseases. New England Journal of Medicine. 319:1313-1317, 1988.
- 8- Mishell D.R., Contraception. N.Engl. Journal of Medic. 320:770-1989.
- 9- Briggs M.; Biochemical effects of oral contraceptives. Adv. Steroids biochem. pharmacol. 5:66-160, 1976.
- 10- Show, R.W.; Adverse long term effects of oral contraceptives: A review. Br. J. Obstet. Gynecol. 94:724-730. 1987.
- 11- Weiss, N.S. and Sayvetz, T.A. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. New England Journal of Medicine. 302:551-554, 1980
- 12- Woods, J.W. Oral contraceptives and hypertension. Hypertension. Suppl. 11, 11:11-15. 1988.
- 13- Slone, D. et al. Risk of myocardial infarction in relation to current and discontinued use of oral contraceptive. N. Engl. J. Med. 305:420-424 1981.
- 14- Centers for disease control. Combination of oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. J.A.M.A. 257:796-800, 1987.

15- Centers for disease control. The reductions in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. N Eng J Med 316: 650 -655, 1987.

16-Huch K.M., Elam, M.B., Chesney, C.M. Oral contraceptive Steroids induce platelet coagulant hyperactivity. Thromb.Res.1:41-50, 1987.