

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen
Volume **2**

Número
Number **3**

Julio-Septiembre
July-September **2004**

Artículo:

Carta al editor

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com



Estimado Dr. Luis Benítez Bribiesca

El artículo del Dr. Zárate y cols. (Vol 2, Núm. 2, p. 129) sobre los resultados y consecuencias del estudio prospectivo controlado WHI es, sin duda alguna, bienvenido a la vez que oportuno y correcto al señalar que tanto análisis como estudios posteriores están en puerta. Análisis recientes del mismo estudio indican que pacientes sólo con estrógenos y mayores de 65 años (cuando cambios neurodegenerativos pudieran estar ya presentes) mostraron menor función cognoscitiva y aumento en la incidencia de demencia.¹ Además, el factor genético más importante para trombosis fue el factor Leiden V. Una veintena más de publicaciones basadas en WHI están en preparación. Por otra parte, en microarreglos de expresión de DNA (explicados en el mismo número, p. 125) se están identificando SNPs (single nucleotide polymorphisms) en personas peri- y post-menopáusicas con significancia para riesgo de cáncer de mama (aumentado de por sí en obesidad con HDL-C bajo), trombosis, osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

Esta mayor divulgación ayudará a normar el juicio médico en la prescripción de terapia hormonal. Sin embargo, muchos de nuestros médicos se habrán ya preguntado sobre la caída estrepitosa de casi una panacea (en la década de los 90) a una intervención con riesgo y con un rango de beneficios muy modesto; y no sólo preguntado sino hasta irritado. Dicha reacción es loable pues ante el bombardeo continuo y denso de nueva información, uno podría tomar, inconsciente y peligrosamente, la actitud de “El rey ha muerto. Viva el rey”. ¡Y vaya que esta terapia era un rey! Aunque conclusiones de los análisis por venir pudieran diferir de las actuales (excepto en cuanto a cáncer de mama cuyo efecto fue reportado desde 1896 por G. Beatson).

¿Por qué entonces esta *volte face*? Ante todo, el contexto. Estos datos, y muchos otros en medicina, se encuentran inmersos en la interfase de tres distintas, aunque relacionadas, actividades: a) la práctica médica con el requerimiento de satisfacer necesidades, b) la investigación clínica buscando apoyos para decisiones más racionales y c) la investigación básica esclareciendo mecanismos fisiopatológicos en diferentes niveles de complejidad y en distintas variaciones genotípicas. El tránsito fácil entre estas áreas es sólo un ideal; aunque ideal de gran valor.

Datos obtenidos en modelos de laboratorio con 17β -estradiol (E_2), estudios observacionales y ensayos clínicos con marcadores intermedios en la estimación de riesgo coronario, sugirieron que los estrógenos reducirían dicho riesgo hasta en un 50%. El estudio WHI fue diseñado para probar, como resultado principal, este efecto. La evidencia derivada de investigación clínica (mal llamada medicina basada en evidencia²) debe analizarse en primera instancia en cuanto al tipo de: a) población inicial y b) efectores utilizados. La extrapolación a otras poblaciones, a otros estudios y a individuos particulares (lo deseado a final de cuentas por el médico en su conducta orientada hacia la acción) requiere juicio clínico educado. La población de las participantes en WHI estuvo constituida por un 70% de mayores de 60 años, con índice de masa corporal mayor de 25 kg/m^2 y sin exposición anterior a esteroides femeninos. La mayoría de los estudios clínicos previos tuvieron poblaciones de menor edad, menor obesidad y con inicio de estrógenos más temprano. Variables éstas con efecto en lípidos y en riesgo coronario. E_2 , en interacción con HDL y su receptor, induce la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS), vasodilatación y disminución de factores de adhesión de monocitos y de inflamación.³ Además, reduce el inhibidor endógeno de eNOS (dimetil arginina asimétrica) al disminuir la peroxidación de LDL.⁴

En cuanto a los efectores en WHI, éstos fueron utilizados por simple conveniencia práctica. Los estrógenos equinos conjugados (procesados ya para su excreción) de yeguas embarazadas (además de E_2 y estrona sulfatados) son una mezcla de una decena de estrógenos equinos

sulfatados (ausentes en el humano) con farmacocinética y farmacodinamia desconocidas. Algunos de los estrógenos extraños (hidroxilados en posición 4) causan daño oxidativo en el DNA. Además, la vía de ingreso por circulación portal (en alta concentración para alcanzar niveles sistémicos necesarios) es diferente a la natural y de relevancia metabólica. Bajo estas condiciones se producen cambios en proteínas hepáticas: aumento de angiotensinógeno (vasoconstricción y retención de sodio), proteína C activada (coagulación sanguínea), proteína C reactiva (riesgo de ateroesclerosis e infarto cerebral) y proteínas enlazadoras del IGF-1 (insulin-like growth factor-1; biodisponibilidad hormonal); y disminución del IGF-1 (baja de la masa corporal no grasa). Todos estos cambios no suceden con E₂ (no conjugado) transdermal y la reducción de riesgo de cáncer de colon es mayor con E₂ que con los conjugados (el incremento observado en WHI fue sólo en las mayores de 70 años).

La acción de estrógenos está mediada por interacción con sus receptores [α , β y un α truncado de 46 kDa (en lugar de 66 del completo) que media respuestas agudas pero no transcripcionales en eNOS] codificados en genes distintos, expresados en diferentes concentraciones en los distintos tipos celulares y con diferentes acciones celulares. Por ejemplo, agonistas específicos para el β son efectivos en modelos de laboratorio de enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide sin afectar órganos reproductivos, hueso ni mama.⁵ Cuando un agonista (E₂ por ejemplo) enlaza a los receptores (ER), éstos forman homodímeros o heterodímeros y participan en señales extranucleares o pasan al interior del núcleo celular. Ahí interaccionan con el DNA (ER α con doble afinidad) en varias secuencias específicas (elementos de respuesta a estrógenos) y modifican la velocidad de transcripción de diferentes genes (activando o reprimiendo) en distintas células. Esta diversidad de acciones, en diferentes células y en diferentes promotores de transcripción (pleiotropismo), ha sido finalmente explicada por el hallazgo de correguladores (tanto coactivadores como correpresores) proteicos que interaccionan con el complejo ER-DNA y que, a su vez, son regulados por modificaciones post-traduccionales.⁶ Tamoxifen fue correctamente bautizado en sus acciones como un modulador selectivo de ERs; así como raloxifén y el futuro lasofoxifén. La resistencia de cáncer de mama a tamoxifen y la conversión de su función de antagonista hacia agonista se efectúa mediante estos correguladores. Variantes génicas del ER α , con efectos en lípidos, hueso, mama y cardiovascular, se están empezando a describir.⁷ Caminos e interacciones similares existen con las progestinas; a excepción de sus 2 receptores (A y B) que son transcritos del mismo gen (activado por E₂) usando 2 promotores. Las acciones de medroxiprogesterona (MP) son también distintas a las de progesterona. MP neutraliza la acción neuroprotectora de E₂ (quien inhibe la expresión de proteínas MHC clase II) y tiene efectos negativos sobre sexualidad y ansiedad; a diferencia de progesterona.

Ante la sofisticación (relatada aquí en forma mínima) de los mecanismos de acción de esteroides sexuales femeninos, bien podemos concluir que los fármacos hasta ahora así usados (tanto ellos mismos como en vías y en población) en estos ensayos clínicos, constituyen intervenciones crudas y simplistas. En consecuencia, los resultados de WHI (hasta ahora publicados) son entendibles. El desarrollo de la farmacología, basado en mecanismos y en polimorfismos génicos como, por ejemplo, ximelagatran, imatinib, gefitinib y erlotinib (aunque también prototípicos), podrá ofrecer mejores opciones para terapia hormonal. Seguir ofreciendo una medicina basada en ciencia y tendiente a ser individualizada. Es decir, una medicina molecular. El uso más amplio de la terapia hormonal no ha desaparecido del pensamiento; está sólo en evolución.



Dr. Mario Castañeda
Ex-Investigador Titular C, UNAM
marjorcast@cts.com

REFERENCIAS

1. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291: 2947-2958. Ver también 291: 2959-2968; 291: 2969-2977 y 292: 683-687.
2. Castañeda M. Medicina basada en evidencia: ¿Su serenísima alteza? *Rev Sanid Milit* 1999; 53: 233-237.
3. Gong M, Wilson M, Kelly T, Su W et al. HDL-associated estradiol stimulates endothelial NO synthase and vasodilatation in an SR-BI-dependent manner. *J Clin Invest* 2003; 111: 1579-1587. Ver también 113: 509-513.
4. Dai Z, Zhu H-Q, Jiang D-J, Jiang J-L et al. 17β -Estradiol preserves endothelial function by reduction of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor level. *Int J Cardiology* 2004; 96: 223-227.
5. Harris HA, Albert LM, Leathurby Y, Malamas MS et al. Evaluation of an estrogen receptor-beta agonist in animal models of human disease. *Endocrinology* 2003; 144: 4241-4249.
6. Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* 2004; 25: 45-71.
7. Figtree GA, Robinson BG. Estrogen receptor polymorphism in common disease: recent developments. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004; 11: 141-146.

