

# Trabajos de colaboración

---

FACULTAD DE MEDICINA -GRANADA

CATEDRA DE GINECOLOGIA

Prof. Dr. V. SALVATIERRA

*Ars Pharm.* I, (n.º 1) 1960

## Estado actual de los estrógenos naturales y sintéticos

VICENTE SALVATIERRA

Llamamos estrogénos a unas sustancias producidas, tanto en la mujer como en el hombre por las glándulas genitales (ovarios y testículos) y por las cápsulas suprarrenales. La mayor cuantía de la producción de estrógenos en la mujer en relación con el hombre es lo que explica, en parte, las diferencias sexuales entre uno y otro, de la misma forma que el predominio de sustancias andrógenas en el hombre es lo que induce la masculinización de éste. Los dos sexos producen las dos clases de hormonas, revelando su bisexualidad básica.

La denominación de estrógenos procede de que estas sustancias provocan en los animales de laboratorio (ratonas y ratas impúberes) la maduración sexual y la aparición del estado de *estro*: tumefacción y cornificación de la vagina, el famoso test de ALLEN y DOISY (1922).

El trabajo continuado de los químicos ha conducido al aislamiento en la *orina de la mujer* de seis sustancias con acción estrogénica, o sea, que producen un test de ALLEN-DOISY positivo. Estas seis sustancias son: 17-beta-estradiol, estrona, estriol, 16-alfa-hidroxiestrona, 16-beta-hidroxiestrona y 16-epiestriol. De estas sustancias que aparecen en la orina, tres se han demostrado también en la *sangre*: estradiol, estrona y estriol. En los *ovarios* únicamente se han aislado

el estradiol y la estrona, aunque FURUJHELM en 1954 parece haber comprobado histoquímicamente la existencia de estriol en el cuerpo amarillo.

A partir de los brillantes trabajos de DONDS y cols. (1938), la química farmacéutica ha producido *sinécticamente* docenas de sustancias de acción estrogénica, en cuya estructura química y farmacológica no vamos a entrar en la presente ocasión. El problema que la industria farmacéutica se ha planteado a sí misma y a la Medicina clínica con la creación de tantos sintéticos es el de la equivalencia de los mismos con los estrógenos naturales. Si los sintéticos tienen las mismas acciones fisiológicas que los naturales y están desprovistos de efectos perjudiciales, sólo tendrán utilidad si son más baratos. Si los sintéticos tienen acciones que difieren de las naturales o algún efecto colateral, el problema es mucho más complejo.

Ahora bien, cabe preguntarse en primer lugar si los estrógenos naturales forman un grupo unitario. O sea: ¿los estrógenos obtenidos de la orina, o para simplificar, los tres estrógenos demostrados en la sangre de la mujer, tienen las mismas acciones?

La concepción clásica es que la *hormona* estrógena auténtica es el 17-beta-estradiol, y las demás sustancias son derivados suyos de origen catabólico. Fundamentalmente se trataría de una ecuación



Esta concepción se base en la determinación de estradiol y estrona, pero no de estriol, en los extractos foliculares de ovario, y en la potencia mucho mayor del estradiol en la prueba clásica de ALLEN-DOISY. Nos encontramos con que las cantidades necesarias para producir la misma reacción vaginal en la rata, de los tres estrógenos son:

$$1 \text{ mg. estradiol} = 12 \text{ mg. estrona} = 80 \text{ mg. estriol}$$

Los trabajos de PUCK acerca de la significación fisiológica del estriol nos están obligando en estos momentos a cambiar nuestras ideas, y tal vez tengamos que admitir que las *hormonas* estrógenas son varias.

En 1957 PUCK estudió la conducta de los estrógenos en sangre, mediante la separación cromatográfica en papel, y encontró que las oscilaciones del estriol eran paralelas a los cambios fisiológicos del

cuello uterino (reblandecimiento, dilatación del orificio externo, secreción de moco acuoso). Simultáneamente observó bajos niveles de estriol en mujeres con cuello rígido e hiposecretor, y muy elevados en pacientes de metropatía hemorrágica, en las cuales es típico hallar un cuello dilatado y abundante en moco. En experiencias animales (HUBNER y PUCK 1958) y en investigaciones clínicas (PUCK, KORTE y HUBNER 1957) se ha confirmado efectivamente que el estriol es activo a *dosis pequeñísimas* (una característica típica de las hormonas) sobre el tracto cervicovaginal, produciendo la ampliación, reblandecimiento y secreción del mismo.

El error de considerar el estriol como una sustancia de desecho, carente de acción estrogénica nace de la unilateralidad de los tests biológicos de acción estrogénica hasta ahora empleados (cornificación vaginal, paso del útero, proliferación de la mucosa uterina). Evidentemente, los estrógenos tienen una acción mucho más amplia y profunda sobre el aparato genital que la simple proliferación. En una revisión reciente, MERRILL (1958) analiza comparativamente las acciones del estriol respecto estradiol y estrona. Es sorprendente constatar las grandes diferencias de actividad en los distintos tramos del aparato genital y según el animal de experimentación empleado, la técnica de administración etc.

Un resumen de las acciones genitales de las tres sustancias estrógenas básicas aparece en la tabla I. Aunque, sin duda, la realidad es mucho más compleja, y probablemente cada efecto depende de la acción de varias sustancias, parece que el sistema estradiol-estrona es el encargado del crecimiento y preparación del útero y de los epitelios, mientras que el estriol desarrollaría el tracto cervico-vaginal y ablandaría los tejidos de sostén.

Al lado de estas *acciones periféricas* sobre los órganos efectores, los estrógenos ejercen una *acción central* sobre el sistema diencefalo-hipófisis, a quien compete la regulación endocrina, por ejemplo, de los mismos ovarios. Parece que el estradiol y la estrona actúan fuertemente sobre la hipófisis, estimulándola a dosis bajas, del orden de 0,1 mg. diario en la mujer, y frenándola a dosis altas del orden de 1 mg. diario (ALBERT y SMITH, 1955). En cambio el estriol carece de acción sobre la hipófisis.

Aunque los tres estrógenos naturales han sido preparados comercialmente, su utilización clínica tropieza con algunas dificultades. Tanto la estrona como el estradiol son poco solubles en el agua. Su admi-

nistración oral conduce a su inactivación en el hígado, de forma que se ha recomendado la toma perlingual, por absorción a través de la mucosa de la boca, que evita el paso por el hígado. Pero este método de administración es irregular e insuficiente. La administración pa-

TABLA I

ACTIVIDAD COMPARADA DE LOS ESTROGENOS NATURALES SOBRE LOS DISTINTOS EFECTORES

Acción	Estrona	Estradiol	Estriol
Aumento peso del útero ... ..	+	++++	++
Estimulación motilidad uterina ... ..	+++	+++	+++
Proliferación mucosa uterina ... ..	++++	+++	-
Desencadenamiento hemorragia uterina.	++	++++	-
Secreción de moco cervical ... ..	++	++	++++
Cornificación de la vagina ... ..	++	++++	+
Ampliación de la vagina ... ..	+	+	++++
Desarrollo mamario ... ..	++	++++	-

renteral es posible con medios oleosos. Actualmente se recurre preferentemente a las soluciones oleosas de *ésteres del estradiol*.

La situación del estriol es diferente. Este cuerpo es muy soluble en el agua, y no se inactiva en el hígado, permaneciendo más tiempo en los tejidos que los otros estrógenos (ZONDEK 1934). Por ello es posible administrarlo tanto oral como parenteralmente en vehículo acuoso.

En la tabla II se exponen los derivados más importantes de los estrógenos naturales. Comprenden dos grupos bien caracterizados. En el *primer grupo* se encuentran los ésteres del estradiol. No hay modificación molecular alguna. La esterificación, sin embargo, aumenta considerablemente la potencia estrogénica del estradiol (por término medio la duplica) y prolonga grandemente la duración de su acción, estando esta prolongación en razón directa con el número de átomos de carbono de los ácidos grasos correspondientes. Estos ésteres deben ir en vehículo oleoso, siendo sólo aptos para empleo intramuscular. El

segundo grupo de derivados abarca sustancias producidas por alteración de la molécula del estradiol. La mejor conocida y la más antigua es el etinilestradiol. Modernamente se ha introducido el metilestradiol. Esta alteración impide su inactivación por el hígado, y no sólo las

TABLA II

## ESTROGENOS NATURALES Y SUS DERIVADOS

Sustancia	Preparados comerciales	Dosis proliferación de Kauffmann	Duración Días
<b>I. PUROS</b>			
Estrona	Perlatan Menformon	40-50 mg	1 - 2
Estradiol	Alterostrin Progynon	40-60 mg.	—
Estriol	Ovestin	—	1 - 2
<b>II. ESTERES DE ESTRADIOL</b>			
Benzoato	Progynon B Estrolan B Perlatan B	23-35 mg	1 - 2
Propionato	Ovociclina	25-35 mg	2 - 3
Butirilacetato	Perlatanol	20-25 mg	5 - 9
Valerianato	Progynon-Depot	20 mg.	14-21
Ciclopentilpropanato	Foli-Endo Ret.	—	3-60
<b>III. DERIVADOS</b>			
Metil-estradiol	Perlatanol	2mg. per os	
Etinilestradiol	Progynon C Estrolan E Lynoral	2-3 mg. per os	

Las dosis de proliferación en los grupos I y II se refieren a la vía parenteral, repartidas en un lapso de 14 días. La duración se refiere a una sola inyección.

Los nombres comerciales citados son simples ejemplos, siendo el número de preparados considerablemente mayor.

hace eficaces por vía oral, sino extraordinariamente potentes, más que la sustancia natural.

El estudio comparativo entre los estrógenos naturales y los sintéticos revela que éstos poseen una acción fundamental de tipo estradiol. Las diferencias atañen a su mayor o menor capacidad de provocar hemorragia menstrual —lo que, según los casos, puede ser un efecto deseable o indeseable—, y a sus efectos sobre la hipófisis, lo que permite calificarlos de excitadores, frenadores o indiferentes. En la tabla III se reseñan estas cualidades.

TABLA III  
ESTROGENOS SINTETICOS ADMINISTRADOS POR  
VIA BUCAL

Sustancia	Preparados comerciales	Proliferación endometrio	Producción hemorragia	Acción hipófisis
Dietilestilboestrol . . . . .	Cyren B Sintovar Sintestrol	100-200	250-500	+++
Hexestrol . . . . .	Celum	1000-2000	-1000	+++
Dienestrol . . . . .	Novestron	10-25	2000-5000	---
Acido metilbisdehidrodioisynolice . . . . .	Fenocyclin	3000-4000	1000-6000	---
Acido dimetiletalolenico.		1500	5000	---
Triparaanisilcloroetileno . .	Tace	—	—	---

Las cifras dadas son simples índices comparativos tomados del trabajo de FEALIN (1950). Como base de cálculo puede tomarse la dosis de proliferación del dietilestilboestrol que es de unos 14 mg.

Indudablemente, como ha indicado TAUSK recientemente, es de esperar que la química farmacéutica se esfuerce en lograr sintéticos con sólo algunas de las propiedades de los estrógenos naturales. Especial interés reviste la separación de la acción periférica y de la acción hipofisaria. Un primer paso en este camino parecen ser la para-oxi-propiofenona y el LN-107 (bromodifenilparaetil-feniletileno) a los que se atribuye una acción antihipofisaria careciendo de actividad periférica.

Al intentar establecer los *índices de actividad comparativa* entre los distintos ésteres del estradiol y los sintéticos tropezamos con dificultades extraordinarias. Los experimentos y las dosificaciones comparativas en animales han introducido una gran confusión. En la actualidad se prescinde completamente de unidades biológicas y se habla sólo en términos de peso en miligramos. Pero a pesar de todo, una valoración en términos absolutos es imposible. Sólo podemos hacer pruebas comparativas relativas, sujetándonos a técnicas clínicas muy rigurosas, porque únicamente las pruebas en mujeres tienen valor. La colaboración entre el químico-farmacéutico y el clínico es, en este caso, absolutamente necesaria.

Los procedimientos más empleados para la comparación clínica que utiliza la mujer castrada (con útero completo), son :

1.º La elevación del índice picnótico o de cornificación vaginal, después de un período de tratamiento definido (WIED 1954).

2.º La cantidad mínima que administrada en 14 días provoca la proliferación inicial de la mucosa uterina (FERIN 1946) o bien la cantidad necesaria para establecer una proliferación totalmente desarrollada (KAUFFMANN 1934), igualmente en 14 días.

3.º El tiempo que transcurre después de terminado un tratamiento definido (por ej. 20 mgrs. en 12 días) hasta que aparece una hemorragia uterina por "*deprivación*" (FERIN 1952).

Hace unos años KUPPERMANN y cols. (1953) estudiaron el efecto comparado mediante unos índices especiales. El *índice "menopáusico"* representa un factor de conversión numérica de los 11 síntomas más corrientes de la menopausia. El *índice "amenorreico"* representa la conversión numérica del grado de hemorragia de deprivación que ocurre después que la paciente ha recibido el estrógeno que se prueba tres semanas, seguido de una inyección única de 100 mg. de progesterona. Se tiene en cuenta la duración e intensidad de la hemorragia y el tiempo que ha tardado en aparecer. Con estos índices se encontró que la sustancia más activa era el etinilestradiol, seguida de los estrógenos conjugados (sustancias estrogénicas de orina de yegua gávida conjugadas con el ácido sulfúrico) y del estilboestrol.

La práctica confirma la elevada potencia del etinilestradiol, que junto con el estilboestrol, o más exactamente, dietilestilboestrol, son los estrógenos de elección para la administración oral. La ventaja de los estrógenos orales es la baratura, tanto por el bajo precio del producto, como por la simplicidad de administración. Las desventajas

son la falta de control y cierta intolerancia gástrica, especialmente a dosis altas, en la mujer no gestante, lo que fácilmente produce olvido de la ingestión e irregularidad en las tomas. Precisamente por esto la administración diaria es mucho más eficaz que la administración en días alternos o discontinua, porque es menos susceptible de olvido, además de que mantiene niveles más estables.

Esto es importante para la posología. Las tres dosis típicas que debía preparar la industria farmacéutica corresponden a 0,1 mg., 1 mg. y 5-10 mg. (para tomar un comprimido cada 24 horas), que son las equivalentes a los tres *niveles de actividad fisiológica* de los estrógenos endógenos (véase SALVATIERRA loc. cit.) Para los restantes sintéticos orales deben tenerse en cuenta las potencias comparables. En la práctica hay una verdadera desorientación en este terreno.

En el campo de los estrógenos inyectables, los únicos sintéticos ampliamente utilizados son los esteres del dietilestilboestrol y algunos nuevos sintéticos de depósito. Realmente, la introducción de los *esteres del estradiol de acción prolongada* ha representado un adelanto extraordinario que ha hecho abandonar completamente los *métodos físicos* de prolongar la acción (soluciones microcristalinas, emulsiones de hormonas, comprimidos para implantación subcutánea), que producían a veces reabsorciones irregulares con efectos indeseados. Entre los nuevos esteres debe destacarse el valerianato, apropiado para el tratamiento cíclico, y el ciclopentilpropionato, así como el polifosfato (éste ya no un éster), que sólo deben utilizarse para largas sustituciones, preferentemente en mujer castrada o menopáusica. La única indicación actual de la implantación de tabletas es, tal vez, la colocación en la vaina de los rectos al cerrar la pared abdominal después de una castración quirúrgica.

La acción de los nuevos esteres al permitir una liberación uniforme del estrógeno natural se aproxima mucho a la fisiológica. El primer efecto visible es la reducción de la cantidad de estradiol necesaria para conseguir un efecto determinado, aunque aún es superior a la que teóricamente se calcula que produce el propio organismo (véase SALVATIERRA). Sin embargo, estos preparados-depósito liberan de todas formas más estrógeno los primeros días, para luego disminuir progresivamente, mientras que en el ciclo normal menstrual de la mujer la producción de estrógeno comienza poco a poco hasta alcanzar un máximo hacia la mitad y el final del mismo. Esto quiere decir que es ilusorio el querer imitar la acción de la naturaleza con una sola inyección de tales preparados al principio del ciclo. Precisamente, según



En mi propia experiencia, los mejores resultados se obtienen de la combinación adecuada de esteroides de acción corta y larga. La duración ideal de estos últimos no debe exceder de 10-14 días.

En este terreno estamos todavía ante datos en estudio, y es aventurado opinar acerca de las posologías convenientes, pero es evidente que la industria farmacéutica deberá poner a disposición del clínico unidades de administración más flexibles, a la vez que preparados de combinación, no sólo de estrógenos de duración variable, sino también de estrógenos de acción diferente, con objeto de simular completamente la secreción fisiológica del organismo, ideal que aún estamos lejos de alcanzar.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DODDS E. C., GOLDBERG L., LAWSON W. y ROBINSON R.—*Nature* 141-247, 1938.
2. FERIN J.—*Gyn. Obst.* 45-790, 1946; *Bruxell. med.* 30-1066, 1950; *J. clin. Endocrinol.* 12-28, 1952.
3. FURUJHELM M.—*Acta endocrinol. (Kbn)* 17-85, 1954.
4. HUBNER K. A. y PUCK A.—*Zbl. Gynäk.* 80-459, 1958.
5. KAUFFMANN C.—*Proceed. Roy Soc. Med.* 27-849, 1933.
6. KUPPERMANN H. S., BLATT M. H. G., WIESBADER H. y FILLER W.—*J. clin. Endocrinol.* 13-688, 1953.
7. MERRILL R. C.—*Physiol. Rev.* 38-463, 1958.
8. PUCK A.—*Klin. Wschr.* 33-865, 1955.
9. PUCK A., KORTE W. y HUBNER K. A.—*Dtsch. med. Wschr.* 92-1864, 1957.
- 10. SALVATIERRA V.—*Rev. Inf. Med. Terap.*—En prensa.
11. SMITH R. A. y ALBERT A.—*Proc. Staff. Med. Mayo Clin.* 30-617, 1955.
12. TAUSK M.—*Revista Organon.* 10, 1959.
13. WIED G. L.—*Geburtsh. Frauenh.* 14-45, 1954.
14. ZONDEK B.—*Lancet.* 227-356, 1934