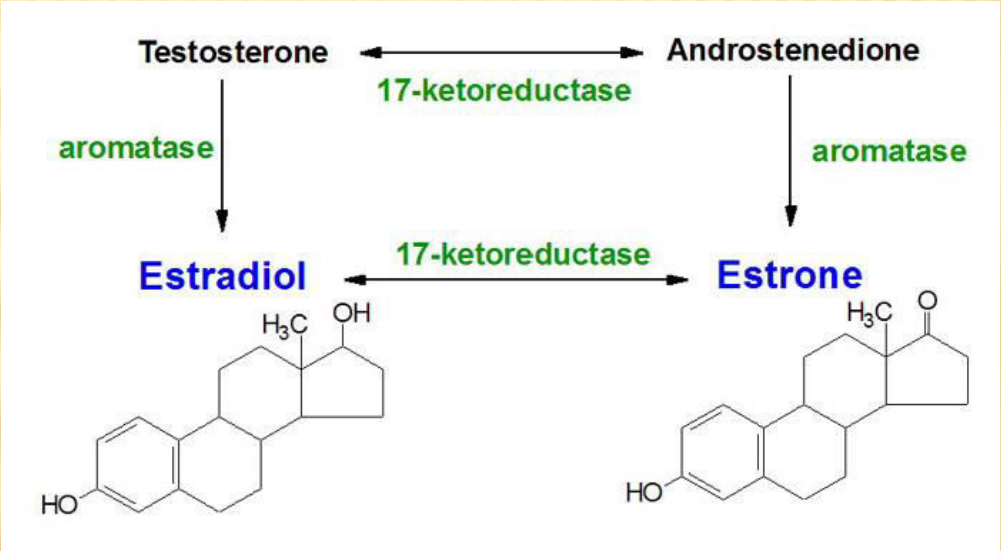
INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Raquel Zeledón Jarquín
UCIMED

AROMATASA

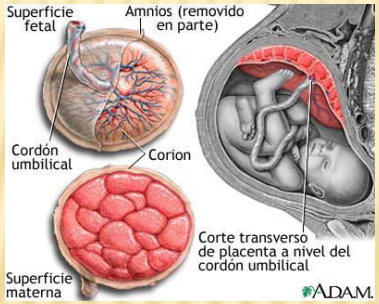
- Es un complejo enzimático que pertenece a la superfamilia del citocromo P450, el cual cataliza la conversión de andrógenos, fundamentalmente testosterona y androstenediona, en estrógenos, principalmente estradiol y estrona.



AROMATASA

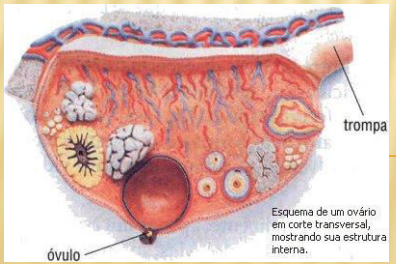
SE EXPRESA EN DIFERENTES TEJIDOS:

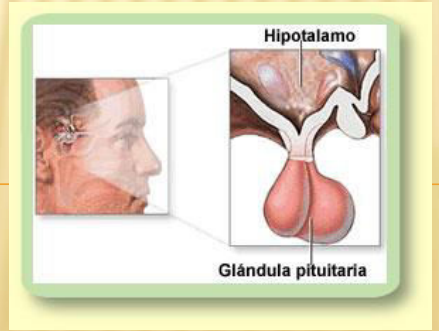
- El ovario y la placenta son los órganos con mayor actividad biológica de aromatización en condiciones fisiológicas.

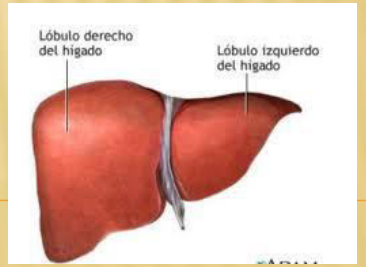


LA EXPRESIÓN DE LA AROMATASA ES MENOR EN OTROS TEJIDOS COMO:

- Hipotálamo
- Hígado
- Músculo,
- Tejido adiposo subcutáneo
- Mama
- Tejido mamario neoplásico.







AROMATASA

En el ovario, las células de la granulosa constituyen la fuente más rica en aromatasas en la mujer durante la vida reproductiva y, por consiguiente, son el principal origen de los estrógenos.

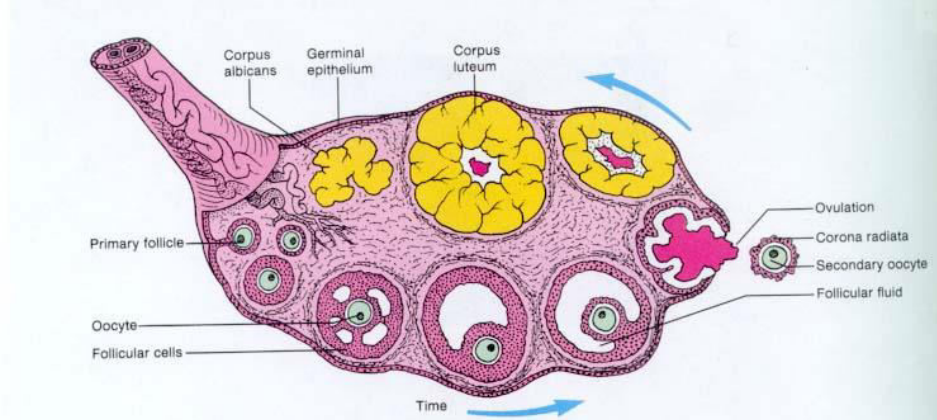
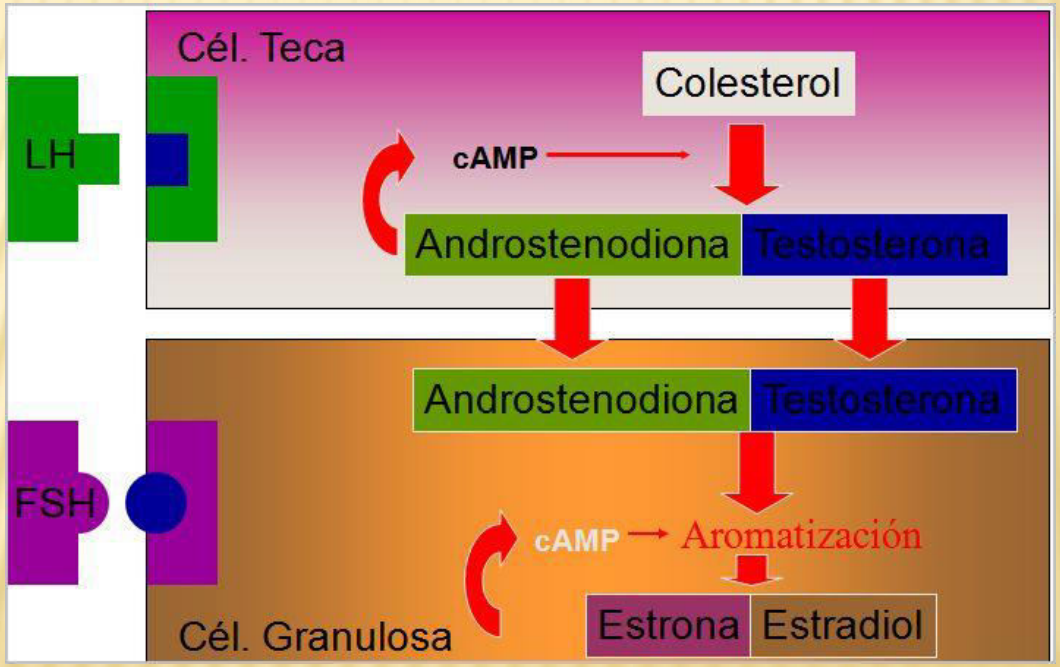


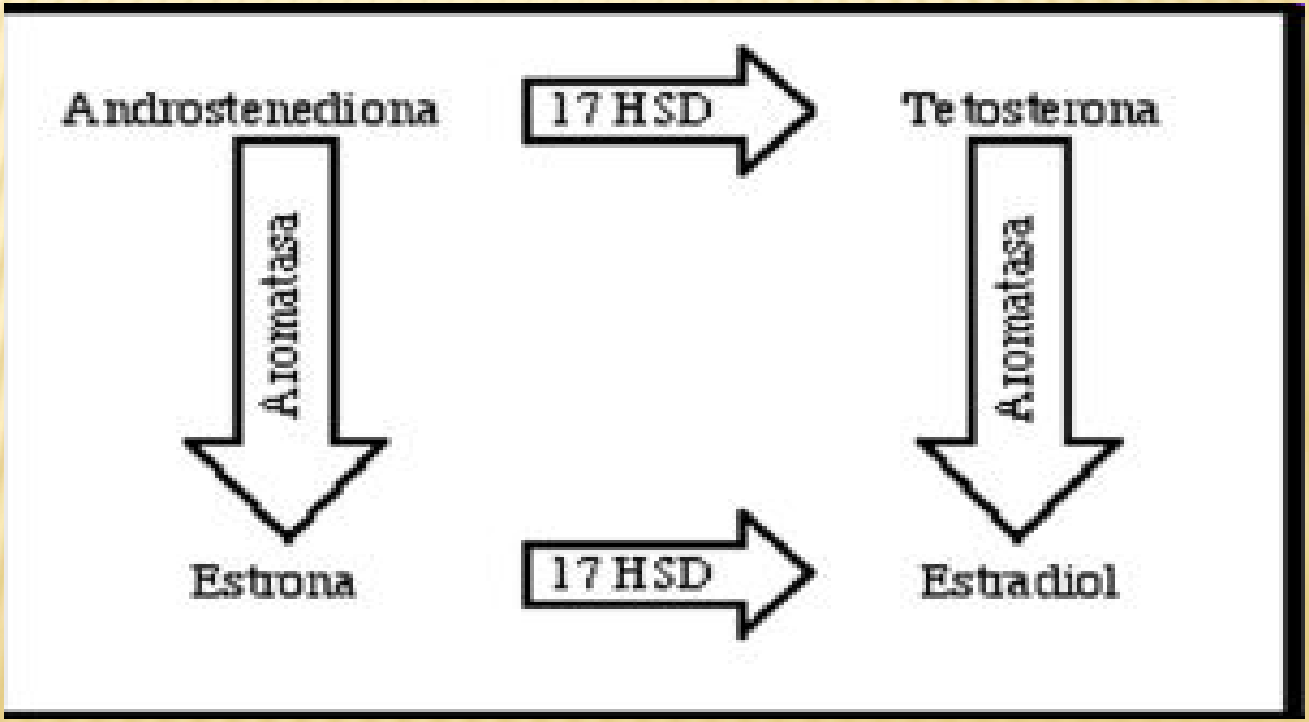
Figure 21.9 A schematic diagram of an ovary showing the various stages of ovum and follicle development.

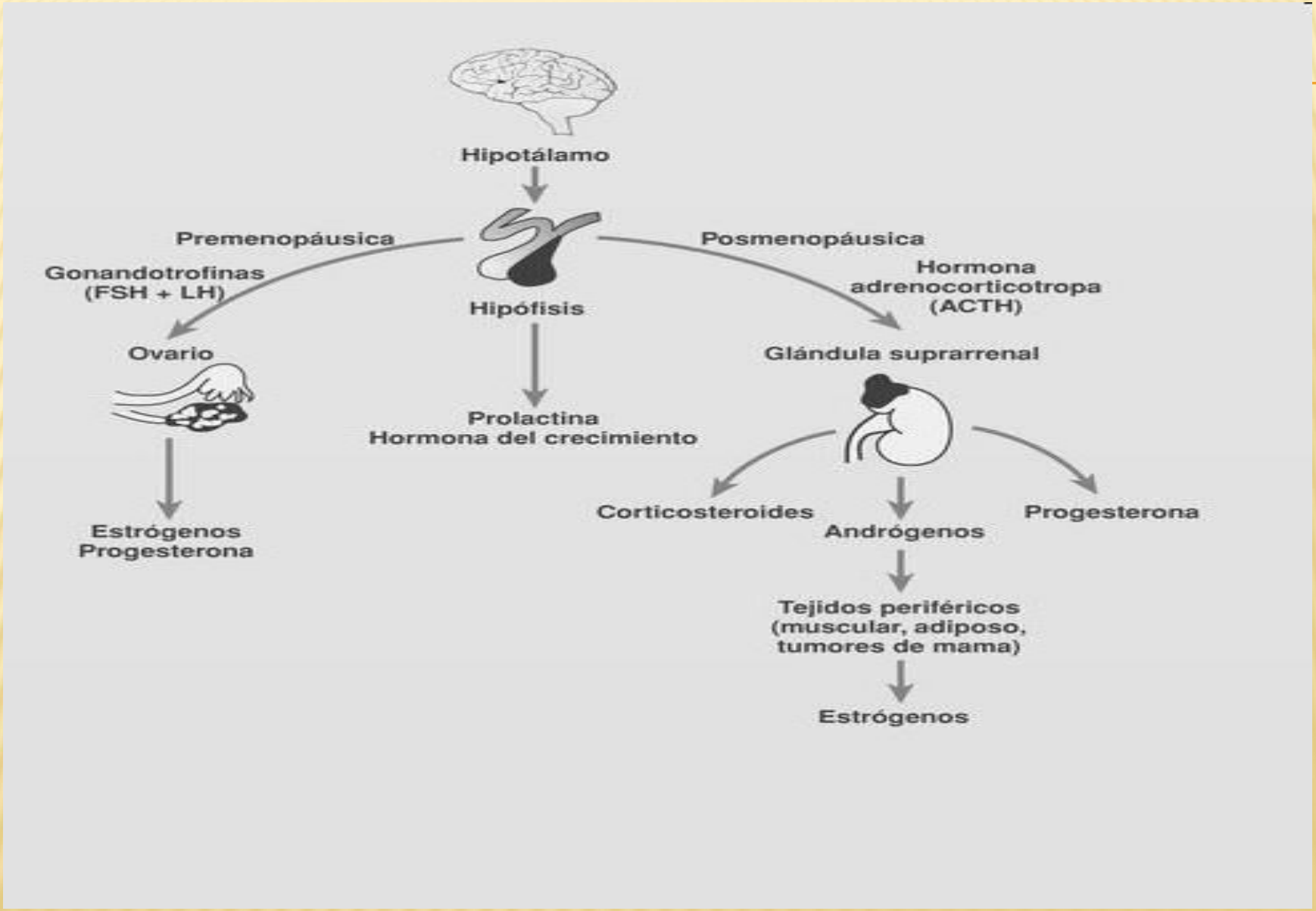
•La hormona luteinizante (LH) modula la producción de andrógenos por las células foliculares de la teca, mientras que la hormona folículo estimulante (FSH) regula la aromatización en las células de la granulosa.



ESTRÓGENOS

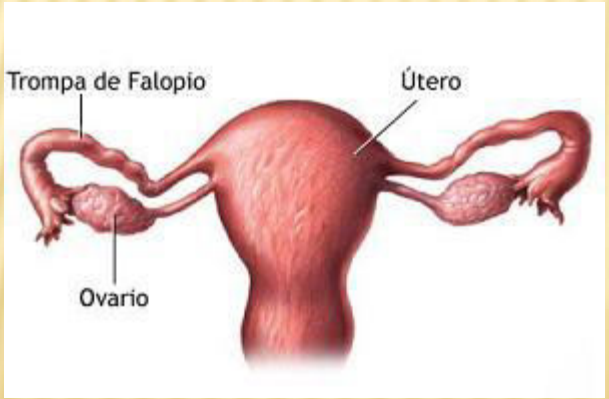
- Los estrógenos esteroideos naturales se forman a partir de los andrógenos androstenediona o testosterona por acción de enzimas aromatasas.

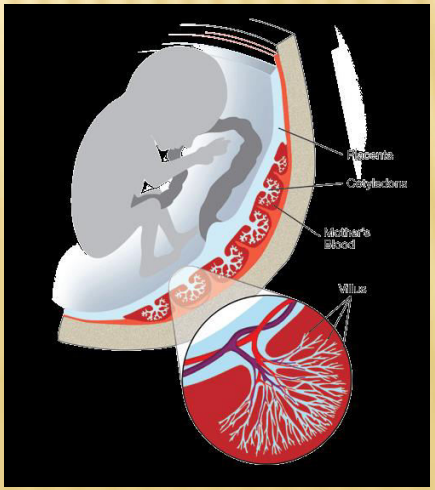



Hipotálamo
Premenopáusica
Gonandotrofinas
(FSH + LH)
Hipófisis
Posmenopáusica
Hormona
adrenocorticotropa
(ACTH)
Ovario
Prolactina
Hormona del crecimiento
Glándula suprarrenal
Estrógenos
Progesterona
Corticosteroides
Andrógenos
Progesterona
Tejidos periféricos
(muscular, adiposo,
tumores de mama)
Estrógenos

ESTRÓGENOS

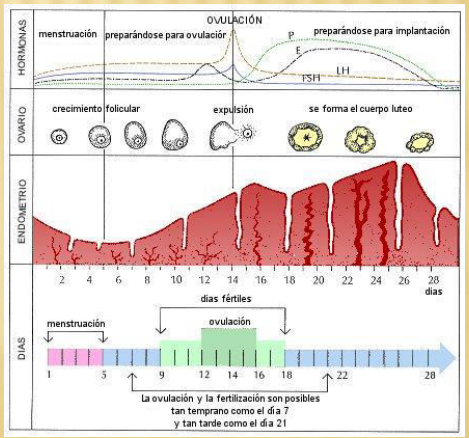
- Los ovarios son la principal fuente de estrógenos en mujeres premenopáusicas y el estradiol es el producto principal.
- El estradiol se oxida en hígado a estrona y estriol.
- Durante el embarazo, la fuente principal de estrógenos es la placenta.
- En mujeres postmenopáusicas y varones, la fuente principal de estrógenos es el tejido adiposo, a partir de andrógenos producidos por la corteza suprarrenal.





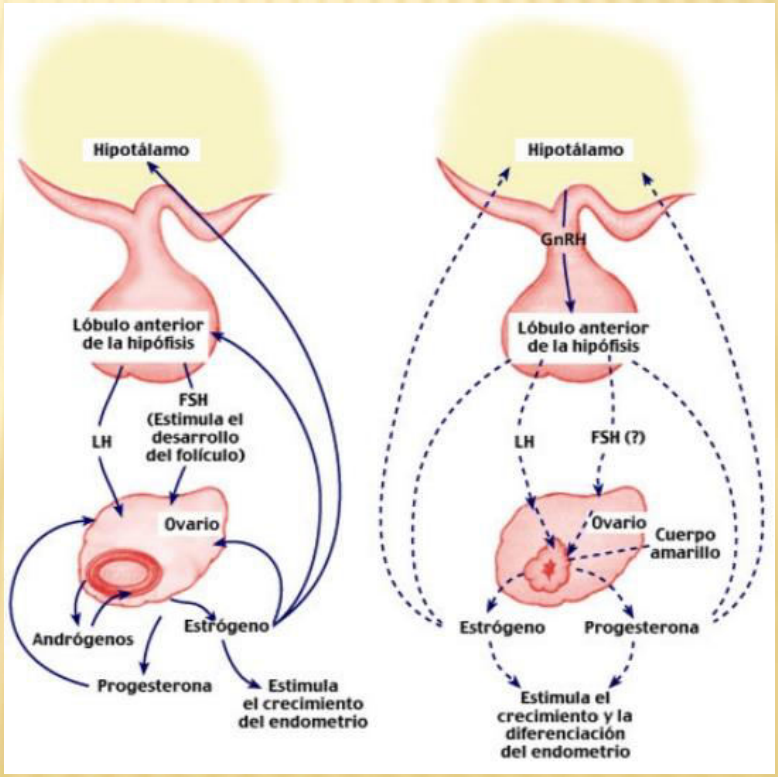
ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS ESTRÓGENOS

- Dirigen el desarrollo de los órganos genitales femeninos y promueven la aparición de los caracteres sexuales primarios y secundarios.
- Favorecen el crecimiento óseo y su especial configuración femenina e inducen el cierre rápido de las epífisis.
- Su producción cíclica es la responsable del ciclo menstrual.



- En la fase folicular del ciclo, inducen la proliferación de la mucosa vaginal y uterina y aumentan la secreción de las glándulas del cuello uterino.

- En el eje hipotálamo-hipofisiario inhiben la liberación de hormona hipotalámica liberadora de FSH y LH (LH/FSH-RH o GnRH), suprimiendo especialmente la secreción de FSH. Favorecen el anabolismo proteico y la retención de agua y sodio.



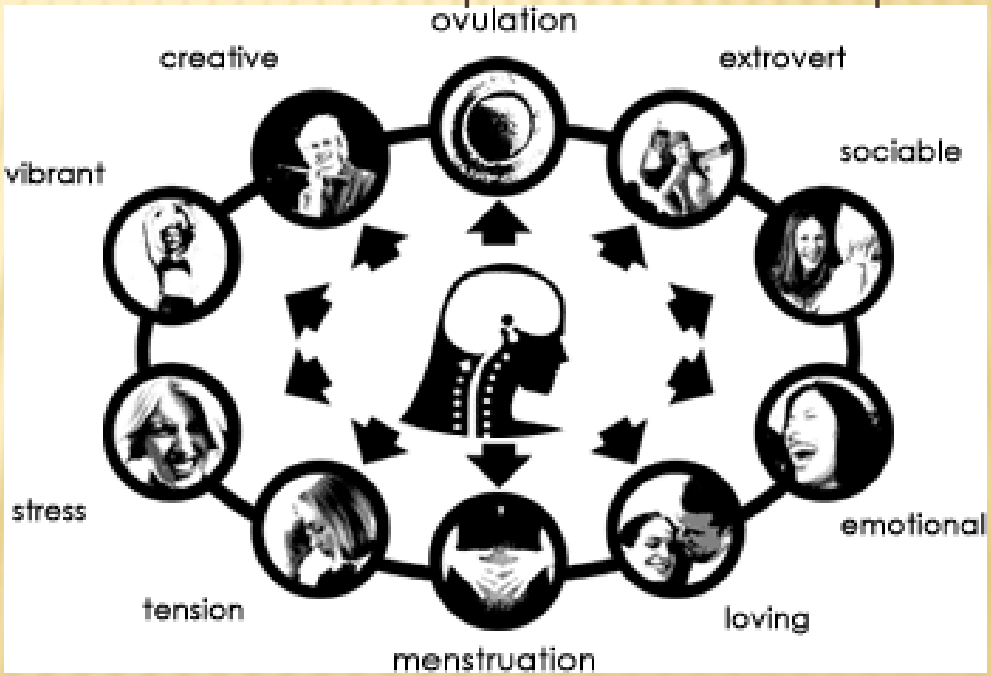
EN LOS ÚLTIMOS 40 AÑOS…

- Se ha visto un aumento dramático en las enfermedades relacionadas con la mujer, nunca antes vistas en la historia.

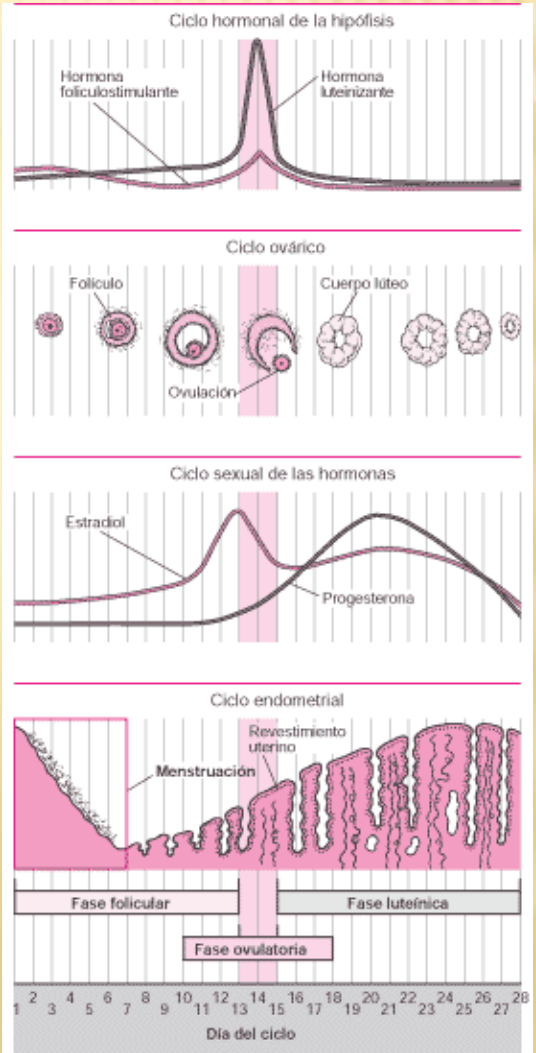
ACTUALMENTE, SE HA VISTO:

- La edad de la pubertad (menarca) ha disminuido de manera importante (hasta 10 años),
- La endometriosis afectando un 15% de la población,
- El síndrome premenstrual (SPM) afectando hasta 50%,
- Fibromas uterinos hasta un 25% de mujeres entre 35 - 50 años
- Cáncer de mama afectando un 10% de las mujeres.

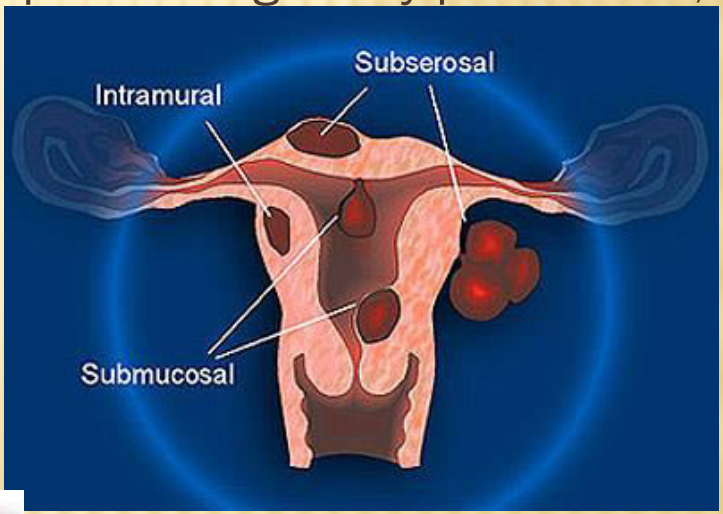
- Existe mucha evidencia científica que apunta hacia un desbalance en diferentes hormonas de la mujer como causa de base de estas patologías, que parecen diferentes pero están relacionadas entre sí, en la mayoría de los casos.
- Desde luego que la genética y otras condiciones ambientales y circunstanciales pueden influir en la aparición de cualquiera de estas condiciones.



- Las 2 principales hormonas del ciclo de la mujer son los estrógenos y la progesterona.
- Una hormona se contrapone a la otra (son antagonistas) Mientras los estrógenos favorecen proliferación celular, la progesterona la controla.
- Se necesitan estas dos hormonas en perfecto balance para tener una integridad en los tejidos, principalmente los dependientes de estas hormonas o los que tienen receptores para ellas. Cuando ocurre un desbalance entre estas dos hormonas es cuando ocurren los problemas.



- Si existe un predominio de estrógenos sobre la progesterona, habrá mayor estimulación de los tejidos con receptores para estrógenos y por lo tanto, mayor crecimiento o proliferación celular.
- Tal es el caso en de:
- Cáncer de mama
- Endometriosis
- Cáncer de endometrio
- Enfermedad fibroquística de mama
- Fibromas uterinos



EN RESUMIDAS CUENTAS…

Si existe un exceso relativo de estrógenos:

- uso de anticonceptivos
- terapia de reemplazo hormonal con estrógenos
- exposición a estrógenos ambientales, etc.. o

Una disminución relativa de los niveles de progesterona

- trastornos anovulatorios
- Hipotiroidismo
- dieta deficiente
- estrés crónico

Ocurre la dominancia estrogénica

INHIBIDORES DE LA AROMATASA

Los inhibidores de la aromatasa son compuestos que suprimen la biosíntesis de estrógenos a través del bloqueo reversible del complejo enzimático de la aromatasa.

Los inhibidores de la aromatasa se clasifican en dos grupos (Cuadro 1):

Cuadro 1. Inhibidores de la aromatasa de acuerdo con su síntesis y naturaleza farmacológica

Generación	*Tipo 1 (inactivador esteroide)*	*Tipo 2 (inhibidor no esteroide)*
Primera	**Testolactona**	**Aminoglutetimida** Vida media 12-14 horas Dosis 1,000 mg/día
Segunda	**Formestano** Dosis 250-500 mg/día	**Fadrozol** Dosis 2-4 mg/día **Rogletimida**
Tercera	**Exemestano** Vida media 9 días Dosis 25 mg/día	**Anastrozol** Vida media 41-48 horas Dosis 1-10 mg/día **Letrozol** Vida media 2-4 días 0.5 a 2.5 mg/día **Vorozol** Dosis 2.5 mg

TIPO I: INACTIVADOR ESTEROIDEO

1. Compiten con el sustrato natural al unirse al sitio catalítico de la enzima.
2. Después, son transformados por ésta en un producto con actividad alquilante, capaz de reaccionar con la propia enzima.
3. Por último, el inactivador trasformado crea enlaces covalentes en el lugar de la unión al sustrato, o cerca de él, inactivando irreversiblemente la enzima.

•La duración del efecto de los inactivadores depende de la velocidad con que la enzima se recupera a través de su síntesis.

TIPO II: INHIBIDOR NO ESTEROIDEO

Se unen reversiblemente al sitio activo de la enzima.

Esta acción se mantiene mientras la concentración del inhibidor sea suficiente para tener ocupado el sitio de unión enzimático

Ejerce cierta actividad androgénica, que se considera contrarresta la pérdida ósea ocasionada por la hipoestrogenemia.

PRIMERA GENERACIÓN

- Aparecieron en la década de 1960.
- Sus efectos secundarios limitaron su prescripción.
- La aminoglutetimida fue el primer agente utilizado para inducir adrenalectomía.
- Posteriormente, se observó que bloqueaba la aromatización.

•Este derivado de la glutetimida se prescribía como anticonvulsivo, aunque se encontró que inhibía el citocromo P450, el cual modula la hidroxilación de esteroides dependientes de nitrógeno, particularmente los que median la rotura de la cadena lateral del colesterol; por esta razón, se suponía que suprimía por completo la síntesis de esteroides desde su primer paso.

•Se administró con cierto éxito a pacientes con cáncer de mama; sin embargo, la supresión suprarrenal secundaria ameritaba el reemplazo exógeno de corticoesteroides.

•Debido a su elevada neurotoxicidad y fotosensibilización, actualmente se prescribe muy poco.

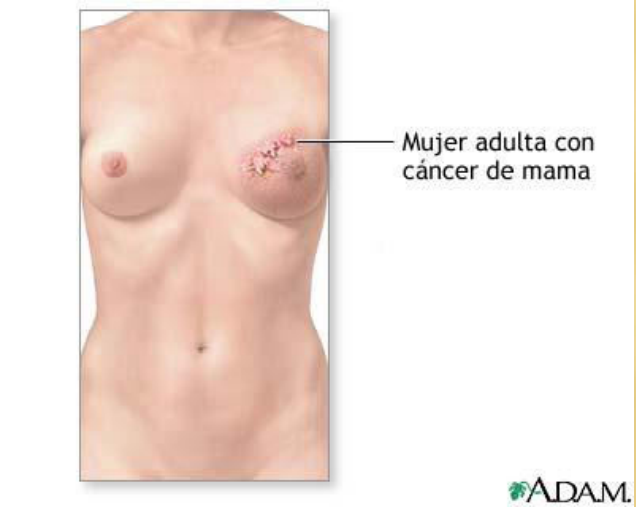
SEGUNDA GENERACIÓN

•El **formestano** fue el primer inhibidor de aromatasa de segunda generación de naturaleza esteroide

•Reemplazó a la aminoglutetimida debido a su selectividad, efectividad y pocos efectos colaterales.

•Desde el punto de vista farmacológico, se considera un inhibidor suicida que se une de manera selectiva y reversible al complejo enzimático.

•A partir de 1980, se ha utilizado para tratar pacientes con cáncer de mama y receptores positivos de estró



•El **fadrozol** es otro inhibidor esteroide de la aromatización de segunda generación

•Es 600 veces más potente que la aminoglutetimida

•Es altamente selectivo y tiene baja toxicidad.

•En algunos países como Japón, está aprobado como tratamiento de segunda línea contra el cáncer de mama.

TERCERA GENERACIÓN

•En 1990 comenzaron a desarrollarse los inhibidores de la aromatasa de tercera generación.

•Fueron aprobados en 1996 por la FDA en Estados Unidos.

•Estos inhibidores son agentes de naturaleza no esteroide de gran potencia

•Son específicos y con mayor eficacia y menor toxicidad que los de primera y segunda generación.

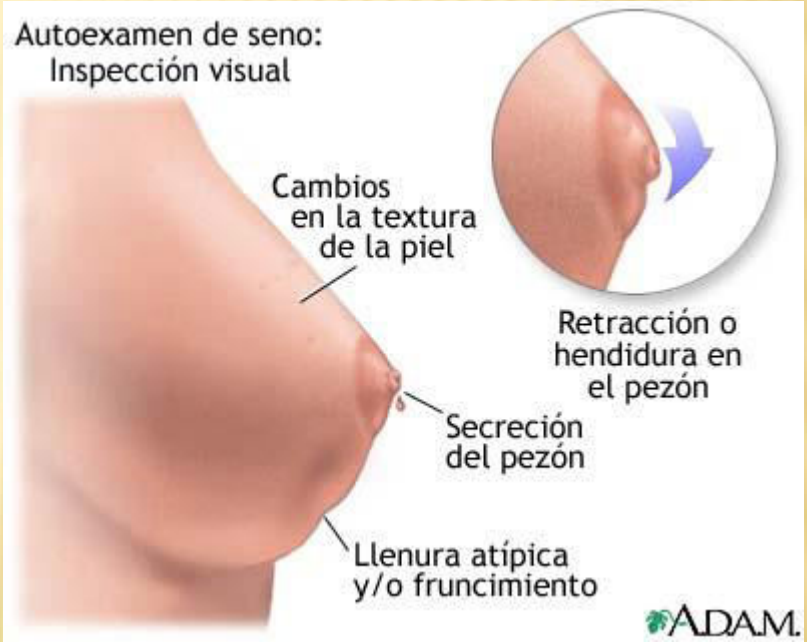
•Los estudios metacéntricos han demostrado que tienen ventajas sobre el tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

EXEMESTANO

•El es un inhibidor tipo 1 de naturaleza esteroide que inactiva irreversiblemente el complejo enzimático de la aromatasa a concentraciones plasmáticas realmente bajas.

•Ejerce una ligera acción androgénica, pero carece de otros efectos hormonales.

•Es de utilidad en el manejo coadyuvante del cáncer de mama



ANASTROZOL

•El es un agente derivado del benciltrazol, que ha mostrado alta eficacia y selectividad como inhibidor de la aromatasa.

•Carece de efectos en la síntesis de aldosterona y de cortisol.

•Su vida media es de 32.2 horas, que es comparativamente superior a la de los agentes esteroides.

•Fue el primer inhibidor de la aromatasa de tercera generación aprobado por la FDA, el cual está indicado para tratar pacientes con
•cáncer de mama metastásico resistente a tamoxifeno.

•Se indica como tratamiento de segunda línea del cáncer
•de mama

LETROZOL

Es otro inhibidor de la aromatasa de tercera generación, no esteroide, que fue aprobado por la FDA para el manejo coadyuvante del cáncer de mama.

Al igual que el anastrozol, tiene potencia farmacológica y especificidad elevadas, y pocos efectos colaterales.

El vorozol es un inhibidor competitivo específico de la aromatasa, 500 veces más potente que la aminoglutetimida.

Se ha utilizado como fármaco de segunda línea en pacientes con cáncer de mama resistentes al tamoxifeno; es más eficaz que éste y tiene menos efectos secundarios.

VOROZOL

Es un inhibidor competitivo específico de la aromatasa.

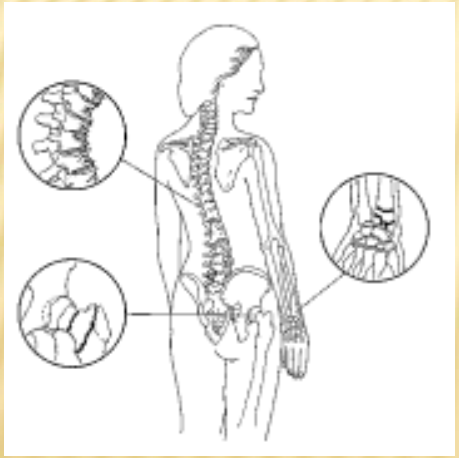
Es 500 veces más potente que la aminoglutetimida.

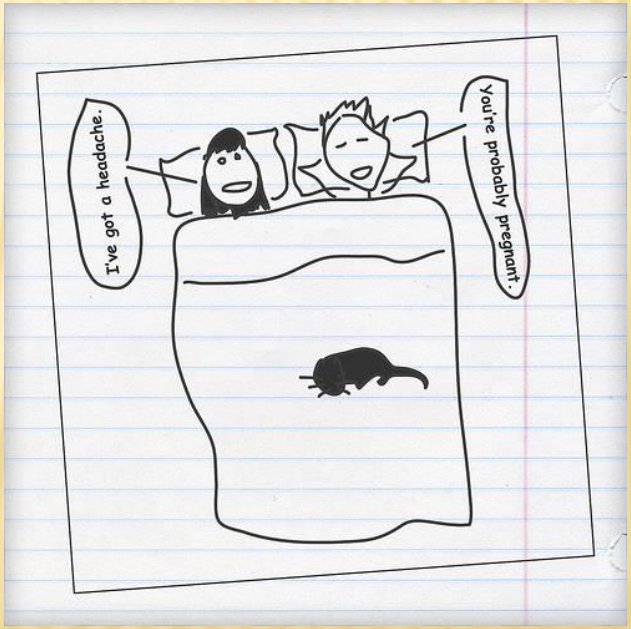
Se ha utilizado como fármaco de segunda línea en pacientes con cáncer de mama resistentes al tamoxifeno; es más eficaz que éste y tiene menos efectos secundarios

EFECTOS COLATERALES

Los más comunes de los inhibidores de la aromatasa de tercera generación son:

- Bochornos
- Artralgias
- Sequedad vaginal
- Disminución de la libido
- Osteopenia

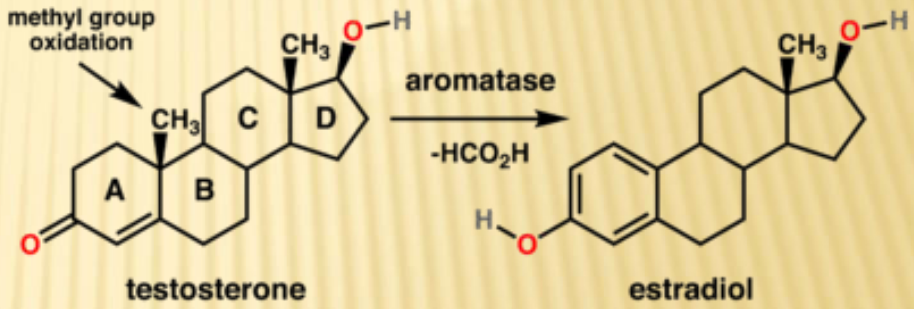




En la actualidad, la principal indicación de estos fármacos es como auxiliares en el tratamiento del cáncer de mama en pacientes con receptores positivos de estrógeno, aunque dado su mecanismo de acción, han sido de utilidad y de potencial aplicabilidad clínica en algunos eventos fisiopatológicos con repercusiones reproductivas, como los que se mencionan a continuación.

INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

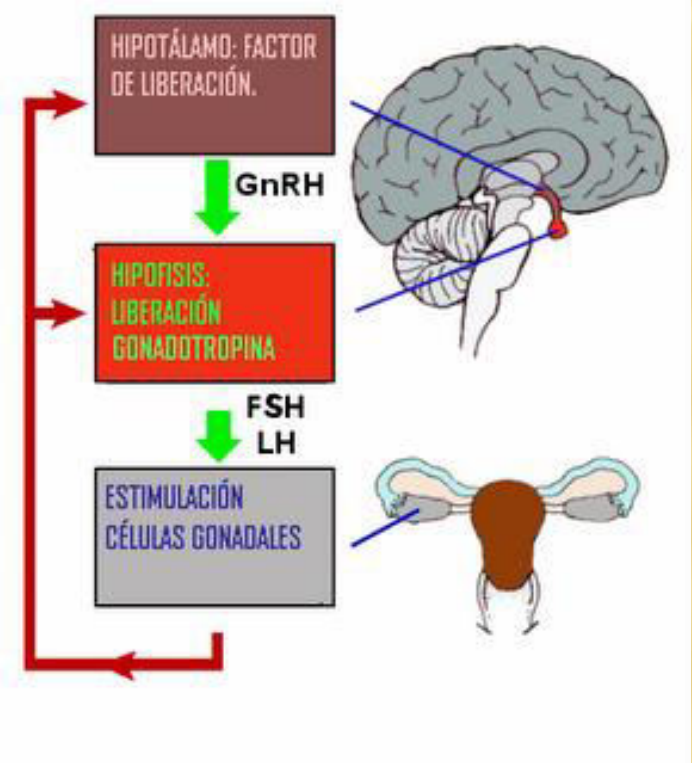
El mecanismo teórico de la inducción de la ovulación con inhibidores de la aromatasa implica el bloqueo de la conversión de andrógenos a estrógenos (androstenediona a estrona y testosterona a estradiol), ya sea en el ovario o en la periferia, y secundariamente la reducción de la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo y la hipófisis.



INDUCCIÓN DE LA OVULACIÓN

De esta manera se modula la liberación y pulsatilidad de la FSH y el patrón rítmico de LH, con la orquestación final de la foliculogénesis que, conjuntamente con un aumento de los andrógenos intraováricos, propiciará la ovulación y, teóricamente,

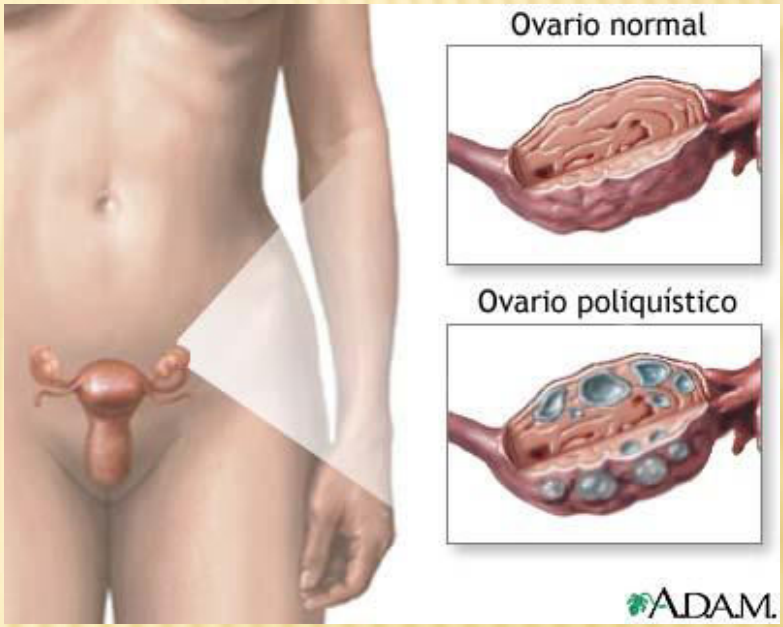
una mayor probabilidad de embarazo.



En pacientes infértiles con resistencia al citrato de clomifeno, los inhibidores de la aromatasa incrementaron modestamente las tasas de ovulación.

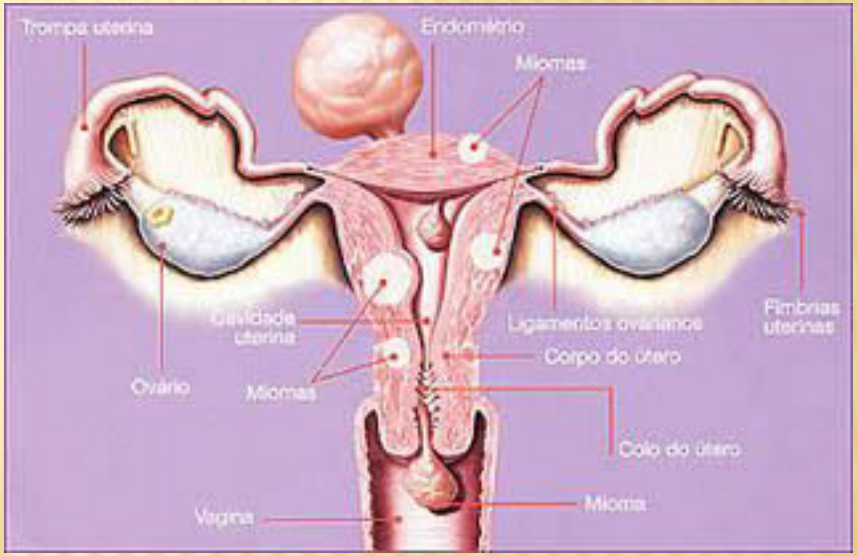
En mujeres con síndrome de ovario poliquístico se recomiendan los inhibidores de la aromatasa como tratamiento de segunda opción, ante la falla o resistencia al citrato de clomifeno

Puede administrarse letrozol o anastrozol del día 3 al
9 del ciclo en dosis variables.



MIOMATOSIS UTERINA

Hace poco, y con base en la estrógeno dependencia del crecimiento de los miomas uterinos y en una mayor capacidad teórica de aromatización miometrial en la etiopatogenia de la miomatosis uterina, se ha propuesto la aplicación farmacológica de los inhibidores de la aromatasa.



MIOMATOSIS UTERINA

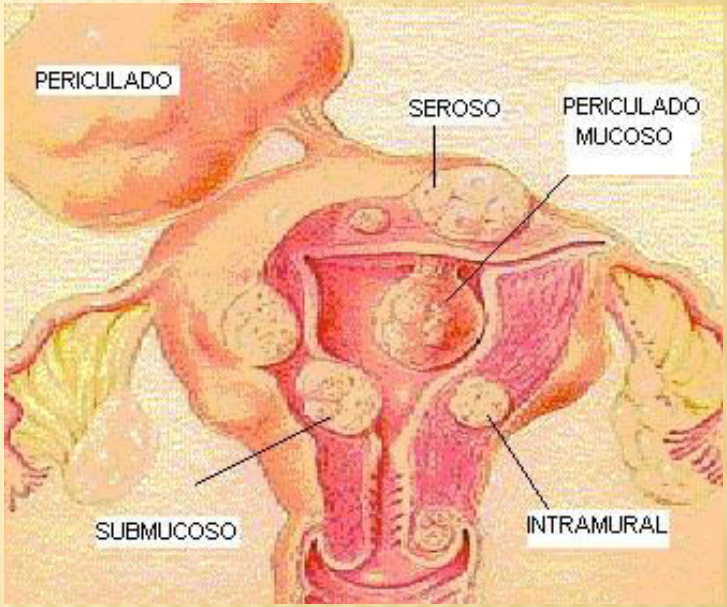
Evidencias preliminares señalan que en pacientes con miomatosis uterina sintomática, el anastrozol no origina hipoestrogenismo sistémico, en comparación con los análogos de la GnRH, y que ambos fármacos evitan la síntesis estrogénica

En el caso de aGnRH el

volumen del mioma se redujo 10%

En tanto que con el anastrozol

disminuyó 40% en un periodo de 12 semanas



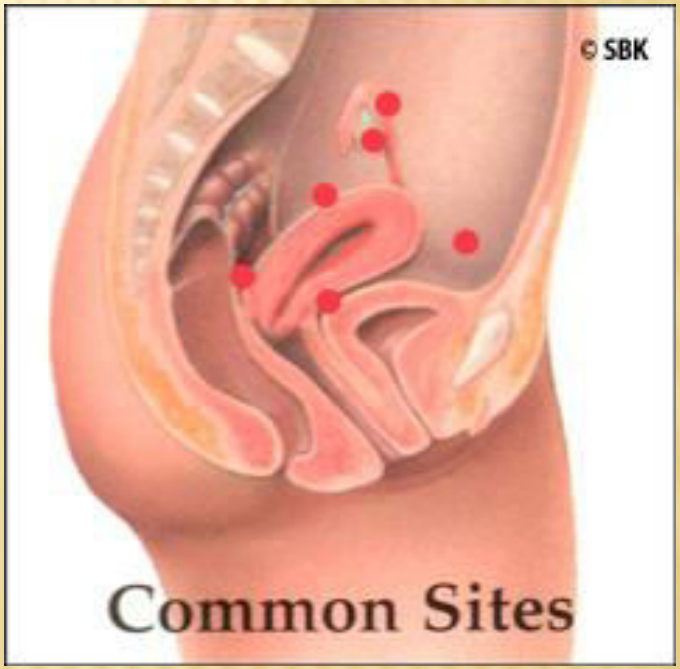
ENDOMETRIOSIS

Es una enfermedad poligénica y multifactorial, estrógeno-dependiente, que puede pasar inadvertida hasta que se manifiesta como un cuadro clínico variable que incluye dismenorrea, menorragia, dolor pélvico crónico e infertilidad.

La aromatización ocurre de manera fisiológica en el endometrio eutópico; sin embargo, se ha demostrado una mayor expresión y actividad de aromatización en el endometrio ectópico, así como alteraciones en la síntesis de prostaglandinas que contribuyen a un estado de inflamación crónica que distingue a la endometriosis pélvica.

ENDOMETRIOSIS

En mujeres que no responden al tratamiento farmacológico, o bien lo hacen de manera parcial con el manejo ablativo, podrían ser de utilidad los inhibidores de la aromatasa, dado que las que padecen endometriosis son dependientes del estrógeno, y algunas de ellas tienen mayor capacidad de aromatización debido a la potencialidad del endometrio ectópico y el sustrato genético poligénico y multifactorial.



ENDOMETRIOSIS

Hace poco se comunicó que las pacientes con endometriosis y dolor pélvico secundario, manejadas con letrozol y anticonceptivos hormonales orales combinados, experimentaron alivio sustancial del dolor pélvico, sin repercusiones en la pérdida de masa ósea después de seis meses de tratamiento

ENDOMETRIOSIS

También se ha descrito que los inhibidores de la
aromatasa administrados durante un periodo de nueve
meses disminuyen de manera ostensible el tamaño y la
actividad de los implantes, y que esto puede deberse
principalmente a la inhibición de la proliferación celular
y al aumento de la apoptosis.

ENDOMETRIOSIS

En casos especiales, como cuando hay endometriosis
en la vejiga, se ha utilizado con éxito la combinación de
letrozol y acetato de noretisterona, pues alivia el dolor
pélvico y los síntomas urinarios

ENDOMETRIOSIS

Existen otros reportes preliminares
que indican
resultados favorables en pacientes
con endometriosis
profunda del tabique rectovaginal;
sin embargo, es necesario
llevar a cabo ensayos clínicos
controlados que
demuestren las ventajas, el riesgo y
el costo-beneficio
de los inhibidores de la aromatasa
en el manejo de la
endometriosis.

CÁNCER DE MAMA

El tejido adiposo mamario tiene actividad de aromatasa pero la concentración de la enzima tiende a ser más alta en el tejido graso de mamas de pacientes con cáncer y en los cuadrantes específicamente afectados por el tumor.

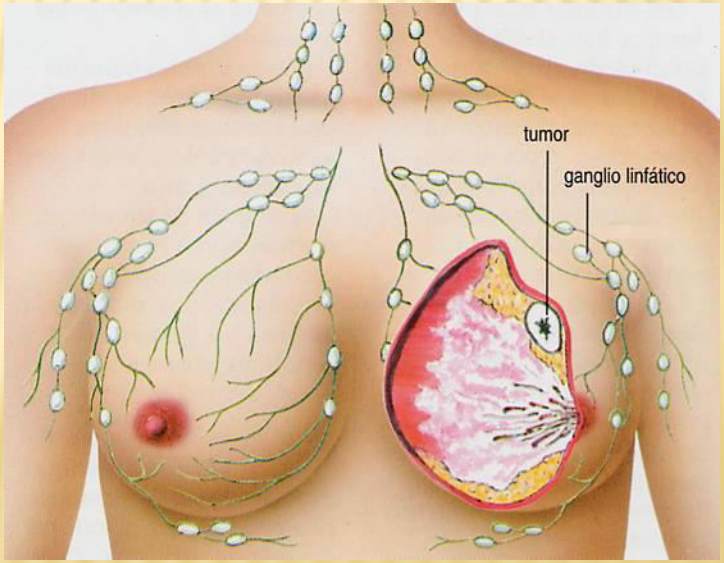
CÁNCER DE MAMA

La posibilidad de interferir con la síntesis de estrógenos o con su mecanismo de acción es, entonces, una opción muy interesante de tratamiento en pacientes con cáncer de mama.

Los estrógenos representan el paso final de una sucesión de reacciones en las que también participan andrógenos y progestinas.

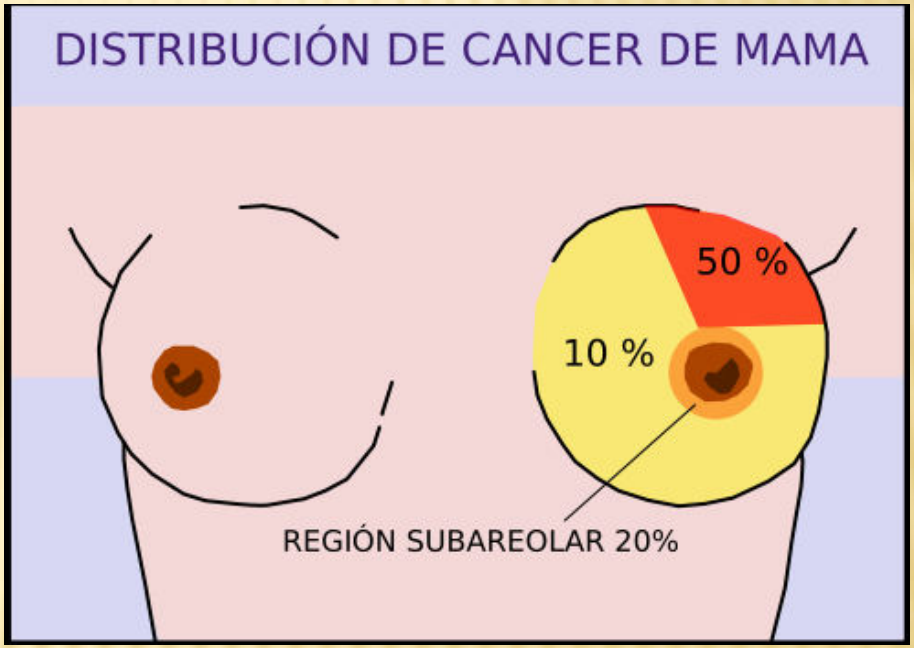
CÁNCER DE MAMA

El método más específico para inhibir la formación de estrógenos (sin interferir con otras vías metabólicas) es, por ende, mediante el bloqueo del paso biosintético final: transformación de andrógenos como androstenediona y testosterona en estrógenos, estrona y estradiol.



CÁNCER DE MAMA

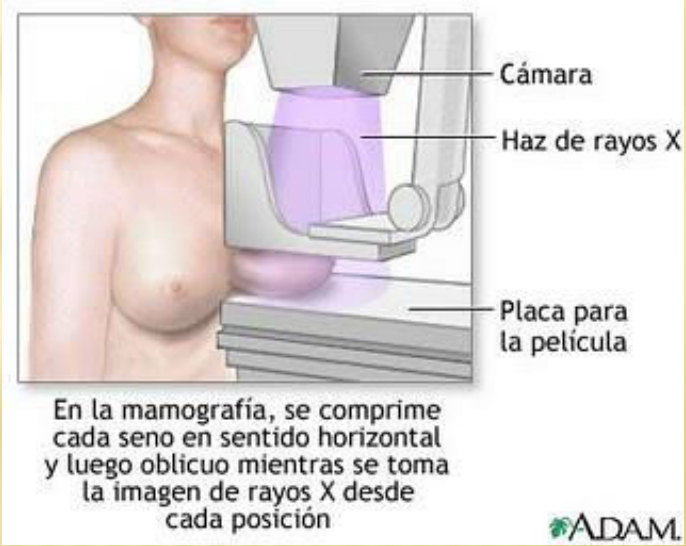
El *Edinburgh Breast Unit* mostró que los inhibidores de la aromatasa se asocian con un índice de respuesta tumoral mayor que el tamoxifeno y, de esta manera, más mujeres pueden ser sometidas a extirpación local.



CÁNCER DE MAMA

El estudio P024 abarcó pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores de estrógenos, tratadas durante 4 meses con letrozol o tamoxifeno.

Un índice de respuesta significativamente más alto y más mujeres tratadas con letrozol pudieron ser sometidas a cirugía conservadora.



NOMBRES GENÉRICOS/NOMBRES DE MARCA DE LOS INHIBIDORES DE AROMATASA

Nombre genérico	Nombre de marca
anastrozole	Arimidex
exemestane	Aromasin
letrozole	Femara

LOS INHIBIDORES DE AROMATASA Y EL TAMOXIFEN

INHIBIDORES DE AROMATASA

- Reducen la cantidad de estrógeno en el cuerpo al impedir que algunas hormonas se conviertan en estrógeno.
- Si los niveles de estrógeno se mantienen lo suficientemente bajos, el tumor no podrá crecer.

TAMOXIFEN

- Bloquea los receptores de estrógeno en las células cancerosas de los senos.
- El estrógeno aún está presente en niveles normales, pero las células cancerosas no pueden recibir una cantidad suficiente de estrógeno para crecer.

	Ventajas (comparación de medicamentos)	Riesgos y efectos secundarios (desde los más frecuentes hasta los menos frecuentes)
Inhibidores de aromatasa	• Menor incidencia de secreción vaginal • Menos problemas de coágulos • Menos incidencia de cáncer uterino	• Dolor de los músculos y las articulaciones • Problemas de memoria y confusión mental • Osteoporosis y fracturas de los huesos • Los efectos en la salud del corazón no son claros
Tamoxifen	• Mejores niveles de colesterol en la sangre • Menor riesgo de osteoporosis y fracturas de los huesos • Menor riesgo de desarrollar cáncer en el otro seno • Disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de seno en las mujeres con alto riesgo	• Rubores (sofocos) • Secreción vaginal y sequedad • Fatiga • Náuseas • Depresión • Pérdida de interés en las relaciones sexuales • Dolor de cabeza • Hinchazón abdominal • Sangrado vaginal • Cáncer uterino • Coágulos de sangre en las venas de las piernas • Coágulos de sangre en los pulmones • Derrame cerebral • Cataratas

Existen tanto ventajas como desventajas al usar inhibidores de aromatasa en comparación con tamoxifen.

Hay que tener en cuenta que tamoxifen ha sido estudiado por más de 40 años y se sabe mucho acerca de este medicamento.

Los médicos aún están aprendiendo cosas nuevas acerca de los inhibidores de aromatasa.

BIBLIOGRAFÍA

- Carlos Páez, Luis. Desequilibrio de estrógenos. Disponible en: http://www.enbuenasmanos.com/articulos/muestra.asp?art=1618 (consultado el 4 Marzo 2011)
- Contreras C, Ana Cecilia. ADYUVANCIA CON INHIBIDORES DE LA AROMATASA. Revista Venezolana de Oncología. . Volumen 18 n.1 Caracas mar. 2006.
- Hinojosa Cruz, Juan Carlos; Ramos García, Rosa Alicia; Vital Reyes, Víctor Saúl. Inhibidores de la aromatasa. Aplicaciones potenciales en medicina de la reproducción. Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción Volumen 3. Número2.2010. Páginas:63-68.
- Pachón Rincón, Juan de Jesús; Posada Villa, Natalia. Panorama actual de los inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología. Volumen 58.Número 2. 2007. Páginas 136-141