

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Efectos hepáticos de los esteroides sexuales

**Dr. Eugenio Arteaga Urzúa**  
Profesor Adjunto de Medicina  
Departamento de Endocrinología, Metabolismo y  
Nutrición

**Dra. Paulina Villaseca Déiano**  
Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Parroquial de San Bernardo

La terapia de suplementación hormonal en la menopausia, con especial referencia a los estrógenos, tiene un impacto en la síntesis hepática de diversas proteínas y lípidos que puede traducirse en cambios en la presión arterial, en la coagulación sanguínea, en la composición biliar, en las lipoproteínas sanguíneas y en las proteínas transportadoras de hormonas. Este impacto hepático es diferente según el tipo de hormona administrada, la vía de administración y la dosis utilizada.

**Vía de administración.** La vía oral implica el ingreso de la droga por vía portal, lo que implica un "primer pasaje hepático" que no existe en condiciones fisiológicas, produciendo un efecto farmacológico que induce directa y rápidamente la síntesis hepática de proteínas y lípidos, debido a las altas concentraciones hormonales que se alcanzan en el hepatocito.

El uso de la vía parenteral (parches dérmicos, inyecciones, pellets subcutáneos y cremas vaginales) permite el ingreso de la hormona por vía de la vena cava, más cercano a las condiciones fisiológicas, lo que hace mucho menos notorio el impacto sobre la síntesis hepática.

**Tipo de hormona.** Existen formulaciones comerciales de estrógenos tanto naturales (estradiol, estrógenos conjugados equinos) como sintéticos (etinilestradiol); este último tiene un efecto hepático muy superior al de los preparados naturales, de ahí que generalmente se recomiende mucho mayor precaución en su uso.

**Dosis utilizadas.** Los efectos hepáticos, independientemente de los dos aspectos anteriores, dependen directamente de las dosis utilizadas. De ahí que la tendencia actual sea emplear las mínimas dosis necesarias para obtener los efectos beneficiosos más trascendentes (protección cardiovascular y detención de la pérdida de masa ósea), minimizando así los efectos adversos a nivel hepático.

En este artículo revisaremos los principales efectos hepáticos de los estrógenos, destacando sus eventuales consecuencias, beneficiosas o perjudiciales.

### EFFECTOS EN LA SINTESIS HEPATICA DE ANGIOTENSINOGENO: HIPERTENSION ARTERIAL

El uso de estrógenos puede inducir hipertensión arterial o agravar una preexistente. Esto es válido especialmente para las mujeres que usan anticonceptivos orales, los que contienen altas dosis de estrógenos sintéticos (entre 30 a 50 µg de etinilestradiol por tableta), mientras que no es muy frecuente cuando se utilizan las dosis de

suplementación recomendadas en la menopausia. Aún más, algunos autores han encontrado disminución de la presión arterial al emplear terapia hormonal de reemplazo durante la menopausia. No obstante, un número pequeño de pacientes menopáusicas (menor del 5%) puede presentar un aumento de la presión arterial asociado al uso de estrógenos, respuesta de tipo idiosincrática que es reversible al discontinuar la droga. Pese a lo anterior, no existe un aumento del riesgo de accidentes vasculares en este grupo de edad.

El mecanismo responsable del aumento de la presión arterial está relacionado al eje renina-angiotensina-aldosterona. Los estrógenos pueden estimular la síntesis hepática de angiotensinógeno, que es el paso limitante de la reacción de la renina. De esta forma, al haber más angiotensinógeno, la acción de la renina determina mayor generación de angiotensina I, la que a su vez es transformada en angiotensina II, por acción de la enzima convertidora del pulmón. La angiotensina II es el más potente vasoconstrictor endógeno y estimula la secreción de aldosterona, que retiene sal y agua.

El aumento de angiotensinógeno es dependiente de la dosis, del tipo de droga utilizada (Tabla 1) y de la vía de administración; los estrógenos conjugados en dosis de 0,625 mg/día lo elevan en un 86%, mientras que en dosis de 1,25 mg lo elevan en un 140%; el etinilestradiol en dosis de 10 µg/día lo eleva en un 129%. El estradiol transdérmico, en cambio, no modifica el angiotensinógeno en dosis de hasta 200 µg/día.

El rol de la elevación del angiotensinógeno en la generación de hipertensión arterial inducida por estrógenos ha sido cuestionado, debido a que se ha demostrado que no hay diferencias en las concentraciones plasmáticas de angiotensinógeno entre las mujeres con hipertensión arterial inducida por estrógeno y aquellas normotensas que reciben igual dosis hormonal. Las mujeres que desarrollan hipertensión tienen un aumento de una forma muy particular de sustrato de renina de alto peso molecular (150.000 daltons) que tiene gran afinidad por la renina y que es inmunológica y electroforéticamente diferente al angiotensinógeno. La inducción de esta forma de sustrato de renina es particularmente notoria cuando se usa etinilestradiol y puede explicar el mayor riesgo de hipertensión arterial asociado a esta droga.

En resumen, el uso de las dosis recomendadas de estrógenos conjugados o de estradiol por vía oral o transdérmica tiene mínima influencia sobre la presión arterial. En caso que se desarrolle una hipertensión o aumente una preexistente, parece recomendable intentar el cambio de terapia a una vía transdérmica para evitar la primera pasada hepática y, eventualmente, el uso de drogas antihipertensivas que inhiban la enzima convertidora de angiotensina.

**TABLA 1**

**VARIACION PORCENTUAL DE ALGUNOS PARAMETROS SERICOS EN EL CLIMATERIO AL ADMINISTRAR ESTROGENOS ORALES**

	Etinilestradiol 10 µg	Estrógenos conjugados 0,625 mg	Estrógenos conjugados 1,25 mg
SHBG	202	134	224
Sustrato de renina	129	86	140
CBG	45	2	31
TBG	51	32	41
LH	-51	-45	-45
Ca/creat. U	-54	-35	-52

Adaptado de Mandel FP et al. *Obstet & Gynecol* 1982, 59:673-679. CBG, SHBG, TBG: Proteínas transportadoras de cortisol, hormonas sexuales y hormonas tiroideas, respectivamente. De acuerdo con estas cifras, el efecto biológico de 10 µg de etinilestradiol equivalen a 1,25 mg de estrógenos conjugados.

**EFFECTOS SOBRE LA COAGULACION SANGUINEA: ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA**

Los anticonceptivos orales pueden aumentar la frecuencia de enfermedad tromboembólica y la ocurrencia de trombosis subclínica en población anglosajona. Este riesgo se potencia en las fumadoras, lo que ha hecho que se recomiende no usar anticonceptivos orales en mujeres fumadoras mayores de 35 años.

Los estrógenos ejercen diversos efectos en los mecanismos de coagulación, algunos de ellos por acción directa de estas hormonas sobre la síntesis hepática de ciertos factores procoagulantes o anticoagulantes. Se ha demostrado que la administración de estrógenos aumenta los factores de coagulación VII, IX, X y fibrinógeno. Sin embargo, en pacientes menopáusicas con terapia de suplementación oral o transdérmica, no se ha encontrado aumento de estos factores procoagulantes.

Además, la administración de estrógenos puede disminuir los factores anticoagulantes naturales, como la antitrombina III y la anti Xa. La antitrombina III es de especial interés. Su origen es hepático e inactiva a la trombina, al factor activado X y a otras enzimas involucradas en la generación de trombina. Se ha demostrado que una reducción superior al 20% de este factor tiene un alto valor predictivo de aparición de enfermedad tromboembólica venosa subclínica. Los anticonceptivos orales que contienen etinilestradiol son capaces de reducir la antitrombina III; en cambio, dosis de estrógenos conjugados de hasta 1,25 mg diarios, como también el estradiol transdérmico, no lo alteran.

Otro factor que se debe considerar es que los estrógenos pueden aumentar el flujo aórtico, carotídeo y periférico, lo que constituye un elemento protector. Además, en la postmenopausia existe normalmente un aumento del sistema fibrinolítico, de manera que aunque aumentaran levemente los factores procoagulantes, la fibrinólisis otorgaría cierta protección a estas pacientes.

La falta de efecto de las dosis hormonales usadas en la postmenopausia sobre los factores procoagulantes o anticoagulantes endógenos, explican por qué no se demuestra mayor riesgo de

enfermedad tromboembólica con esta terapia. Sin embargo, en las pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica en el embarazo o durante el uso de anticonceptivos orales, parece recomendable utilizar sólo estrógenos naturales, especialmente los por vía transdérmica.

Una mención especial merece la progestina asociada a la terapia estrogénica. Se ha demostrado que el acetato de medroxiprogesterona no tiene influencia sobre la coagulación sanguínea. Las progestinas norderivadas, en cambio, pueden estar asociadas a un mayor riesgo de trombosis.

**CAMBIOS EN LOS LIPIDOS BILIARES: COLELITIASIS**

En la actualidad, está claramente establecida la relación entre el uso de hormonas sexuales femeninas y la mayor incidencia de enfermedad litiasica de la vía biliar. El estudio colaborativo de Boston demostró que las usuarias de anticonceptivos orales (entre 20 y 44 años de edad) tenían un riesgo de colestiasis 1,7 veces mayor que las no usuarias.

Esta situación es de especial interés en nuestro país, ya que más de un 50% de las mujeres mayores de 50 años tienen colestiasis y porque el cáncer de vesícula biliar, directamente relacionado con la colestiasis, ha incrementado su frecuencia en los últimos años.

En condiciones normales, la bilis tiene una saturación de colesterol del 75%-90%, de tal forma que pequeños aumentos de esta saturación pueden iniciar la precipitación de colesterol y la formación de cálculos. La estrogénoterapia, por efecto directo sobre la síntesis hepática de los componentes de la bilis, determina un aumento de 50% de la fracción de colesterol de la bilis y una disminución de la secreción de ácidos biliares, todo lo cual le confiere características litogénicas. La síntesis de colesterol está regulada por la enzima hidroximetil-glutaril-CoA-reductasa, que es inhibida por la sal biliar quenodeoxicolato. La estrogénoterapia en dosis elevadas disminuye la concentración biliar de quenodeoxicolato, lo que explicaría el aumento del colesterol en la bilis. Además, se ha comunicado que los estrógenos pueden retardar el vaciamiento vesicular, lo cual es otro factor que puede favorecer la litiasis vesicular.

Sin embargo, estos efectos negativos no han sido demostrados en relación a las dosis reducidas de estrógenos que utilizamos en la menopausia. En nuestro Departamento hemos estudiado a un grupo de mujeres postmenopáusicas con vía biliar indemne en la ecotomografía. En ellas, la composición biliar obtenida por sondeo duodenal (medida en términos de porcentaje de ácidos biliares, lecitina y colesterol y del índice de saturación del colesterol de bilis) permaneció estable después del cuarto mes de terapia hormonal cíclica (estrógenos conjugados 0,625 mg por 21 días asociados a 10 mg de medroxiprogesterona por diez días). Estos datos preliminares sugieren que, al menos respecto a la composición biliar, el uso de estrógenos conjugados en estas dosis no se asociaría a un aumento del riesgo de litogénesis.

**EFFECTO SOBRE LA SINTESIS Y METABOLISMO DE LIPOPROTEINAS: PROTECCION CARDIOVASCULAR**

Se ha establecido en forma categórica que la estrogenerapia en la postmenopausia se asocia a una reducción importante del riesgo cardiovascular. Se ha establecido también que la cardioprotección se consigue por un doble efecto: en primer lugar, por una modificación en la síntesis hepática de las lipoproteínas sanguíneas, factor al que nos referiremos con más detalle más adelante, y, en segundo lugar, por la inducción de cambios locales a nivel de los vasos arteriales que asimismo reducen el riesgo de aterosclerosis (aumento del flujo sanguíneo, vasodilatación arterial, etcétera).

Los estrógenos, aun en las pequeñas dosis utilizadas en la postmenopausia, pueden inducir cambios significativos en la proporción de las distintas lipoproteínas transportadoras de colesterol. Ello depende directamente de la dosis, del tipo de estrógeno y de la vía de administración (Tabla 2). A modo de resumen, podemos mencionar que los siguientes son los efectos inducidos por una dosis de estrógenos conjugados de 0,625 mg o su equivalente oral:

1. Reducción del colesterol total en 6%.
2. Aumento del colesterol HDL (C-HDL) en 13,5%. Desde los estudios de Framingham se ha establecido que existe una correlación

inversa entre la concentración sanguínea de C-HDL y el riesgo cardiovascular. El aumento de C-HDL inducido por estrógenos orales se hace especialmente a expensas de la subfracción HDL2, que es el mejor marcador de la protección cardiovascular. Aun cuando este efecto es dosisdependiente, existe un *plateau* en la respuesta farmacológica, de manera que a largo plazo estas diferencias se minimizan. Es por esto que se recomienda utilizar una dosis baja de estrógenos (estrógenos conjugados 0,625 mg o su equivalente) para inducir este efecto, que en general coincide con las dosis que han demostrado efectividad en la protección ósea.

El mecanismo responsable del aumento de la concentración de C-HDL es doble. Por un lado, incrementa la síntesis de C-HDL y de apolipoproteína A1, efecto que requiere de la vía oral por el primer pasaje hepático de la droga, por lo que no se observa con la terapia transdérmica. En segundo lugar, induce una reducción de la lipasa lipoproteica hepática, que degrada las HDL, efecto que es muy notorio con la vía oral, y que también puede observarse con la vía transdérmica pero con tratamientos más prolongados. Esto explica la ausencia de efecto sobre el C-HDL de la vía transdérmica en dosis de 50 µg de estradiol, el que sólo se eleva con dosis de 100 µg de estradiol y en tratamientos prolongados (24 semanas).

3. Reducción del colesterol LDL en 16%. Este efecto se debe a factores hepáticos y no hepáticos. Disminuye la conversión de VLDL a C-LDL a nivel vascular y aumenta el catabolismo de C-LDL por una inducción de receptores, especialmente a nivel hepático, lo que favorece su remoción de la circulación.

4. Aumento de VLDL en un 14%. Esto se debe a una inducción de la síntesis hepática de triglicéridos y de VLDL. Este efecto es claramente dosisdependiente, a diferencia de lo que ocurre con HDL y LDL (con estrógenos conjugados 0,625 los triglicéridos aumentan en 24%, mientras que con 1,25 mg este ascenso es de 42%). En mujeres normotriglicéridémicas el efecto antes descrito no tiene significación clínica. En mujeres hipertriglicéridémicas, en cambio, esta respuesta puede ser extraordinariamente exagerada, por lo que se contraindica el uso de estrógenos en ellas, en especial los administrados por vía oral. Debe recordarse que la hipertriglicéridemia es un factor-riesgo independiente de aterosclerosis en mujeres.

**TABLA 2**

**CAMBIOS PORCENTUALES EN LAS LIPOPROTEINAS SANGUINEAS EN EL CLIMATERIO AL ADMINISTRAR ESTROGENOS**

	Estrógenos conjugados		E2 oral	E2 transdérmico
	0,625 mg	1,25 mg	2 mg	100 µg
Colesterol HDL	↑16%	↑18%	↑ 15%	NS
Colesterol LDL	↓15%	↓19%	↓ 14%	NS
Triglicéridos	↑24%	↑ 42%	↑ 30%	NS

Adaptado de Walsh BW et al. N Engl J Med 1991; 325:1196-1204. El aumento porcentual de cada lipoproteína se refiere al valor basal, previo al tratamiento. NS = cambio no significativo.

Los estrógenos administrados por vía oral tienen un efecto muy notorio a nivel de la síntesis de lipoproteínas, debido al "primer pasaje hepático", lo que no sucede con las dosis de estradiol transdérmico de uso habitual (50 µg). Esto es lo que hace recomendar el uso de la vía oral para lograr los cambios favorables a nivel del colesterol, especialmente en pacientes con hipercolesterolemia. Cabe destacar, asimismo, que la administración de estriol por vía oral o vaginal no produce cambios en las lipoproteínas, lo que hace plantear que tampoco otorgan cardioprotección.

Todas las modificaciones de las lipoproteínas y de las subfracciones de colesterol explican no más del 50% de la reducción del riesgo cardiovascular observado en las mujeres menopáusicas tratadas con hormonoterapia de reemplazo. Esto resalta la importancia que se está asignando a los factores vasculares locales ya mencionados, o a otros factores aún desconocidos que pudieran ser modificados por el uso de estrógenos.

Es necesario considerar que en toda paciente con útero la terapia estrogénica debe ser asociada a una progestina, la que también ejerce una acción sobre las lipoproteínas, que en general es opuesta a la descrita para los estrógenos. Las progestinas inducen la actividad de la lipasa lipoproteica hepática y por consiguiente favorecen la degradación del colesterol HDL. Este efecto está relacionado a la dosis y a la potencia androgénica de la progestina. La progesterona natural, por ejemplo, tiene poco efecto a este nivel, seguida por las progestinas C21 (acetato de medroxiprogesterona y el acetato de megestrol) y finalmente por las 19-norderivadas (noretindrona y levonorgestrel) que tienen un marcado efecto negativo. Existe una serie de progestinas 19-norderivadas de más reciente generación (desogestrel, gestodeno) que son muy potentes como progestágenos, lo que permite que se utilicen en pequeñas dosis, logrando así un mínimo efecto androgénico a nivel de las lipoproteínas.

Es interesante mencionar que dosis tan pequeñas como 2,5-5 mg de acetato de medroxiprogesterona y 0,35-1 mg de noretindrona, en terapia cíclica por 10-12 días, determinan una protección endometrial adecuada en la mayoría de las mujeres, permitiendo que se mantenga la elevación del C-HDL inducida por los estrógenos. Es por esto que se recomienda utilizar las dosis de progestinas más reducidas posibles.

Además, las progestinas pueden aumentar el C-LDL, especial-

mente las norderivadas potentes, debido a una reducción del receptor de LDL que determina una disminución de la depuración metabólica de esta lipoproteína.

Respecto a las VLDL, las progestinas son capaces de reducir los triglicéridos plasmáticos, lo que es un efecto deseable y opuesto al de los estrógenos.

#### **INDUCCION DE SINTESIS DE PROTEINAS TRANSPORTADORAS DE HORMONAS: ALTERACION DE ALGUNAS DETERMINACIONES HORMONALES**

Las hormonas esteroidales y las tiroideas circulan unidas a una proteína transportadora, quedando como fracción libre una mínima proporción de ellas, que es la fracción activa que interactúa a nivel de los receptores específicos. Sin embargo, las mediciones hormonales habituales efectuadas por radioinmunoensayo o por técnicas afines, miden la hormona total y no la fracción libre. Es por esto que un aumento de la proteína transportadora determina un incremento del valor total de la hormona respectiva (porque hay más transportador que "atrapa a la hormona"), permaneciendo normal la fracción libre, debido al control que ejercen los diversos sistemas de retroalimentación.

Las proteínas transportadoras de cortisol (CBG), hormonas sexuales (SHBG) y hormonas tiroideas (TBG) son sintetizadas en el hígado y pueden ser inducidas por la administración de estrógeno, estímulo que es proporcional a la dosis y que tiene más intensidad cuando se le administra por vía oral o cuando se utilizan compuestos sintéticos (Tabla 1). En general, los cambios en estas proteínas tienen poca trascendencia en clínica, a excepción de las modificaciones en la TBG que determinan variaciones en la medición de hormonas tiroideas. El uso de etinilestradiol en dosis de 10 µg/día sube la TBG en 51% y el uso de estrógenos conjugados 0,625 mg lo asciende en un 32%. Este aumento de TBG produce un aumento proporcional de T4 total (pero no de la fracción libre), lo que puede orientar falsamente al diagnóstico de hipertiroidismo. Esto puede ser obviado por la determinación simultánea de T3 uptake o del índice de tiroxina libre, que permiten corregir el ascenso de T4 mediado por el aumento de la TBG. También podría recurrirse a la medición de la T4 libre, método que es técnicamente más difícil y de costo más elevado.

#### **REFERENCIAS ESCOGIDAS**

1. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986; 314:1615-1620.
2. Devor M, Barrett E, Renvall M et al. Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis. *Am J Med* 1992; 92:275-282.
3. Geola FL, Frumar AM, Tatarov IV et al. Biological effects of various doses of conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 620-625.
4. Kern F et al. Biliary lipids, bile acids and gallbladder function in the human female: effects of contraceptive steroids. *J Lab Clin Med* 1982; 99:798-805.
5. Mandel FP, Geola FL, Lu JKH et al. Biologic effects of various doses of ethinilestradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982; 59:673-679.
6. Walsh BW, Schiff I, Rosner B. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325:1196-1204.