



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE CIENCIAS

**“LOS AMINOESTRÓGENOS COMO UNA
PROPUESTA DE TERAPIA HORMONAL DE
REEMPLAZO”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

BIÓLOGA

P R E S E N T A:

XIMENA CRUZ BAZAN

DIRECTOR DE TESIS

DRA. LUCÍA ALBA MARTÍNEZ MOTA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX

2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	7
1. Menopausia	7
2. Signos y síntomas	11
2.1. Los síntomas de la menopausia de acuerdo con el Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)	11
2.2. Cambios en el índice de masa corporal	12
2.3. Síntomas vasomotores	13
2.4. Síntomas del sistema genitourinario	13
2.5. Libido	14
2.6. Depresión y ansiedad	14
2.7. Memoria	15
2.8. Sueño	15
2.9. Sistema óseo	16
3. Terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la menopausia	16
3.1. Estrógenos	17
3.2. Otros fármacos usados en la TRH	19
3.2.1. Conjugados de estrógenos de origen equino (CEE)	19
3.2.2. Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs)	20
3.2.3. Fitoestrógenos	20
3.3. Progesterona	21
4. Riesgos y beneficios de las TRH	22
5. Los 17 β -AEs	23
Planteamiento del problema	24
Hipótesis	24
Objetivos	24
Métodos	25
Resultados	26
1. Características químicas y farmacología de los AEs	26
2. Efectos de los AEs en el tejido vaginal y uterino	28
2.1. Inhibición de la liberación de LH	29
3. Coagulación sanguínea	29
4. Conducta sexual	31
5. Memoria	34
6. Depresión y ansiedad	35
7. Tejido óseo	38
8. Cáncer	38
Discusión	41
1. Los AEs aumentan el peso uterino	41
2. Los AEs como anticoagulantes	42
3. Los AEs promueven la conducta sexual en rata hembra	43
3. Los AEs mejoran la memoria	44
4. Los AEs reducen la depresión y la ansiedad	47
5. Los AEs reducen la proliferación de células cancerígenas	49
6. Otros efectos de los AEs	50
7. Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación	52

Esta tesis se desarrolló en el laboratorio de Farmacología Conductual, Investigación en Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Bajo la dirección de la Dra. Lucia Alba Martinez Mota.

Este trabajo se realizó bajo el proyecto CONAHCYT 285181 y proyecto INPRFM NC143370.0

Agradecimientos

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a la Dra. Lucía Martínez Mota, mi asesora durante este proyecto, por su invaluable guía, paciencia y apoyo a lo largo de todo este proyecto. Su conocimiento y dedicación fueron fundamentales para la realización de esta investigación, y siempre estaré agradecida por su confianza y orientación.

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Facultad de Ciencias, gracias por brindarme la formación académica y las herramientas necesarias para llevar a cabo este trabajo. También extendiendo mi gratitud al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, especialmente al Laboratorio de Farmacología Conductual, donde desarrollé mi investigación.

Quiero agradecer de manera especial al Dr. Jaime Herrera Pérez y a la Dra. Tania Hernández Hernández, sus enseñanzas y conocimientos enriquecieron mi formación y el desarrollo de este proyecto.

A mis sinodales, Dra. Mariana Segovia Mendoza y Dra. Mónica Flores Ramos, gracias por su tiempo y disposición para contribuir a mi formación académica.

Dedicatorias

A mis padres, Silvia y Gerardo, por su amor incondicional, su apoyo constante y por ser mi fuente de fortaleza en cada paso de este camino. Gracias por sus palabras de aliento, por sostenerme en los momentos más difíciles y por enseñarme con su ejemplo que los sueños se alcanzan con esfuerzo y determinación. Este logro es tan suyo como mío, un reflejo del amor y la confianza que siempre me han brindado.

A mis hermanos y compañeros de vida, Montse y Wicho, por su paciencia, su amor inquebrantable y por ser mi refugio emocional en los momentos de incertidumbre. Gracias por celebrar cada pequeño logro conmigo y por recordarme siempre que soy capaz de alcanzar mis metas. Su amor y compañía han sido esenciales para llegar hasta aquí.

A mi perrita Ary, mi amuleto de la buena suerte, por ser mi compañera fiel y llenarme de alegría y consuelo.

A mis tíos Esme, Aileth e Iván, por su apoyo constante y por inspirarme a seguir adelante, siempre creyendo en mí.

A mis roomies y amigas, Lilia y Miranda, por su amistad, sus risas compartidas y por estar a mi lado en cada etapa de este camino.

Resumen

La menopausia es una etapa de la vida de la mujer que está marcada por cambios hormonales y clínicos significativos, asociados a la pérdida de la capacidad reproductiva. Desde el punto de vista de la salud, el manejo clínico de los síntomas del climaterio plantea desafíos significativos que afectan directamente el bienestar de las mujeres. Las terapias de reemplazo hormonal (TRH) han sido esenciales para aliviar los síntomas menopáusicos, pero conllevan riesgos potenciales. En este contexto, los aminoestrógenos (AEs) emergen como una alternativa prometedora, respaldada por hallazgos de estudios experimentales que abarcan desde modelos celulares hasta evaluaciones conductuales. Esta revisión narrativa sintetiza las investigaciones disponibles sobre los AEs, explorando sus características químicas y farmacológicas, así como sus efectos sobre la coagulación sanguínea, los cambios uterinos y endometriales, el comportamiento sexual femenino, la memoria, la depresión, la ansiedad, y el análisis de algunos mecanismos de acción celular. Los resultados sugieren que los AEs podrían ser una opción terapéutica segura y efectiva para mujeres en la menopausia, aunque se requieren estudios adicionales para evaluar su seguridad a largo plazo, así como ensayos clínicos en humanos. Los resultados de los estudios básicos ofrecen una base sólida para futuras investigaciones con AEs y su aplicación potencial como TRH en la menopausia.

Introducción

La menopausia es un evento biológico marcado por el cese natural de la función reproductiva y conlleva una serie de cambios fisiológicos significativos. El cambio más importante a nivel endocrino es la reducción dramática de los niveles de hormonas sexuales.

A medida que la expectativa de vida de la población femenina continúa aumentando, la menopausia y sus implicaciones en la salud y bienestar de las mujeres se ha convertido en un tema de relevancia. En este contexto, las terapias de reemplazo hormonal (TRH) han surgido como un tratamiento médico fundamental para aliviar los síntomas y prevenir potenciales complicaciones implicadas en la deficiencia hormonal, tales como riesgo cardiovascular, alteraciones del sueño, problemas cognitivos, entre otras condiciones.

Las TRH consisten en la administración oral o parenteral de un estrógeno, una mezcla de éstos, o una combinación de un estrógeno más una progestina, cuyo objetivo es reemplazar las acciones de las hormonas naturales que se pierden por el envejecimiento ovárico. Las TRH han demostrado ser efectivas en aliviar los síntomas del climaterio, como los bochornos, las alteraciones genitourinarias y del sueño, así como en la prevención de la osteoporosis y los cambios metabólicos. Sin embargo, las TRH incrementan el riesgo de trombosis y cáncer de mama, lo que limita sus beneficios. De este panorama deriva la investigación sobre nuevos compuestos que pudieran ser utilizados en la mujer como TRH, tales como los aminoestrógenos (AEs). Estos compuestos sintéticos análogos del 17β -estradiol (E₂), se caracterizan por producir efectos estrogénicos de menor magnitud que el E₂, así como acciones antitrombóticas y anticoagulantes que podrían beneficiar de forma específica a algunas poblaciones de mujeres. Su estudio en modelos de menopausia es fundamental para conocer el potencial terapéutico de estos compuestos, su eficacia y sus posibles efectos adversos.

Con estas bases, el objetivo de este trabajo fue proporcionar un análisis detallado de los efectos farmacológicos de los AEs en modelos animales y celulares, evaluando su eficacia, así como los hallazgos de toxicología, y realizar una propuesta de valor traslacional de los AEs como una TRH. El presente trabajo brinda una visión completa y actualizada sobre la menopausia, abordando tanto los aspectos fisiológicos como su impacto en la calidad de vida de las mujeres. Se analizaron las TRH clínicamente disponibles ponderando sus riesgos y beneficios, y se compararon los efectos de estos medicamentos con los de los AEs.

Antecedentes

1. Menopausia

La menopausia es el cese permanente de la menstruación, se caracteriza por la disminución de la producción de ovocitos, el agotamiento completo de la reserva de los folículos ováricos, y la disminución dramática de las hormonas gonadales (Santoro *et al.*, 2020).

La menopausia se establece con la última menstruación que experimenta la mujer, sin embargo, de forma genérica se conoce también como menopausia a la etapa de cambios endocrinos y somáticos asociados con la pérdida de la función reproductiva.

Para comprender el impacto de la menopausia en la salud, es necesario primero describir el ciclo menstrual femenino, que se compone principalmente de 4 fases descritas a continuación (Figura 1).

- Fase Menstrual: Esta fase indica el final de un ciclo y el inicio del siguiente. Durante aproximadamente 3 a 7 días, el revestimiento del útero (endometrio) se desprende y es expulsado del cuerpo a través de la menstruación. La caída en las concentraciones de E2 y progesterona es lo que desencadena esta fase, marcando tanto el cierre del ciclo anterior como el inicio del nuevo ciclo menstrual.
- Fase Folicular: Esta fase comienza junto con la menstruación y puede durar alrededor de 7 a 21 días. Durante este tiempo, los niveles de hormonas, especialmente los estrógenos, y la hormona folículoestimulante (FSH) comienzan a aumentar, estimulando el desarrollo de los folículos ováricos. El endometrio se vuelve más grueso en preparación para la posible implantación del óvulo fertilizado. Esta fase se vuelve más corta en la transición a la menopausia.
- Ovulación: El pico de estrógenos fásico favorece el incremento de la hormona luteinizante (LH) previo a la ovulación. Alrededor del día 14 del ciclo, el aumento en LH provoca la liberación de un óvulo maduro del ovario (ovulación). Este óvulo está listo para ser fertilizado.
- Fase Lútea: Después de la ovulación, el folículo vacío se convierte en una estructura llamada cuerpo lúteo, que secreta progesterona y estrógenos. Si el óvulo no es fertilizado, el cuerpo lúteo se degenera y los niveles de estas hormonas disminuyen lo que da lugar a la menstruación. En el endometrio hay una mayor vascularización. Estos cambios están destinados a proporcionar un ambiente más nutritivo y adecuado para el embrión en caso de fertilización. Si no hay fertilización y el óvulo no se implanta, el cuerpo lúteo se degenera al final de la fase lútea, disminuyendo la producción de

progesterona. Esta disminución hormonal lleva a la descamación del endometrio y al inicio del período menstrual.

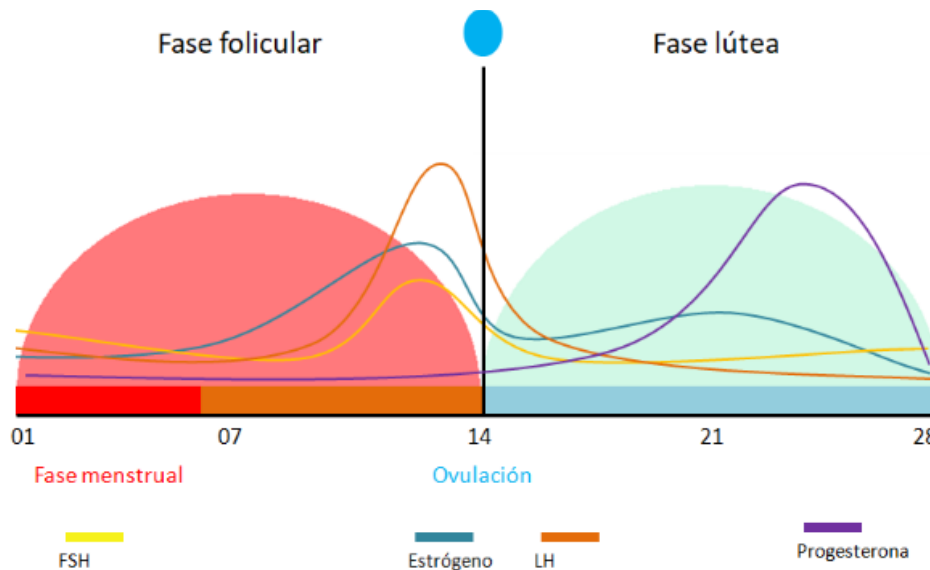


Figura 1. Ciclo menstrual en la mujer. (FSH: Hormona foliculoestimulante, LH: Hormona luteinizante).

Si el óvulo es fertilizado, el cuerpo lúteo continuará produciendo hormonas para mantener el endometrio y facilitar la implantación del embrión. Si el embarazo no ocurre, estas fases se repiten en un ciclo de aproximadamente 28 días, aunque la duración puede variar de una mujer a otra, así como en diferentes etapas de la vida reproductiva.

El eje hipotálamo-hipófisis-ovario (Figura 2) es el circuito que mantiene funcionando la secreción hormonal, la ovulación y la capacidad reproductiva. En las hembras de los primates, al igual que en los roedores, la ovulación es de tipo espontáneo, es decir, es coordinada por señales hipotalámicas en las que hay una interacción con la hipófisis y subsecuentemente con los ovarios. El hipotálamo (núcleo arcuato y área preóptica del hipotálamo anterior (POA)) secreta la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), que viaja hacia la hipófisis anterior (también llamada adenohipófisis) donde interactúa con sus receptores en los gonadotropos. En respuesta a esta estimulación estas células secretan las hormonas peptídicas FSH y LH que viajan por el torrente sanguíneo hasta llegar a los ovarios. En el ovario, FSH y LH se unen a receptores en las células de la granulosa, que rodean al ovocito, y en las células de la teca, situadas en la capa externa del folículo, estimulando así la foliculogénesis y la producción de hormonas esteroidales, como estrógenos y progesterona. Durante la fase preovulatoria, el aumento de estrógeno provoca un cambio hacia la retroalimentación positiva, lo cual genera un pico de LH que desencadena la ovulación. Posteriormente, las hormonas esteroidales, principalmente la progesterona, establecen un mecanismo de retroalimentación negativa que inhibe la producción de GnRH en el hipotálamo, reduciendo la liberación de FSH y LH en la hipófisis. Esta retroalimentación negativa se mantiene en la fase lútea posterior a la ovulación, asegurando que no se produzcan nuevos picos hormonales en esta etapa del ciclo (Vadakkadath & Atwood, 2005).

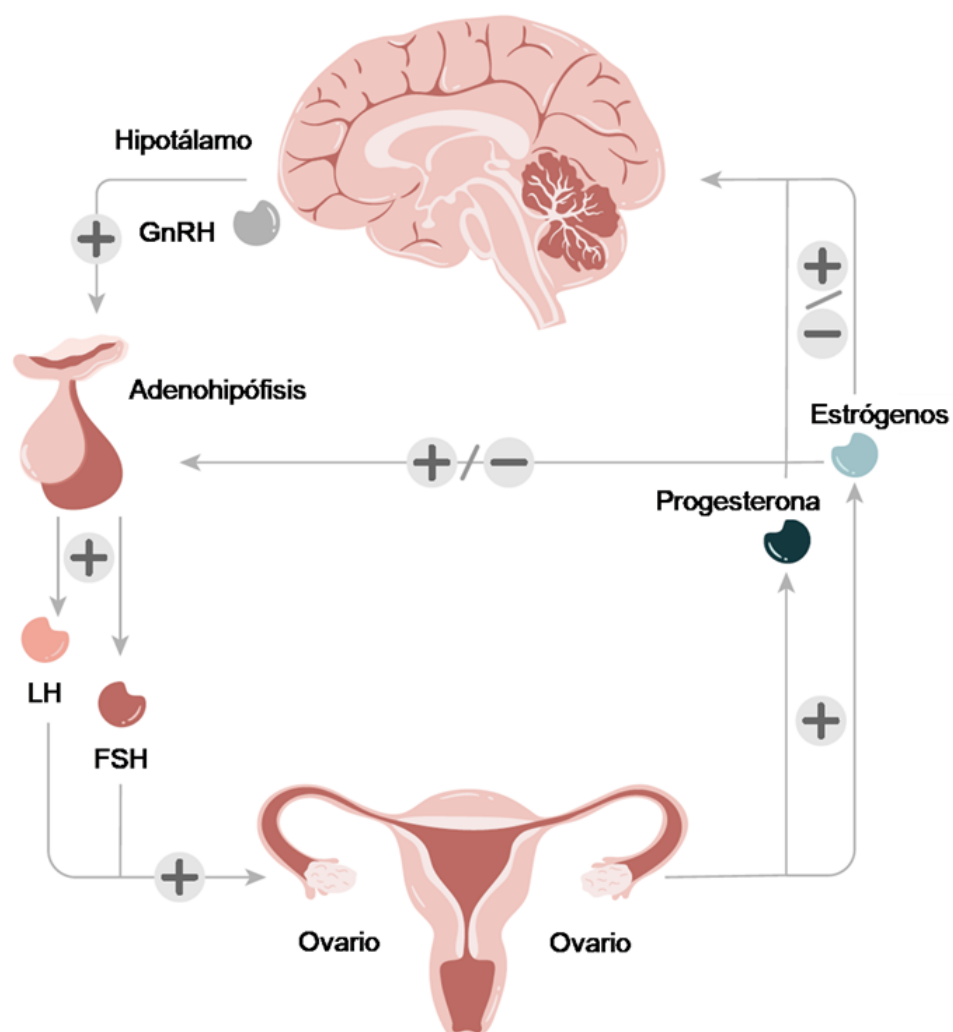


Figura 2. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Tomado de Gutierrez-Castellanos *et al.*, 2022.

Tabla 1. Niveles hormonales durante las etapas del ciclo menstrual y sus cambios durante la menopausia

Hormona	Fase menstrual	Fase Folicular	Ovulación	Fase lútea	Transición menopáusica	Post-menopausia
FSH (mIU/mL)	< 10	> 10	> 10	< 10	10-30	> 40
Estrógenos (pg/mL)	< 80	200 - 300	> 250	> 80	< 30	< 30
Progesterona (ng/mL)	< 1	< 1	5-20	> 10	< 1	-
LH (mIU/mL)	< 7	< 7	> 20	< 7	> 30	> 30

Información tomada de (Brantes,2009, Yen & Jaffe's, 2018).

La vida reproductiva de una mujer tiene una duración de 30 a 40 años, comienza en la menarquia que ocurre entre los 11 y 14 años y concluye con la menopausia que marca el final de los ciclos menstruales.

La transición entre la vida reproductiva y post reproductiva de una mujer es llamada transición menopáusica (TM) o perimenopausia. Esta etapa está caracterizada por una reducción en la cantidad de los folículos ováricos, fluctuaciones en la concentración de las hormonas reproductivas (Tabla 1) que llevan a irregularidades

en los ciclos menstruales, y sintomatología típica del climaterio (Santoro *et al.*, 2020). La TM ocurre entre los 45 y 55 años de edad; en la población femenina mexicana la edad de la menopausia ocurre en promedio a los 47.5 años (Legorreta *et al.*, 2013).

La TM se divide en dos fases principales. La primera fase, conocida como transición temprana, se caracteriza por la aparición inicial de síntomas propios de la menopausia tales como bochornos, sudoración nocturna, alteraciones cognitivas, etc. Es posible observar perturbaciones en los ciclos menstruales, e incluso podría ocurrir al menos un ciclo menstrual en los últimos tres meses. En este periodo surge el fenómeno del “fallo compensado” en el crecimiento folicular, caracterizado por una reducción en los niveles de inhibina B y hormona antimülleriana (AMH) que reflejan la disminución en la fase folicular (Allshouse *et al.*, 2018). Es importante destacar que durante esta fase se registra un aumento en la concentración de la FSH que juega un papel crucial en mantener la ciclicidad en un contexto de una reserva de folículos ováricos cada vez más reducida (Santoro *et al.*, 2020). En la transición temprana, los niveles de estrógenos se mantienen gracias a la mayor actividad de aromatasa (la enzima que transforma andrógenos en estrógenos) en el folículo, llegando incluso a superar los niveles presentes en ciclos de edad reproductiva. Una ovulación más temprana implica que una mayor parte del ciclo ocurra en la fase lútea. La disminución de hormonas esteroides no logra frenar la FSH en esta fase, lo que da lugar al reclutamiento del folículo dominante del próximo ciclo antes de la menstruación (Allshouse *et al.*, 2018).

Durante la TM, se observa una disminución en la sensibilidad de la vía pituitaria-hipotalámica a la retroalimentación positiva y negativa de los estrógenos, lo que resulta en ciclos menstruales anovulatorios (Santoro *et al.*, 2020).

La AMH es un indicador de la reserva ovárica, es decir, la cantidad de folículos disponibles en los ovarios que pueden desarrollarse para la ovulación, esta va disminuyendo a lo largo de la vida reproductiva. El declive de la AMH permite que los folículos menos sensibles del ovario se activen, manteniendo la capacidad ovulatoria ante la disminución constante de gametos (Allshouse *et al.*, 2018). La inhibina B también declina con el avance de la edad, tal modificación refleja la reducción del tamaño de los folículos. Secundariamente a estos cambios en los ovarios la FSH sube especialmente en la etapa folicular temprana. El proceso de pérdida folicular durante la menopausia es inicialmente compensado con una disminución de la AMH y la inhibina B y un aumento intermitente de la FSH que se convierte entonces en una descompensación intermitente hasta que el agotamiento ovárico es total en la menopausia (Allshouse *et al.*, 2018).

La siguiente fase de la TM es la transición tardía, esta se caracteriza por una disminución en la concentración de estrógenos, la insuficiencia ovárica ya no puede compensarse por los cambios en la producción de hormonas ováricas y hormonas hipofisarias (Santoro *et al.*, 2020).

2. Signos y síntomas

2.1. Los síntomas de la menopausia de acuerdo con el Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)

El estudio SWAN (por sus siglas en inglés) inició en 1996, este tenía como objetivo identificar los síntomas en la TM, en los que se incluía cambios en el sueño, composición ósea, composición corporal, rendimiento cognitivo, salud mental, salud vaginal y urogenital (Figura 3). Este estudio se realizó en 3,302 mujeres de diferentes etnias y razas (negras, chinas, hispanas, japonesas y blancas) que contaban al inicio del estudio con una edad de entre 42 y 52 años, con útero intacto y al menos un ovario. Este estudio de largo plazo monitoreó los cambios y síntomas a lo largo de 10 años, es decir, hasta una etapa de posmenopausia tardía (Khouday et al., 2019).

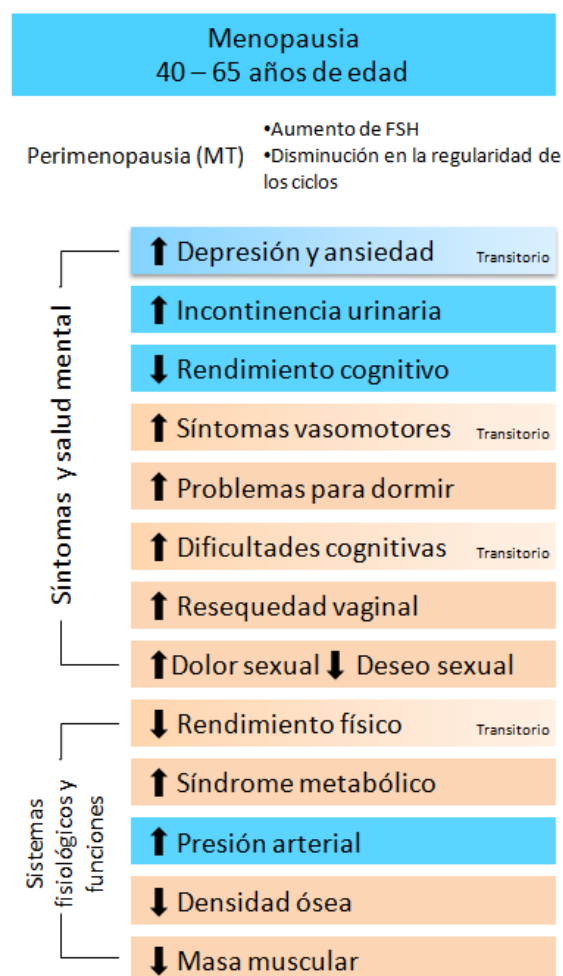


Figura 3. Cambios producidos durante la transición menopáusica identificados en el estudio SWAN. Las barras de color naranja representan los cambios durante la perimenopausia, y las barras azules representan los cambios debidos a la menopausia y el envejecimiento (Modificado de:Khouday et al., 2019).

A partir de los resultados del estudio SWAN se realizó una clasificación de las etapas de la menopausia, de acuerdo con los cambios en la menstruación o sangrado:

- Premenopausia: Sin cambios en el sangrado
- Premenopausia temprana: Cambios intermitentes en el sangrado
- Premenopausia tardía: Sin sangrado entre 3-11 meses
- Postmenopausia natural: Sin sangrado en 12 meses

Además, este estudio puso sobre la mesa la importancia de estudiar a mujeres expuestas a la extirpación de los ovarios, por las que se clasificó como menopausia quirúrgica, es decir, que tuvieron ovariectomía bilateral con o sin histerectomía (Khoudary *et al.*, 2019).

La duración media de la TM es de 4 años, con un rango de 2 a 8 años. Uno de los primeros síntomas de la menopausia es inconsistencia en la frecuencia de los periodos y en la intensidad de sangrado. Los síntomas de forma más global afectan varias dimensiones de la fisiología femenina, tanto a nivel psicológico como en diferentes órganos y tejidos sensibles a las hormonas sexuales. Se ha descrito que los síntomas son más frecuentes durante los primeros dos años después del último período menstrual; sin embargo, hay mujeres que experimentan síntomas por más de una década (Santoro *et al.*, 2020) lo que refleja la complejidad del fenómeno y la importancia de su atención desde un punto de vista clínico. A continuación, se describen algunos de los síntomas y su frecuencia.

2.2. Cambios en el índice de masa corporal

Algunos autores refieren que el aumento de peso está principalmente influenciado por la edad, pero no por la menopausia (Hajian-Tilaki & Heidari, 2007). Los estudios más recientes se centran en las proporciones de la grasa corporal y la masa magra antes, durante y después de la menopausia. Se describió que durante la transición temprana hubo duplicación del tejido graso y descenso de la masa muscular que fue lineal durante los dos años posteriores al último periodo menstrual. Aunque la tasa de crecimiento en la suma de masa grasa y masa magra no difirió entre las fases de premenopausia y postmenopausia (Greendale *et al.*, 2019), se ha observado que durante la menopausia la grasa tiende a redistribuirse hacia la región abdominal llevando a un incremento significativo en la circunferencia abdominal (Poehlman, 1995; Janssen, 2008).

El aumento de grasa en ausencia de estrógeno se debe a una menor tasa metabólica en reposo (REE), descrita como la reducción en el gasto energético básico del organismo. En la menopausia se observa una baja en la REE y un aumento en la ingesta calórica, junto con menor actividad física espontánea, factores que favorecen el balance energético positivo y el aumento de grasa. A nivel bioquímico, la falta de estrógenos inhibe la activación de adipocitos marrones y la transformación de adipocitos blancos a beige, lo que disminuye la termogénesis. Estos adipocitos, al no activarse, queman menos calorías y favorecen el almacenamiento de grasa (Greendale *et al.*, 2019; Hajian-Tilaki & Heidari, 2007). Estos cambios predisponen al desarrollo de obesidad y enfermedades como la diabetes o la hipertensión (Kohrt & Wierman, 2017).

El control del peso desempeña un papel esencial en la salud postmenopáusica y debe considerarse como un aspecto importante desde una fase temprana (premenopausia) para salvaguardar la calidad de vida de las mujeres (Davis *et al.*, 2012).

2.3. Síntomas vasomotores

Los bochornos o síntomas vasomotores (SVM) afectan a más del 80% de mujeres en la TM (Williams *et al.*, 2005). Las mujeres experimentan de manera súbita oleadas de calor que duran varios minutos, la temperatura corporal puede aumentar entre 1-2 grados (Bombí, 2021), comenzando con una sensación de sofoco que se extiende por la parte superior del cuerpo, particularmente en la cara, cuello y pecho, y se acompañan de sudoración excesiva en la cara y torso (Gracia & Freeman, 2018). Estos bochornos pueden durar de 1 a 5 minutos; si la frecuencia de bochornos es alta y abarca la noche, afectan la calidad del sueño, estando relacionados con mayor incidencia de alteraciones del estado de ánimo (Gracia & Freeman, 2018).

Estudios en mujeres y en animales confirman que los bochornos ocurren en respuesta a la privación de estrógenos. Los bochornos están estrechamente sincronizados con los pulsos de LH, lo que sugiere que la generación de éstos está vinculada al circuito hipotalámico neural que controla la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Se sugiere que la secreción pulsátil de GnRH está modulada por una subpoblación de neuronas en el núcleo arcuato (núcleo infundibular en humanos) denominadas neuronas KNDy, que expresan el receptor a estrógeno α (RE α), el receptor a neuroquinina 3 (NK3R), así como los tres péptidos hipotalámicos kisspeptina, neuroquinina B (NKB) y dinorfina. En el hipotálamo de las mujeres postmenopáusicas, estas neuronas experimentan una hipertrofia somática inusual y expresan un aumento de los transcritos génicos de kisspeptina y NKB. Las neuronas KNDy proyectan hacia estructuras clave para la regulación de la temperatura corporal, incluido el núcleo preóptico medial (MnPO), un componente importante de una vía termosensorial de defensa contra el calor. Estas neuronas y el MnPO facilitan la vasodilatación cutánea, un efector importante de disipación de calor por lo que desempeñan un papel importante en la generación de bochornos (Mittelman-Smith *et al.*, 2012).

2.4. Síntomas del sistema genitourinario

El hipoestrogenismo reduce la producción de colágeno, elastina y ácido hialurónico, lo que causa un adelgazamiento del epitelio vaginal. Esto vuelve el tejido más susceptible a infecciones y desgarros, contribuyendo a síntomas de sequedad y malestar en el sistema genitourinario. Los estrógenos promueven la proliferación celular y el engrosamiento del epitelio vaginal, así como una mayor vascularización de la zona, lo que fortalece el tejido y ayuda a prevenir irritación y lesiones (Santoro *et al.*, 2020).

Los síntomas genitourinarios de la menopausia (SGM) ocurren en respuesta a la privación de estrógenos. Los síntomas incluyen atrofia de la vulva y la vagina, resequedad vaginal, estrechamiento y acortamiento vaginal, prolapso uterino e

incontinencia urinaria; estos cambios pueden causar dispareunia (dolor durante las relaciones sexuales), irritación e incremento en el riesgo de contraer infecciones del tracto urinario. La privación de estrógenos causa una reducción del flujo sanguíneo de la vagina, lo que reduce las secreciones vaginales, incrementa el pH vaginal y disminuye la superficie epitelial.

2.5. Libido

En cuanto a la libido, la disminución del deseo sexual prevalece durante la TM (Santoro *et al.*, 2020). Sin embargo, este cambio en la mujer es más notable en la menopausia de origen quirúrgico. La disminución de estrógenos durante la menopausia también se acompaña de una reducción en ciertos andrógenos que sirven como precursores de estrógenos, lo cual afecta los niveles hormonales de ambos tipos. Se reconoce que el descenso de algunos andrógenos, en particular la testosterona, contribuye a la disminución del deseo sexual.

2.6. Depresión y ansiedad

La depresión, en términos generales, se caracteriza por una alteración del estado de ánimo que incluye sentimientos de tristeza persistente, pérdida de interés o placer en actividades cotidianas, cambios en el apetito y el sueño, falta de energía y dificultades en la concentración. Es un trastorno mental que afecta significativamente el bienestar y la calidad de vida de quienes lo experimentan (APA, 2013).

A medida que disminuye la concentración de estrógenos, aumenta la susceptibilidad al desarrollo de síntomas depresivos. Los estudios indican que el riesgo de padecer depresión se incrementa tanto en mujeres sin antecedentes como en aquellas con historial previo; en este último grupo, el riesgo es hasta cinco veces mayor durante la TM (Gracia & Freeman, 2018).

Algunos autores explican esta relación por las acciones de los estrógenos en la actividad de neurotransmisores relacionados con el estado de ánimo y la depresión, como la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NE) (Allshouse *et al.*, 2018), así como cambios en elementos que participan en la neurotransmisión tales como el receptor postsináptico 5-HT₂, y las enzimas que participan en la síntesis de degradación de neurotransmisores, como la triptófano hidroxilasa (TH), la monoamina oxidasa A (MAO-A) y la catecol-amina oxidasa (COMT) (Kugaya *et al.*, 2003). TH es la enzima limitante de la síntesis de 5-HT, mientras que COMT y MAO-A son las principales enzimas responsables de la degradación de las monoaminas sinápticas. En general, el E2 parece promover una mayor síntesis de neurotransmisores y/o disminuir la degradación, prolongando esencialmente los niveles de neurotransmisores en la sinapsis (Shanmugan *et al.*, 2014).

El ácido gama aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio, abundante en los núcleos basales cerebrales y en interneuronas. GABA es crucial para la regulación de la excitabilidad neuronal a través de su interacción con receptores de los subtipos GABA_A y GABA_B. GABA es el neurotransmisor inhibitorio por excelencia por lo que cambios en la transmisión GABAérgica se han relacionado con trastornos

neuropsiquiátricos, como la depresión y la ansiedad. El receptor GABA es un pentámero formado por varias subunidades, se ha propuesto que la subunidad delta es especialmente sensible a neuroesteroides. La actividad del sistema GABAérgico es modulado por neuroesteroides producidos principalmente de forma local en neuronas o glía, pero también por los niveles circulantes de las hormonas sexuales, por lo que experimenta cambios en su función durante la menopausia. Esto puede desempeñar un papel en el desarrollo y la severidad de la depresión en esta etapa de la vida de la mujer, así como en la irritabilidad y la ansiedad (Soares, 2014; Gordon *et al.*, 2015).

2.7. Memoria

El declive de hormonas gonadales durante la menopausia se ha asociado con cambios cognitivos, es decir, en la memoria, atención, percepción visual y fluidez verbal (Mitsiades *et al.*, 2008). Aproximadamente 60% de las mujeres tienen problemas cognitivos durante la TM (Khoudary *et al.*, 2019).

Las demencias son trastornos neuropsiquiátricos degenerativos que se caracterizan por un deterioro cognitivo notable. La enfermedad de Alzheimer (EA) es la demencia más común en la población envejecida (Henderson, 2014) y la más frecuente en las mujeres, mostrando una diferencia por sexo en la prevalencia, del 7.1% en mujeres y 3.3% en hombre de más de 55 años (Ace Alzheimer Center Barcelona, 2021). Esta enfermedad presenta cuatro indicadores principales que la definen: 1) la formación de placas del péptido A β (beta amiloide), 2) la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares; 3) gliosis reactiva y 4) pérdida de memoria total. La deposición del péptido A β en las placas seniles y en la vasculatura cerebral se considera un paso determinante en el mecanismo patogénico de la EA (Davey & Thomas, 2015). El efecto neurotóxico del péptido A β se ha explicado en función de: 1) aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno tales como peróxido de hidrógeno, óxido nítrico, anión superóxido y radicales hidroxilo altamente reactivos; 2) la acumulación de calcio intracelular; 3) una alteración de la fluidez de la membrana; 4) el agotamiento de energía; 5) alteraciones de componentes del citoesqueleto (Limón *et al.*, 2012).

Durante la TM, la disminución de estrógenos produce un estado hipometabólico cerebral que podría servir como sustrato para la disfunción neurológica. Estudios de imágenes cerebrales realizados en una población de mujeres en Nueva York, demostraron que las mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas, de 40 a 60 años, exhibieron un endofenotipo de EA caracterizado por una actividad metabólica disminuida y un aumento de la deposición de A β en comparación con las mujeres premenopáusicas de la misma edad (Mosconi *et al.*, 2017). Estos hallazgos respaldan la idea del impacto del envejecimiento endocrino en el cerebro de las mujeres que podría derivar en un aumento gradual del riesgo de EA en mujeres (Scheyer *et al.*, 2018).

2.8. Sueño

Los problemas de sueño aparecen en las mujeres de mediana edad entre los 45 y 49 años. Las mujeres reportan dificultad para conciliar el sueño, sueño interrumpido

y despertar frecuentemente durante la noche (Williams *et al.*, 2005). Los problemas de sueño están también relacionados con los bochornos (Gracia & Freeman, 2018).

Los patrones de perturbación del sueño pueden presentarse desde la perimenopausia y continúan hasta la postmenopausia. En el estudio SWAN se pudo observar que las mujeres postmenopáusicas tienen más dificultad para conciliar el sueño que las mujeres en premenopausia. Las mujeres con problemas para dormir han reportado algunos síntomas como depresión, ansiedad, fumar y una actividad física baja (Santoro *et al.*, 2020), relacionados con los cambios hormonales propios de la menopausia.

Independientemente de los VSM, despertar frecuente en la noche, experimentar dificultad para dormir, o permanecer despierto durante la transición menopáusica y la postmenopausia, han sido relacionados con la disminución de E2 (Allshouse *et al.*, 2018).

2.9. Sistema óseo

La falta de estrógeno ovárico después de la menopausia provoca una pérdida significativa en la fuerza ósea, aumentando el riesgo de osteoporosis en las mujeres.

La pérdida de estrógenos disminuye la absorción de calcio que promueve la resorción ósea mediada por osteoclastos a través del aumento de la hormona paratiroidea (Riggs *et al.*, 1986) e incrementa la absorción de calcio del intestino (Pinkerton *et al.*, 2014).

La porción mineralizada del hueso está regulada y mantenida por un proceso de remodelación ósea en el cual los osteoclastos eliminan porciones de hueso antiguo (resorción) y los osteoblastos llenan estas áreas de resorción con nuevo hueso mediante un proceso de depósito de colágeno y minerales (formación). Los osteocitos son el tercer componente celular que controla la remodelación ósea al reaccionar ante la carga mecánica y la detección de microfracturas, así como las deficiencias de estrógeno (de Villiers, 2023).

La pérdida ósea incrementa drásticamente en el primer año después del último periodo menstrual y persiste durante 3 años con un promedio de pérdida del 5% por año; luego se ralentiza de nuevo para aproximarse al ritmo de pérdida previo a la antes de la menopausia (Khoudary *et al.*, 2019). La probabilidad de futuras fracturas se puede calcular identificando factores de riesgo en todas las mujeres menopáusicas. La acción preventiva comienza con un estilo de vida favorable para los huesos (de Villiers, 2023).

3. Terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la menopausia

La TRH consiste en proporcionar tratamientos hormonales a las mujeres durante la transición menopáusica, para aliviar los síntomas asociados con la pérdida hormonal en la menopausia. La TRH convencional incluye un componente de estrógeno y un progestágeno para imitar las hormonas producidas por el ovario humano, particularmente para mujeres con útero intacto, ya que los derivados de la

progesterona reducen el riesgo de cáncer cervicouterino en mujeres en edad reproductiva (Harper-Harrison, 2023).

Las terapias de reemplazo hormonal (TRH) son variadas e incluyen opciones que contienen hormonas similares a las producidas por el ovario humano, como los conjugados de estrógenos de origen equino (CEE), así como derivados de origen vegetal, conocidos como fitoestrógenos (Harper-Harrison, 2023).

Algunos estrógenos sintéticos utilizados en TRH son estructuralmente similares a los estrógenos naturales y comparten la estructura de esteroide, mientras que otros, como los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs), son compuestos no esteroideos. Ambos tipos tienen alta afinidad por los RE y pueden estimular funciones estrogénicas en el organismo (Ruggiero & Likis, 2002).

En la TRH se emplean diversas formulaciones de estrógenos que pueden ser administrados de forma oral, percutánea, transdérmica o intravaginal. Las vías de administración se eligen según la situación clínica de la paciente, considerando factores como la función hepática y la presencia de síntomas urogenitales (Martín-Aragón, 2009).

Hay dos modalidades de terapia combinada:

- Pauta combinada continua. La combinación de estrógeno y progestágeno se utiliza de forma permanente sin ningún período de descanso. Esta terapia se utiliza cuando han transcurrido uno o dos años desde la última regla y, en general, para mujeres que no quieren volver a tener sangrado.

- Pauta combinada cíclica o secuencial. El estrógeno se administra sólo durante la primera fase del ciclo, y el progestágeno se añade durante la segunda fase. Una vez que se ha completado el ciclo se realiza un descanso de unos cinco días, durante el cual suele tener lugar la hemorragia menstrual. Este enfoque tiene varias ventajas: protege el endometrio, reduciendo el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial haciendo la terapia más segura para mujeres con útero intacto. (Martín-Aragón, 2009).

3.1 Estrógenos

Los estrógenos sintetizados en el ovario (Tabla 2) son de naturaleza lipofílica, por lo que deben unirse a proteínas transportadoras para desplazarse a través de la sangre, que es mayormente acuosa. Esta misma naturaleza lipofílica les permite atravesar las membranas celulares sin necesidad de transportadores específicos en la superficie de la célula. Químicamente, los estrógenos son compuestos por 18 átomos de carbono, derivan del colesterol en un proceso sintético que pasa por las progestinas de 21 átomos de carbono y los andrógenos de 19 átomos de carbono antes de alcanzar la forma de estrógenos de 18 átomos de carbono. Comparten una estructura básica compuesta por cuatro anillos fusionados, conocidos como el núcleo esteroide. Esta estructura está formada por tres anillos de seis átomos de carbono (anillos A, B y C) y un anillo de cinco átomos de carbono (anillo D) (Figura 6). La disposición de estos anillos se puede describir como una estructura silla, dependiendo de las modificaciones estructurales específicas.

Tabla 2. Estrógenos endógenos

Estrógeno	Periodo cronobiológico con mayor concentración	Concentración Sérica	Afinidad por Receptores
Estradiol (E2)	Fase folicular y ovulación (premenopáusicas)	20-400 pg/ml	Alta afinidad por RE α y RE β
Estrona (E1)	Postmenopausia	10-50 pg/ml	Menor afinidad por RE β
Estriol (E3)	Embarazo (3er trimestre)	0–150 ng/ml	Baja afinidad por RE α
Estetrol (E4)	Exclusivo del embarazo (feto-hígado)	1–10 ng/ml	Afinidad baja por RE α y RE β

Información tomada de (Gruber *et al.*, 2002, Sitruk-Ware & Nath, 2013).

Además de ser producidos en el ovario, los estrógenos, especialmente el E2, también son sintetizados en el sistema nervioso central (SNC) por neuronas y células gliales. Esta producción local de E2 tiene un papel neuroactivo y neuroprotector, influyendo en funciones cognitivas, regulación del estado de ánimo y modulación de la respuesta inflamatoria (Yilmaz *et al.*, 2019). En el SNC, el E2 actúa sobre los receptores estrogénicos distribuidos en regiones clave como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, donde interviene en procesos de plasticidad sináptica y neurogénesis, lo que respalda su importancia en la salud cerebral.

Los estrógenos entran en la circulación sistémica como hormonas libres o unidas a proteínas, ya sea a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) o a la albúmina. Los estrógenos que no están unidos a proteínas tienen la propiedad de difundirse libremente en las células ya que son de naturaleza lipofílica. La respuesta fisiológica celular al E2 comienza en el citoplasma de la célula con la unión del estrógeno a los RE α y RE β . El complejo activado de estrógeno-receptor atraviesa hacia el núcleo de las células para inducir la transcripción de ADN al unirse a secuencias nucleotídicas conocidas como elementos de respuesta a estrógenos (ERE) para llevar a cabo una respuesta fisiológica. Los RE son proteínas codificadas por dos genes principales: ESR1 y ESR2. El gen ESR1, situado en el cromosoma 6, codifica para el RE α , mientras que el gen ESR2, localizado en el cromosoma 14, codifica para el RE β . Los RE están presentes en diferentes tejidos, como el sistema nervioso central (incluido el eje hipotálamo-hipofisario), gónadas, tracto reproductivo, placenta, glándula mamaria, huesos, tracto gastrointestinal, pulmón, entre otros. Los estrógenos también pueden activar señales rápidas a través de mecanismos no genómicos. Estos efectos no genómicos se desencadenan rápidamente, en cuestión de segundos a minutos, sin la necesidad de modificar la transcripción génica (Sirotkin, 2014).

Los estrógenos desempeñan múltiples funciones en el cuerpo femenino. El E2 es fundamental para el desarrollo del tejido mamario durante la pubertad y el

embarazo, así como para la producción de leche materna después del parto. En el útero, estimula el crecimiento del endometrio, preparándolo para la implantación del óvulo fertilizado. En la vagina, promueve la proliferación de las células del revestimiento vaginal y de la vulva, manteniendo la salud y la elasticidad de estos tejidos. Durante la pubertad, es fundamental para el desarrollo óseo y protege contra la osteoporosis al inhibir la actividad de los osteoclastos. También ayuda a mantener niveles saludables de lípidos en la sangre, aumentando el colesterol HDL y disminuyendo el LDL, lo que puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca en mujeres posmenopáusicas (Delgado y Lopez-Ojeda, 2023).

Entre los estrógenos, el estriol, de acción corta, no causa cambios endometriales; por otro lado, el E2, administrado en diversas formas (por ejemplo, como valerato de E2, o E2 hemihidratado) vía oral, parenteral dérmica o vaginal, es ampliamente utilizado, siendo la administración vaginal la más recomendada para tratar la atrofia urogenital (Martín-Aragón & Benedí, 2009).

Los estrógenos sintéticos también se desarrollan para uso clínico, optimizando su absorción y efectividad mediante modificaciones químicas de los estrógenos naturales, lo que facilita su administración tópica u oral. Entre los estrógenos sintéticos esteroideos se encuentran el etinilestradiol, el valerato de E2, el estropipato, los estrógenos conjugados esterificados y el quinestrol. Asimismo, los estrógenos sintéticos no esteroideos incluyen el dienestrol, el dietilestilbestrol, el benzeestrol, el metestrol y el hexestrol (Delgado y Lopez-Ojeda, 2023).

La terapia hormonal con estrógenos puede ser recetada en distintas combinaciones (Tabla 3), ya sea como medicación única o como combinación de estrógenos y progesterona (o derivados de ésta), para tratar síntomas de la menopausia.

Tabla 3. Formulaciones de estrógenos.

Forma de administración	Preparación de estrógeno disponible	Dosificación
Oral	Conjugado	0.3/0.625/0.9/1.25 mg
	E ₂	0.5/1/2 mg
	Noretindrona/ etinilestradiol	1.5 mg/30 mcg
Inyección	Valerato	10/20/40 mg/mL
Intramuscular	Cipionato	5 mg/mL
Transdérmico	Gel tópico	0.52 mg
	Spray tópico	1.53 mg
	Tableta hemihidrato (para inserción vaginal)	10/25 mg
	Crema vaginal de estrógeno conjugado	0.625 mg
	Parches transdérmicos	0.025/0.05/0.075/0.1 mg

Información tomada de (Delgado y Lopez-Ojeda, 2023).

3.2. Otros fármacos usados en la TRH

3.2.1. Conjugados de estrógenos de origen equino (CEE)

Los CEE son un extracto complejo natural obtenido de la orina de yeguas preñadas que contiene 10 estrógenos diferentes. Estos estrógenos son los ésteres sulfatados de estrógenos saturados del anillo B (estrógenos clásicos): estrona (E1; 3-hidroxi-1,3,5 estratrien-17-ona) y 17-estradiol (17-E2; 1,3,5 estratrieno-3,17-diol); y los estrógenos de anillo B insaturado: equilina (Eq; 3-hidroxi-1,3,5,7-estratetraen-17-ona), equilenina (Eqn; 3-hidroxi-1,3,5,10,6,8-estrapentaen-17-ona), 17-dihidroequilina (17-Eq; 1,3,5,7-estratetraen-3,17-diol), 17-dihidroequilina (17-Eq; 1,3,5,7-estratetraen-3,17-diol), 17-dihidroequilenina (17-Eqn; 1,3,5,6,8-estrapentaen-3,17-diol), 17-dihidroequilenina (17-Eqn; 1,3,5,6,8-estrapentaen-3,17-diol) y delta8-estrona (8-E1; 3-hidroxi-1,5,8-estratetraen-17-ona) (Bhavnani & Stanczyk, 2013).

Los EEC pueden ser tratamientos orales o cremas vaginales, deben ser administrados de forma cíclica (3 semanas y 1 semana de descanso) (Ruggiero & Likis, 2002).

3.2.2. Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos (SERMs)

Los SERMs son fármacos no esteroideos que actúan por afinidad a los RE en varios tejidos para producir acciones agonistas o antagonistas (Mitlak & Cohen, 1999). Los SERMs más utilizados son tamoxifeno (Nolvadex) y raloxifeno (Evista). Tamoxifeno actúa como antagonista en los receptores de estrógenos en las mamas y es utilizado para prevenir el cáncer de mama. Raloxifeno es utilizado para prevención y tratamiento de la osteoporosis característica de la menopausia (Ruggiero & Likis, 2002).

El tamoxifeno es un SERM derivado del trifeniletileno, este fármaco compite con los estrógenos por la unión al receptor, este debe coexistir en los tejidos en concentraciones superiores a los estrógenos; sus principales metabolitos son el N-esmetiltamoxifeno y el *trans*-4-hidroxitamoxifeno, que poseen afinidad por los RE α y RE β (Terán & Tppa, 2005). A pesar de sus acciones como antagonista, el tamoxifeno también actúa como agonista de los RE en la mayor parte de los tejidos, entre sus acciones estrogénicas se encuentra la síntesis de receptores a progesterona (RP) y la disminución de la reabsorción ósea.

El raloxifeno es un SERM derivado del benzotiofeno, con afinidad por los RE α y RE β , y con actividad estrogénica que promueve la regeneración del hueso, pero con efectos antagonistas en el tejido endometrial y mamario (Dhingra, 1999).

3.2.3. Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos polifenólicos de origen vegetal con actividad biológica similar a la del E2. Los fitoestrógenos pueden ser clasificados según sus categorías químicas, sus efectos biológicos y fisiológicos en isoflavonoides, flavonoides, estilbenos y lignanos (Cos *et al.*, 2003).

Entre los fitoestrógenos, los flavonoides comprenden el grupo más común de polifenoles vegetales con más de 5,000 compuestos reportados. En las plantas, los flavonoides se producen como metabolitos pero desempeñan roles en la reducción del estrés oxidativo y actúan como reguladores del crecimiento (Kumar *et al.*, 2013).

Los fitoestrógenos son notablemente similares en estructura química al E2 y se unen a los RE α y RE β , con una preferencia por el RE β . Por lo tanto, los fitoestrógenos pueden potencialmente afectar todos los procesos regulados por los estrógenos, incluida la inducción de la globulina fijadora de hormonas sexuales y la inhibición de la aromatasa (Sirotkin, 2014).

3.3. Progesterona

La progesterona es un esteroide formado por 21 átomos de carbono (Figura 5), secretada por el cuerpo lúteo, la placenta y en cantidades pequeñas por el folículo ovárico maduro. Los principales órganos blanco de la progesterona son útero, mamas y encéfalo. La progesterona es la responsable de cambios en el endometrio, cérvix y vagina. Protege al endometrio contra la estimulación de los estrógenos durante los años de vida reproductiva, evitando así la hiperplasia (Berk, 2022).

Además de su producción en las glándulas reproductivas, la progesterona también es sintetizada en el sistema nervioso a partir del colesterol en neuronas y células gliales (acción neuroesteroidea). En el SNC, actúa como una neuroesteroide con efectos neuroactivos, participando en la regulación de la respuesta al estrés, la neurogénesis y la protección contra la excitotoxicidad. La progesterona puede ser metabolizada en el cerebro para producir otros neuroesteroides, siendo la alopregnanolona uno de los más importantes debido a su capacidad para modular los receptores GABA-A, lo que contribuye a su efecto ansiolítico y neuroprotector (Sundstrom-Poromaa *et al.*, 2020).

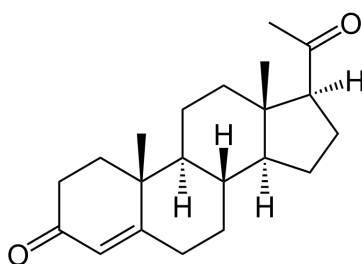


Figura 5. Estructura química de la progesterona.

La progesterona ejerce diversos efectos biológicos a través de mecanismos clásicos y no clásicos. En el caso de los receptores nucleares a progesterona (RP-A y RP-B), pertenecientes al subgrupo de receptores esteroides, la progesterona se une al dominio de unión a ligandos del RP y causa cambios conformacionales específicos. Este complejo receptor-esteroide dimeriza y, al interferir con otros factores de transcripción, interactúa con promotores que contienen elementos sensibles de respuesta a progesterona en los genes objetivo regulados por hormonas. Este mecanismo clásico de acción esteroidea implica la transcripción de ARN y la

síntesis de esteroides, es lento y dura horas o días, y es el principal regulador de la reproducción femenina (Kolatorova *et al.*, 2022).

Además de los receptores nucleares, la progesterona puede ejercer efectos rápidos a través de vías de señalización no genómicas. Estos efectos se observan en diversos tejidos y se producen mediante la activación de una variedad de vías de transducción de señales mediadas por cinasas (ERK), la vía de la proteína cinasa A (PKA) /cAMP, la señalización de la proteína cinasa G (PKG), la activación del Ca²⁺ / entrada de PKC y la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3 K) / Akt. Estas vías no genómicas de progesterona se traducen en respuestas celulares rápidas y pueden influir en una variedad de procesos fisiológicos y patológicos (Kolatorova *et al.*, 2022).

En mujeres con útero intacto, es recomendable agregar un progestágeno en el esquema de la TRH para evitar la hiperplasia endometrial que puede progresar a carcinoma endometrial. La terapia combinada continua de reemplazo hormonal implica tomar una dosis diaria sostenida de un progestágeno y estrógenos, lo que resulta en la regulación negativa de los RE endometrial y en un endometrio delgado y atrófico (Spark y Willis, 2012).

Los progestágenos se utilizan en un gran número de formulaciones farmacéuticas como por ejemplo, progesterona micronizada, dienogest, medroxiprogesterona acetato, acetato de megestrol, acetato de noretindrona, levonorgestrel, entre otros (Spark y Willis, 2012).

4. Riesgos y beneficios de las TRH

La TRH fue el estándar de atención para el manejo de la menopausia hasta el año 2002, cuando las percepciones cambiaron tras la publicación de los resultados iniciales del ensayo de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus siglas en inglés). En este estudio participaron 16608 mujeres de distintas etnias en una edad de entre 50 y 59 años y tuvieron un seguimiento durante 5.2 años durante los cuales recibieron un tratamiento con EEC+MPA (conjugados de estrógenos + medroxiprogesterona). Como se observa en la tabla 4, los riesgos para enfermedades incrementan con la TRH lo que sugiere potenciales efectos adversos preocupantes.

La WHI examinó los efectos de la TRH cuando se iniciaba una década o más después de la menopausia, y encontró que la edad de inicio es crítica para determinar el perfil de beneficios y riesgos. A raíz de los resultados publicados en 2002, la prescripción de TRH disminuyó drásticamente y ha permanecido bajo, impulsando el interés en tratamientos alternativos. Sin embargo, ningún tratamiento alternativo ha demostrado ofrecer el mismo rango de beneficios en múltiples sistemas orgánicos como lo hacen las terapias con estrógenos. La TRH puede proporcionar alivio eficaz para una amplia variedad de condiciones de salud relacionadas con la menopausia, reduciendo potencialmente la necesidad de múltiples tratamientos separados (Langer, 2021).

De acuerdo con los datos presentados en la Tabla 4 del WHI, el tratamiento con EEC+MPA se asoció con un aumento en la incidencia de tromboembolismo venoso, así como un incremento en la probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad tromboembólica. Además, se observó un incremento en la ocurrencia de cáncer de mama, con una incidencia estimada de 9 casos adicionales por cada 10,000 mujeres, según los hallazgos del Grupo Colaborativo sobre Factores Hormonales en el Cáncer de Mama (*Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, 1998). Estos efectos adversos plantean serias preocupaciones para la salud del paciente. Sin embargo, es importante destacar que este tratamiento también ha demostrado reducir la probabilidad de desarrollar cáncer de colon, como lo indican estudios como el realizado por Chlebowski *et al.* (2004) y los datos obtenidos del WHI (2002).

Tabla 4. Incidencia de riesgos de TRH

Resultados	Incidencia Riesgo Relativo	Bibliografía
Enfermedad tromboembólica	2.11	WHI, 2002
Cáncer de mama invasor	1.26	
Fractura de cadera	0.66	
Mortalidad total	0.98	
Nuevos casos de diabetes	0.7	Salpeter <i>et al.</i> , 2006
Deterioro cognitivo leve	1.34	Shumaker, 2004
Depresión	0.68	Rubinow <i>et al.</i> , 2018
Reducción de grasa abdominal	-6.80%	Salpeter <i>et al.</i> , 2006
Bochornos	-17.92%	MacLennan <i>et al.</i> , 2004

A lo largo de los años, han surgido argumentos en contra del estudio WHI, basados en nuevos análisis estadísticos de los datos ya existentes, así como en ensayos clínicos recientes en los que se controlaron variables como la edad de las mujeres, el momento de inicio del tratamiento en relación con la TM o la postmenopausia, el tipo de TRH y la dosis. De forma interesante, los datos de riesgo tromboembólico parecen ser atribuidos a la combinación con progestinas. Sin embargo, los estudios en animales confirman que estrógenos como el E2 tienen actividad procoagulante, lo que sugiere la necesidad de contar con tratamientos que reduzcan este riesgo a la salud.

En apoyo a una nueva visión de los efectos benéficos de las TRH, los datos de ensayos clínicos indican que, para las mujeres que inician la TRH antes de los 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia, la mortalidad por todas las causas se reduce (Tabla 4).

En la actualidad, es necesario desarrollar investigaciones sobre una nueva TRH para poder ofrecer un tratamiento individualizado más seguro y eficaz, manteniendo las propiedades beneficiosas de la hormona natural E2 sin sus efectos protrombóticos y procancerígenos (Flores-Soto *et al.*, 2015).

5. Los 17 β -AEs

En 1985 se sintetizaron los 17 β -AEs, una clase de estrógenos sintéticos, que se caracterizan por poseer la misma estructura química de los estrógenos, con modificaciones en la cadena lateral, pero que producen efectos adicionales o diferenciales en ciertos sistemas o respuestas. Los AEs muestran propiedades anticoagulantes, a diferencia del E2, además, su capacidad para inducir la proliferación de células de cáncer mamario es significativamente inferior a la del E2 (Lemini *et al.*, 2017).

Estos compuestos han sido ampliamente estudiados en diferentes contextos; sin embargo, hasta la fecha, no existen trabajos que aborden específicamente su aplicación en el manejo de los síntomas de la menopausia y su comparación directa con las TRH convencionales. Ante esta situación, se plantea realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de los artículos existentes, con el fin de englobar y analizar la información disponible y así reducir la brecha en la literatura científica. Esta revisión permitirá obtener una visión más completa y precisa de las potenciales ventajas y limitaciones de los AEs como alternativa terapéutica en el tratamiento de la menopausia.

Planteamiento del problema

El aumento en la expectativa de vida de la población femenina ha destacado la importancia de comprender y abordar los desafíos asociados con la menopausia y sus efectos en la salud y bienestar de las mujeres. Si bien las TRH son eficaces en el alivio de los síntomas y la prevención de complicaciones hormonales, también presentan riesgos potenciales, como el aumento del riesgo de trombosis y cáncer de mama. En este contexto, la investigación de nuevos compuestos como los AEs se presenta como una vía prometedora para proporcionar alternativas terapéuticas más seguras y efectivas. Hasta la fecha no existe un documento que compile información sobre la eficacia y seguridad de los AEs ni su comparación sistemática con las hormonas más utilizadas como TRH en mujeres.

Hipótesis

Se postula que las características químicas y farmacológicas de los AEs les confieren efectividad en tratar un rango de signos y síntomas asociados a la privación hormonal en la menopausia. Estos efectos benéficos, inferidos a partir de los estudios preclínicos y básicos, se producen en las hembras con hipoestrogenismo, junto con menor número de efectos adversos en tejidos blanco que frecuentemente son afectados por las TRH convencionales.

Objetivos

- Describir las características químicas y farmacológicas de los AEs, así como su comparación contra estrógenos de referencia.

- Analizar la evidencia experimental de los efectos de los AEs sobre la coagulación sanguínea y en parámetros de estrogenicidad.
- Describir los efectos de los AEs en la conducta de la hembra, utilizando la evidencia experimental de modelos de conducta sexual, memoria, depresión y ansiedad.
- Analizar los mecanismos de acción de los AEs a nivel celular y molecular.
- Investigar los posibles efectos secundarios o contraproducentes de los AEs.
- Proveer recomendaciones y consideraciones para la aplicación potencial de los AEs como una TRH en mujeres en la menopausia.

Métodos

La presente revisión narrativa tiene como objetivo explorar y sintetizar la información disponible sobre los efectos de los AEs en diferentes contextos de investigación. Dado que hasta ahora todos los reportes científicos disponibles son de tipo básico o preclínico, el presente trabajo se centrará en describir los hallazgos en diferentes modelos experimentales.

Para recopilar la información relevante, se llevó a cabo una búsqueda amplia y exhaustiva en bases de datos científicas, tales como PubMed, Scopus y Google Scholar, con las palabras clave: 17β -aminoestrogens, aminoestrogens, Prolame, Butolame y Pentolame. Todos los artículos fueron considerados sin importar su fecha de publicación y sin límite de idioma. También se llevó a cabo una búsqueda en TESIUNAM con la palabra clave " 17β -AEs". Los estudios recuperados fueron evaluados inicialmente mediante la revisión de sus títulos y resúmenes para determinar su relevancia en el tema de estudio. Aquellos que parecían pertinentes fueron seleccionados para la revisión del texto completo.

Los estudios seleccionados fueron organizados de acuerdo con los diferentes modelos experimentales, en una tabla comparativa que detalla el fármaco estudiado, la especie analizada o modelo celular, el sexo y edad de los sujetos, el protocolo de tratamiento, y el grupo comparativo del experimento. Se presentaron los hallazgos obtenidos en cada modelo, describiendo los efectos de los AEs y destacando los resultados significativos.

Los hallazgos se interpretaron en el contexto de la investigación actual sobre los AEs, sus beneficios de acuerdo con el modelo estudiado, y su comparación respecto a las TRH convencionales. Se discutieron las limitaciones de los estudios revisados y posibles áreas de oportunidad para investigaciones futuras.

Se realizaron conclusiones basadas en los principales hallazgos y se resumió la importancia de la investigación sobre los AEs, así como posibles aplicaciones clínicas o futuras direcciones de investigación.

Resultados

Se identificaron un total de 35 artículos y 8 tesis que describen trabajos originales sobre los AEs. Las tesis se distribuyen en 6 de licenciatura, 1 de maestría y 1 de doctorado. Predominantemente, las publicaciones (artículos científicos) se localizaron en PubMed, destacando que la mayoría de ellas no están disponibles de manera gratuita; sin embargo, hay disponibilidad de las publicaciones en diferentes plataformas de acceso controlado. Todos los artículos hallados están redactados en inglés.

1. Características químicas y farmacología de los AEs

Los AEs son compuestos orgánicos derivados de la estrona, un esteroide natural con actividad estrogénica. La síntesis de los AEs implica la modificación química de la estructura de la estrona para introducir grupos amino en la posición C-17 de la molécula (Figura 6). Esta modificación se lleva a cabo a través de reacciones químicas controladas en el laboratorio, seguidas de la purificación y caracterización de los productos resultantes.

En esta tabla 5, presentamos una recopilación de los AEs junto con detalles sobre su peso molecular, punto de fusión, fórmula condensada y completa. La pureza química de los compuestos se reporta en los artículos originales (Fernandez *et al.*, 1985; Lemini *et al.*, 1993) y se ha establecido mediante técnicas espectrales como espectroscopía infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (NMR), espectrometría de masas (MS), y técnicas cromatográficas como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y cromatografía en capa fina (TLC).

Tabla 5. Química y farmacología de los AEs.

AE	Peso Molecular	Fórmula Condensada	Nombre químico
Prolame	329.48	C ₂₁ H ₃₃ NO ₂	N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol)-3-hidroxiopropilamina
Butolame	301.42	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂	17β-(4-Hidroxi-1-butilamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol
Pentolame	315.44	C ₂₄ H ₂₉ NO ₂	17β-(5-Hidroxi-1-pentilamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol
Hexolame	371.6	C ₂₄ H ₃₇ NO ₂	N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17β-il)-6-hidroxihexilamina
Buame	165.27	C ₁₁ H ₁₉ NO	N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17β-il)butilamina
Proacame	357.5	C ₂₂ H ₃₁ NO ₃	N-(3-hidroxi-1,3,5(10)-estratrien-17β-ol)-3-carboxiopropilamina

Información recopilada de Fernandez *et al.*, 1985; Lemini *et al.*, 1993.

Los AEs prolame, butolame, pentolame y hexolame poseen una estructura química esteroide (Figura 6) con una cadena lateral de amino-alcohol N-(CH₂)_n-OH (n = 3, 4, 5 o 6 metilenos respectivamente) en el carbono 17β. Los reportes sobre su síntesis mencionan que la introducción del grupo amino modifica la polaridad y solubilidad de los compuestos, lo que puede afectar su biodisponibilidad; sin embargo, la farmacocinética de estos compuestos no ha sido investigada. La introducción del sustituyente también altera las propiedades intrínsecas de los estrógenos ya que cada metileno en la cadena lateral de amino-alcohol parece disminuir su potencia farmacológica (Lemini y Canchola, 2009) sugiriendo que la estructura influye en las interacciones ligando-receptor.

Los análisis estructurales de los AEs mediante cristalografía y rayos X han demostrado que la sustitución de un grupo amino en el carbono 17 produce una distorsión de la conformación en silla de los anillos C y D de la molécula esteroide (Figura 6). Esta alteración tridimensional sugiere posibles cambios en las interacciones moleculares, lo que podría afectar la afinidad del compuesto por los receptores estrogénicos, y su capacidad para interactuar con otras proteínas y biomoléculas en el organismo. Los cambios estructurales de los AEs también podrían modificar su potencia farmacológica y actividad biológica respecto a los estrógenos naturales o a los sintéticos disponibles comercialmente (Rubio-Póo *et al.*, 1985; Lemini *et al.*, 2004).

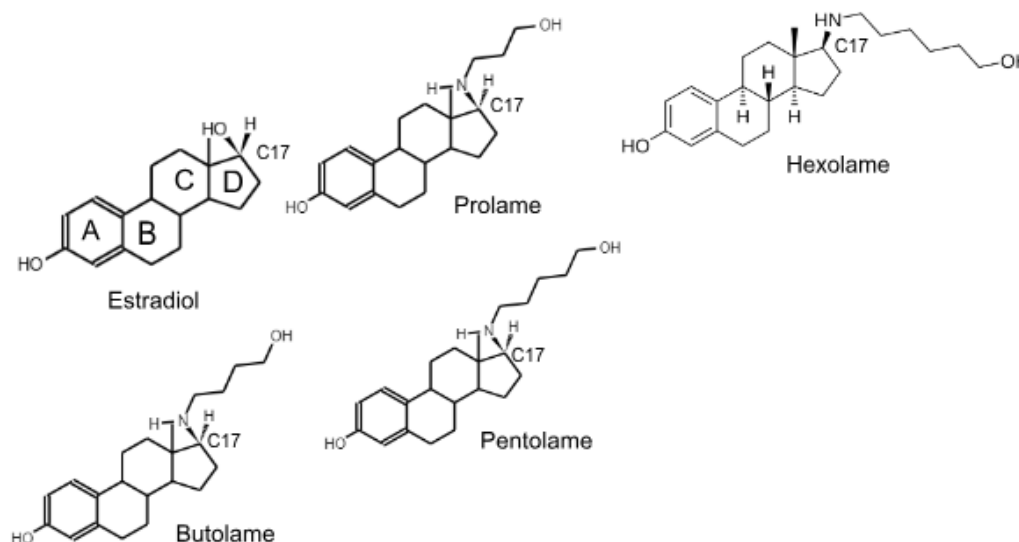


Figura 6. Estructura química de E2 y los 17 β -AEs.

Para evaluar la interacción de los AEs con los RE se utilizaron fracciones de citosol preparadas a partir de úteros obtenidos de ratas inmaduras intactas, no tratadas con esteroides. Los resultados de este ensayo confirman que los AEs compitieron con éxito con el E2 por la unión tanto a los receptores RE α como RE β . Sin embargo, tanto prolame, butolame como pentolame exhibieron una capacidad de desplazamiento menor en comparación con el E2 no marcado, siendo pentolame el que demostró la capacidad más baja de desplazamiento.

La adición de ORG-2058, un ligando de los receptores de progesterona, no afectó la unión de los AEs al RE, confirmando la especificidad de los AEs para los RE. La afinidad de los AEs por los RE se determinó utilizando ensayos de unión a RE; el orden de capacidad de unión al receptor a estrógeno es la siguiente: E2 > prolame > butolame > pentolame (Jaimez *et al.*, 2000).

De forma similar a E2, los AEs inducen la expresión de receptores de progesterona en la hipófisis anterior de la rata ovariectomizadas (ovx), es decir, ratas a las que se les han extirpado los ovarios, lo que elimina su fuente principal de estrógenos endógenos (Lemini y Canchola, 2009). Para evaluar la eficacia funcional de los AEs se utilizaron células HeLa transfectadas con vectores de expresión para el RE α y RE β , así como con elementos de respuesta a estrógenos (ERE) acoplados al gen de cloranfenicol acetiltransferasa (CAT) en el que un aumento en la actividad de la

enzima CAT indica que los AEs están activando eficazmente a los RE, promoviendo la transcripción del gen reportero. Para el RE α , todos los AEs aumentaron la actividad de CAT, aunque con diferencias en la concentración media efectiva (EC50): E2 mostró la mayor afinidad (4.0×10^{-11} M), seguido por prolame (4.7×10^{-9} M), butolame (1.2×10^{-8} M) y finalmente pentolame (1.1×10^{-7} M). En el caso del RE β , tanto E2 (2.1×10^{-10} M), prolame (9.0×10^{-8} M) como butolame (1.16×10^{-7} M) aumentaron la actividad de CAT, aunque pentolame mostró una efectividad limitada incluso a concentraciones cercanas a 9.1×10^{-7} M, que resultaron menos eficaces en comparación con los otros AEs. Esto sugiere que, aunque los AEs activan la transcripción a través de ambos receptores, RE α y RE β , su potencia varía, especialmente para pentolame en RE β , que requiere concentraciones más altas para lograr una respuesta (Jaimez *et al.*, 2000).

2. Efectos de los AEs en el tejido vaginal y uterino

En diversos experimentos realizados *in vivo* en roedores adultas jóvenes, descritos en la Tabla 6, se observó que la administración de AEs produce efectos tróficos al aumentar el peso uterino, indicando una vez más la actividad agonista de estos compuestos a nivel de los órganos reproductivos.

Los AEs incrementaron el peso uterino de forma dosis dependiente pero con una menor eficacia y potencia que E2; también se observaron algunas diferencias en el orden de potencia de los estrógenos, que dependieron de la especie estudiada, en hembras inmaduras de ratón fue el siguiente: E2> prolame> butolame> pentolame, en tanto que para ratas inmaduras fue E2> butolame> prolame> pentolame (Lemini *et al.*, 2005, Lemus *et al.* 1998).

En otro estudio realizado por Jaimez *et al.*, 2000 se observó que el tratamiento con E2 provocó un aumento significativo en el peso uterino (EC50 $0.6 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{rata}$) mientras que prolame y butolame fueron menos efectivos respectivamente (EC50 4.14 ± 1.57 y $17.02 \pm 1.78 \mu\text{g}/\text{rata}$, respectivamente). En este estudio se observaron también los cambios morfológicos inducidos por prolame y butolame, se observó principalmente un agrandamiento de las glándulas endometriales, las células epiteliales mostraron un patrón columnar y hubo un aumento en el número y volumen de las células estromales (Jaimez *et al.*, 2000). Estos cambios implican una activación del tejido endometrial, indicando un ambiente hormonalmente activo que estimula el crecimiento y proliferación celular en el endometrio, efectos típicos de la acción estrogénica.

Hernández-Hernández *et al.*, 2022, menciona que el peso uterino es afectado por la edad, en su estudio reportó que en hembras jóvenes ovx hay una mayor respuesta del índice útero-somático, una medida que relaciona el peso uterino con el peso corporal, en respuesta al tratamiento con E2 y prolame en comparación con el control, y respecto a ratas de mediana edad ovx, un modelo que por edad podría ser más comparable a las mujeres maduras.

Los hallazgos de Lemini *et al.*, 2024, mostraron que la edad y la condición endocrina influyen en el peso uterino de las ratas. Las ratas de mediana edad respondieron más al E2 que al prolame, con un incremento del peso uterino de +114 % y +170 % en ratas ovx y +108 % y +198 % en ratas intactas, a dosis de 40 y 80 µg/kg de E2, respectivamente. En contraste, prolame a dosis de 60 y 120 µg/kg produjo incrementos menores en el peso uterino: +79 % y +85 % en ratas ovx, y +48 % y +33% en ratas intactas. El E2 incrementó significativamente el peso uterino en todos los grupos, mientras que prolame tuvo un efecto menor, particularmente en ratas de mediana edad. Las ratas jóvenes mostraron mayor sensibilidad a los tratamientos hormonales, con un aumento del peso uterino de +311 % y +360 % con E2 a 40 y 80 µg/kg, y +241 % y +222 % con prolame a 60 y 120 µg/kg. Estas diferencias podrían explicarse por la mayor sensibilidad de los RE en ratas jóvenes, que podría deberse a un efecto de edad, pero también de no haber presentado partos, una característica que compartieron los dos grupos de hembras de mediana edad.

En la tabla 6 se muestra el efecto de los AEs en la cornificación vaginal. Tanto el butolame como el pentolame, en tratamientos de corto plazo y dosis bajas (1.3 µg/kg, 3 días), produjeron cornificación vaginal, indicador de estrogenicidad, en todos los animales evaluados lo que indica acción estrogénica directamente sobre el epitelio vaginal. La duración del efecto estrogénico fue más corta con butolame y pentolame (< 4 días) en comparación con E2 (1 µg/kg, 3 días; duración del efecto: 9 días) (Lemini *et al.*, 1993), lo que sugiere que ambos AEs cuando se administran en dosis equivalentes a E2, se diferencian de éste en la duración de sus efectos.

2.1 Inhibición de la liberación de LH

Para determinar los efectos de los AEs en la unidad hipotálamo-hipofisaria, se realizaron ensayos en los que se midieron las concentraciones séricas de LH por radioinmunoensayo. En el experimento de Lemus *et al.*, (1998) (Tabla 6), se observó que la administración de pentolame a dosis de 500 y 1000 µg/rata por 5 días, inhibió significativamente los niveles de LH, que permanecieron suprimidos hasta el día 5 después de la última inyección. En otro estudio (Jaimez *et al.*, 2000, Tabla 6) se observó que la administración de prolame y butolame en ratas ovx, causó una disminución significativa en los niveles séricos de LH, con variaciones en la EC50 (8.10 ± 0.79 y 17 ± 2.64 µg/rata).

3. Coagulación sanguínea

Durante el estudio comparativo de la influencia de los AEs prolame, buame y proacame comparados con E2, en el que se realizó un ensayo *in vivo* de agregación plaquetaria con sangre de donantes sanos (hombres de entre 20 y 50 años de edad) (Tabla 7) se empleó un lumi-agregómetro para medir la agregación plaquetaria y se utilizó epinefrina, adenosín difosfato (ADP) y colágeno como

agentes inductores de la agregación. Se encontró que el E2 y el proacame no modificaron la agregación plaquetaria respecto al control (es decir, se observa agregación plaquetaria), mientras que tanto el prolame como el buame demostraron una notable capacidad para inhibir la agregación plaquetaria utilizando un mecanismo dependiente de calcio intracelular (De la Peña *et al.*, 1993).

En distintos experimentos realizados en roedores descritos en la tabla 7, se observó que los AEs aumentan significativamente el tiempo de coagulación sanguínea, produciendo efectos anticoagulantes. En el experimento de Jaimez *et al.* (2000), butolame fue un anticoagulante más potente que prolame. En contraste, los tiempos medios de coagulación se acortaron significativamente en el grupo de ratas tratadas con E2. Estos resultados concuerdan con los observados en el estudio de Lemini *et al.* (2005), donde se evaluaron los efectos de prolame, butolame y pentolame, todos con un efecto anticoagulante prolongado que persistió durante varios días tras administración aguda. Pentolame mostró el mayor efecto anticoagulante, seguido de butolame y, finalmente, prolame, con diferencias notables en los tiempos de latencia. Prolame incrementó el tiempo de coagulación 12 horas después de la inyección, manteniendo el efecto durante 36 horas; butolame alcanzó su efecto máximo a las 36 horas, declinando a las 72 horas; mientras que pentolame mostró efectos sostenidos hasta 72 horas tras su administración (Figura 7). Es importante destacar que las dosis utilizadas en este estudio estaban en el rango de mg/kg, un valor significativamente mayor al de otros estudios farmacológicos donde se emplean microgramos, lo cual resalta la singularidad de estos hallazgos.

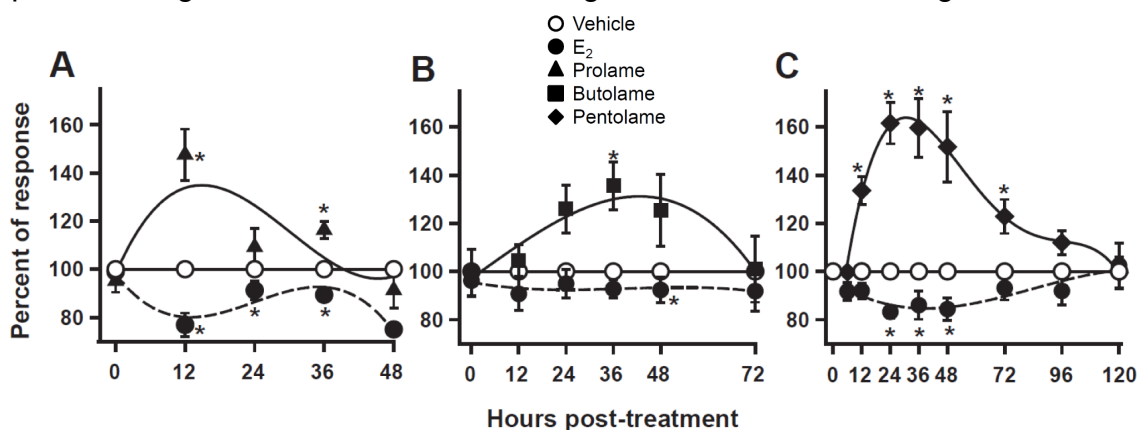


Figura 7. Curso temporal del efecto de una única inyección subcutánea de prolame (A: 20 mg/kg), butolame (B: 80 mg/kg), pentolame (C: 80 mg/kg) o E₂ (60 mg/kg) en ratones hembra ovx (Lemini *et al.*, 2005).

En otro estudio, se utilizó un modelo de trombosis inducida quirúrgicamente en ratas macho. Este modelo consistió en aplicar dos suturas espaciadas 1 cm entre sí alrededor de la arteria femoral de la pierna derecha, manteniéndolas apretadas durante 2 horas para lograr una oclusión completa de la vasculatura (Tabla 7). Durante el procedimiento, se observó un incremento en la síntesis de óxido nítrico (NO). Los ratones tratados durante 2 semanas con prolame, aumentaron la producción de NO en células endoteliales (CE) y plaquetas; según lo determinado

por citometría de flujo, el porcentaje de CE que producían NO fue 2000 veces mayor que el control, y en el caso de las plaquetas, fue 8 veces mayor que el control. La agregación plaquetaria en presencia de CE tratadas con prolame fue inhibida de manera dependiente de la dosis. Por lo tanto se sugiere que el incremento de la producción de NO inducido por prolame en las CE y plaquetas, este mecanismo, junto con el efecto anticoagulante, ayuda a superar un desafío trombótico inducido en ratones (González *et al.*, 2010).

4. Conducta sexual

Lemini y Canchola (2009) evaluaron prolame, butolame y pentolame en comparación con el E2 y el benzoato de estradiol (BE), una forma sintética de estradiol que se utiliza en estudios experimentales debido a su acción prolongada en el organismo, como facilitadores del comportamiento lordótico en ratas hembra. Diferentes grupos de ratas ovx fueron tratados con diferentes dosis de E2, EB, AEs o el vehículo como control. Después de 24 horas, se administró progesterona, para completar el esquema hormonal que genera el comportamiento sexual femenino. Cinco a siete horas después de la administración de progesterona, se evaluó la receptividad sexual de las ratas ovx y se observó que la administración de E2 o cualquier AE, por sí mismo no fue capaz de inducir el comportamiento lordótico después de 24 horas. Sin embargo, la administración de progesterona posterior al tratamiento con estrógenos indujo comportamientos de receptividad sexual en la hembra (es decir, la hembra permite la cópula).

Los valores de máxima eficacia del comportamiento lordótico (LQEmax) y la dosis efectiva 50 (dosis necesaria para alcanzar el 50% de esta eficacia, LQED50) para todos los compuestos probados se obtuvieron a partir de las curvas dosis-respuesta. Prolame tuvo la mayor eficacia como facilitador del comportamiento sexual de la rata hembra, con un LQEmax de 92, seguido por butolame, EB y E2; por otro lado pentolame mostró la menor eficacia (Figura 8).

BE tuvo el menor LQED50 ($4.1 \pm 0.5 \mu\text{g/kg}$);, demostrando ser más potente que E2 ($10 \mu\text{g} \pm 2.2/\text{kg}$) para facilitar la lordosis. Los LQED50 de los AEs estuvieron en el siguiente orden: prolame ($268 \pm 19 \mu\text{g/kg}$) > butolame ($402 \pm 21 \mu\text{g/kg}$) > pentolame ($1037 \pm 28 \mu\text{g/kg}$), siendo este último el que tuvo el LQED50 más alto y, en consecuencia, la menor potencia (Lemini & Canchola, 2009).

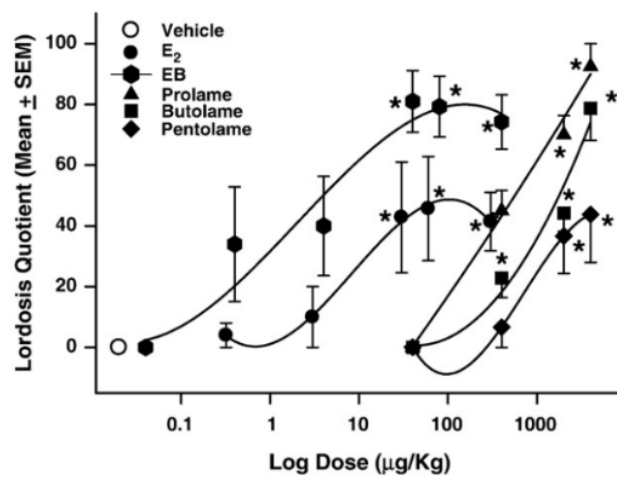


Figura 8. Curvas dosis-respuesta de E₂, EB y AEs en el comportamiento sexual de ratas hembra (Lemini& Canchola, 2009).

Tabla 6. Efectos estrogénicos de los AEs.

Fármaco	Especie	Sexo y edad	Tratamiento	Comparativo	Modelo	Resultado	Referencia
Hexolame	Ratón	Hembras, adulta joven, ovx.	13.0 µg/ratón x 3 días.	Vehículo y E ₂ (DE50, 3 µg/rata).	Cornificación vaginal.	Hexolame produjo cornificación vaginal con menor potencia comparado con E ₂ .	Rubio-Poo <i>et al.</i> , 1990.
Butolame, pentolame	Ratón	Hembra adulta joven, ovx.	1.3 µg/ratón x 3 días.	Vehículo y E ₂ (1.3 µg/rata).	Cornificación vaginal.	Butolame y pentolame produjeron cornificación vaginal en todos los animales, la duración de este efecto fue menor que con E ₂ .	Lemini <i>et al.</i> , 1993.
Pentolame	Rata	Hembra, adulta joven, ovx.	500 y 1000 µg/rata x 5 días.	Vehículo y E ₂ (1 µg/rata).	Peso uterino.	Pentolame aumentó el peso uterino de manera dosis-dependiente pero con menor potencia que E ₂ .	Lemus <i>et al.</i> , 1998.
Prolame, Butolme	Rata	Hembra adulta joven, ovx.	0.1-1000 µg/rata x 5 días.	Vehículo y E ₂ (CE50, 0.6 µg/rata).	Peso uterino.	Prolame y butolme provocaron un menor aumento que E ₂ . Ambos AEs provocaron los cambios histológicos referidos en el texto.	Jaimez <i>et al.</i> , 2000.
Prolame, Butolame, Pentolame	Rata y ratón	Hembra, adulta joven, ovx.	0.1 a 1000 µg/kg x 3 días.	Vehículo y E ₂ (DE50 6.5 y 4 µg/kg).	Peso uterino.	Prolame, butolame y pentolame aumentaron el peso uterino de manera dosis-dependiente, pero con menor eficacia y potencia que E ₂ .	Lemini <i>et al.</i> , 2005.
Prolame	Rata	Hembra adulta joven y de mediana edad, ovx.	60 µg/kg x 3 días.	Vehículo y E ₂ (30µg/kg).	Peso uterino.	Las ratas jóvenes adultas mostraron mayor sensibilidad al tratamiento con E ₂ y prolame en comparación con las ratas de mediana edad.	Hernández-Hernández <i>et al.</i> , 2022.
Prolame	Rata	Hembra, adulta joven y de mediana edad, intactas y ovx.	60 y 120 µg/rata x 26 días.	Vehículo y E ₂ (40 y 80 µg/rata).	Peso uterino.	Las ratas jóvenes mostraron un mayor aumento del peso uterino en respuesta a E ₂ , en comparación con prolame. En ratas de mediana edad prolame mostró un efecto más débil que E ₂ especialmente en ratas ovx.	Lemini <i>et al.</i> , 2024.
Pentolame	Rata	Hembra, adulta joven, ovx.	10- 1000 µg/rata x 5 días.	Vehículo.	Inhibición de LH.	Pentolame (500 y 1000 µg/rata) y E ₂ (5 µg/rata) inhibieron la secreción de LH, el efecto duró 5 días.	Lemus <i>et al.</i> , 1998.
Butolame, Pentolame	Rata	Hembra, adulta joven, ovx.	0.1-1000 µg/rata x 5 días.	Vehículo y E ₂ (CE50, 0.6 µg/rata).	Inhibición de LH.	Prolame fue más potente que butolame en la reducción de niveles LH.	Jaimez <i>et al.</i> , 2000.

Tabla 7. Efecto de los AEs sobre la coagulación sanguínea.

Fármaco	Especie	Sexo y edad	Tratamiento	Comparativo	Modelo	Resultado	Referencia
Prolame, Buame y Proacame	Humano	Hombres sanos entre 20 - 50 años de edad.	400 µM de Prolame, buame y proacame.	E ₂ (50 µg/ml).	Agregación plaquetaria.	Prolame y buame inhibieron la agregación plaquetaria inducida por 10 µM epinefrina, 5 µM ADP y 50 µg/ml colágeno. Proacame y E ₂ fueron inactivos.	De la Peña <i>et al.</i> , 1993.
Butolame Pentolame	Rata, Ratón	Machos, adultos jóvenes.	8 mg/100 g x 3 días.	Vehículo.	Tiempo de coagulación sanguínea.	Aumento dosis-dependiente en los tiempos de coagulación sanguínea que pueden durar varios días.	Lemini <i>et al.</i> , 1993.
Prolame, Butolame	Rata	Hembra, adulta joven, ovx.	1-1000 µg/rata x 5 días.	E ₂ (1-1000 µg/rata) y vehículo.	Tiempo de coagulación sanguínea.	Dosis superiores a 10 µg/rata de los AEs aumentaron los tiempos de coagulación, Butolame fue el más potente. E ₂ acortó los tiempos de coagulación.	Jaimez <i>et al.</i> , 2000.
Prolame, Butolame, Pentolame	Rata, Ratón	Hembra, adulta joven, ovx. Machos adultos.	Prolame (20 mg/kg), butolame y pentolame (80 mg/kg) x inyección única. Ratitas macho, pentolame 0.1 a 1000 µg/kg x 5 días.	Vehículo y E ₂ (60 mg/kg).	Tiempo de coagulación sanguínea.	Los AEs tienen efectos opuestos a los del E ₂ en el tiempo de coagulación sanguínea en ratones y ratas macho. En ratones los efectos anticoagulantes se manifestaron en el orden pentolame>butolame>prolame.	Lemini <i>et al.</i> , 2005.
Prolame	Ratón	Macho adulto.	11, 3.3, 0.11 y 0.033 µM x 2 semanas.	E ₂ (3.3 µM).	Trombosis quirúrgica.	Prolame induce la producción de NO en células endoteliales y plaquetas, además redujo la formación de trombos.	González <i>et al.</i> , 2010.

5. Memoria

Se ha propuesto que los AEs podrían ejercer efectos neuroprotectores en diferentes modelos de enfermedades del sistema nervioso central (SNC), como la EA, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis múltiple, similar a los efectos de E2, debido a su efecto protector contra el estrés oxidativo y la toxicidad de la proteína A β (Nissen *et al.*, 2012).

En el estudio de Nissen *et al.*, (2012), se evaluó el rendimiento de ratas hembra en el laberinto de Morris (LAM), esta prueba evalúa la memoria espacial y el aprendizaje. Los animales deben localizar una plataforma oculta bajo la superficie del agua, usando claves espaciales en el entorno. El agua opaca impide que vean la plataforma, y su motivación para encontrarla radica en evitar seguir nadando en el tanque. Durante la fase de adquisición, los animales aprenden gradualmente a reducir el tiempo (latencia) que tardan en encontrar la plataforma utilizando las claves visuales del entorno. Los resultados mostraron que, si bien todos los grupos adquirieron la localización de la plataforma, las ratas tratadas con prolame (OvxP) encontraron la plataforma con latencias más cortas que el grupo control. Análisis posteriores confirmaron que desde el tercer hasta el octavo ensayo, los grupos gonadal intacto (GI), ovx tratados con E2 (OvxE) y OxvP mejoraron significativamente su rendimiento en comparación con el grupo Oxv, destacando la eficacia de Prolame en mejorar el rendimiento cognitivo espacial estos hallazgos concuerdan con los resultados encontrados en los experimentos de Limón *et al.*,(2012).

Según el experimento realizado por Islas (2018), en el que se evaluó la administración crónica del pentolame en ratas SHR (ratas espontáneamente hipertensas) ovx (Tabla 8), utilizando el método de laberinto de Barnes. Este laberinto, similar al de Morris, evalúa cambios en la memoria espacial dependiente de hipocampo. Consiste en un dispositivo circular con plataformas elevadas donde el animal debe encontrar la plataforma correcta utilizando claves espaciales, en un esquema crónico. En este estudio, se observó que pentolame produce un efecto benéfico sobre la memoria espacial (datos globales: promedios de animales que llegan a la meta, latencia para encontrar la meta, distancia recorrida y velocidad durante las sesiones) en los animales tratados con este AE. El efecto mnemónico de pentolame contrasta con el observado en las ratas tratadas con E2, que mostraron un deterioro funcional mayor que el grupo control ovx (Islas, 2018).

Los resultados mostraron que pentolame produce un efecto mnemónico significativo con las dos dosis administradas (70 y 140 $\mu\text{g/kg}$) observable desde de la cuarta administración y sostenido a lo largo del tratamiento crónico de 30 días. Es interesante notar que la dosis más baja (70 $\mu\text{g/kg}$) produjo un efecto mnemónico mayor que la dosis alta (140 $\mu\text{g/kg}$) lo cual podría atribuirse a que dosis menores evitan la sobreestimulación de los receptores, logrando una respuesta más estable y eficiente sin provocar desensibilización (Islas, 2018). Este patrón de resultados es comparable al descrito por Nissen *et al.* (2012), donde prolame (60 $\mu\text{g/kg}$) mejoro la cognición espacial. Asimismo, Díaz *et al.* (2017) reportaron que prolame mejoró la memoria de reconocimiento a largo plazo en la prueba de reconocimiento de objetos

en ratones machos. En conjunto, estos estudios sugieren que tanto pentolame como prolame tienen efectos mnemónicos similares, aunque con diferencias en las dosis efectivas, siendo prolame efectivo a una dosis de 60 µg/kg y pentolame a 70 µg/kg.

Además de los efectos positivos sobre la memoria espacial, en el estudio de Nissen *et al.*, (2012) y Limón *et al.*, (2012) (Tabla 8), se observó un aumento en la inmunoreactividad de la NO sintasa neuronal (nNOS) y una restauración de la densidad de las espinas dendríticas en el hipocampo de las ratas tratadas con prolame, lo que sugiere un impacto positivo en la plasticidad neuronal que puede relacionarse con el cambio conductual observado. De manera consistente, prolame ha mostrado mejorar significativamente el aprendizaje y la memoria en animales tratados con Aβ25–35, un modelo de deterioro cognitivo. Según el estudio de Díaz *et al.* (2017) (Tabla 8), la administración de prolame promueve la hiperplasia dendrítica en el hipocampo, reforzando así su papel como modulador neuroprotector en contextos de daño cognitivo.

6. Depresión y ansiedad

Los efectos antidepresivos de los fármacos se evalúan comúnmente mediante la prueba de nado forzado (PNF), en el cual la conducta de inmovilidad es la variable más relevante. En este modelo, el animal es colocado en un tanque de agua del cual no puede escapar, lo que lo obliga a nadar. El tiempo de inmovilidad observado se interpreta como un indicio de desesperanza o de un estado de ánimo depresivo, mientras que una reducción en el tiempo de inmovilidad sugiere una mejora en el estado anímico del animal. Este modelo permite observar si los tratamientos reducen el tiempo de inmovilidad, lo que sugiere un efecto antidepresivo. De manera similar, los efectos ansiolíticos se han evaluado utilizando pruebas como el laberinto en cruz elevado (LCE). En esta prueba, se analiza la exploración de los brazos abiertos como un indicador del nivel de ansiedad, ya que un aumento en la exploración de estos espacios sugiere una disminución de la ansiedad.

Los efectos de prolame en el comportamiento ansioso en la prueba LCE, muestran que este AEs revirtió el comportamiento ansioso provocado por la ovx haciendo que las ratas pasaran más tiempo en los brazos abiertos (Nissen *et al.*, 2012, Lemini *et al.*, 2024). De manera similar, el estudio de Lemini *et al.* (2016) evaluó el efecto de prolame, butolame y pentolame en un esquema farmacológico comparable al de Nissen *et al.*, 2012 y Lemini *et al.*, 2024. Se observó que butolame y pentolame incrementaron significativamente el tiempo en los brazos abiertos y redujeron el tiempo en los brazos cerrados, lo que sugiere un efecto ansiolítico. Sin embargo, E2 y prolame solo mostraron una ligera reducción en el tiempo en los brazos cerrados. En el paradigma de comportamiento de enterramiento defensivo, solo pentolame logró reducir significativamente el tiempo que las ratas pasaron enterrando el estímulo aversivo, principal indicador de efecto ansiolítico, sin alterar el comportamiento de inmovilidad ni la sensibilidad al estímulo nocivo. En contraste, E2, prolame y butolame no lograron modificar estas conductas. Estos resultados coinciden con los observados en un estudio más reciente, en el que solo se observó una reducción significativa en la latencia de enterramiento en ratas de mediana edad ovx con E2 a 40 y 80 µg/kg y prolame a 60 µg/kg (Lemini *et al.*, 2024).

En la PNF, prolame mostró un claro efecto antidepresivo, reduciendo significativamente la inmovilidad, un marcador clave de comportamiento depresivo, de manera comparable al E2. En contraste, butolame y pentolame no lograron reducir la inmovilidad, ni en tratamientos subagudos ni crónicos, lo que sugiere la ausencia de efectos antidepresivos en estos compuestos (Lemini *et al.*, 2013; 2016). Además, se observó que la administración aguda de prolame en ratas ovx produjo un efecto similar al E2, aunque con una potencia reducida, requiriendo el doble de dosis (20 µg/rata) para igualar el efecto del estrógeno natural. Este efecto antidepresivo fue completamente abolido por el tamoxifeno, un antagonista inespecífico de los receptores a estrógeno (Lemini *et al.*, 2013).

En el estudio de Hernández-Hernández y colaboradores (2022) (Tabla 9), se encontró que tanto el E2 como prolame aumentaron significativamente el comportamiento de nado en ratas jóvenes a las 3 y 8 semanas después de la ovx, sin alterar el comportamiento de escalamiento. En contraste, en ratas de mediana edad, E2 no mostró efecto en ninguno de los tiempos evaluados, mientras que prolame demostró un efecto antidepresivo tres semanas después de la ovx (Hernández-Hernández *et al.*, 2022; Herrera-Pérez *et al.*, 2024). Estos resultados destacan que el tiempo post-ovariectomía es un factor clave en la respuesta al tratamiento, especialmente en ratas de mediana edad.

Por otro lado, el estudio de Lemini *et al.* (2024) evaluó un tratamiento crónico con prolame y E2. En este caso, las ratas jóvenes ovx tratadas con ambas sustancias mostraron una reducción significativa en el comportamiento depresivo, medido por la inmovilidad en la PNF. Sin embargo, en las ratas de mediana edad, solo prolame, administrado a la dosis más alta (120 µg/kg), redujo significativamente la inmovilidad. El análisis reveló que los tratamientos afectaron de manera significativa la inmovilidad y el comportamiento de nado, aunque la edad no influyó de forma relevante. En las ratas jóvenes, el tratamiento con E2 y prolame aumentó el comportamiento de escalada, mientras que en las ratas de mediana edad no se observaron diferencias significativas en esta conducta. Además, es importante destacar que no se encontraron diferencias en las ratas de mediana edad gonadalmente intactas.

Estos hallazgos indicaron que los efectos antidepresivos de E2 y prolame dependen de la edad y del tiempo transcurrido después de la ovx en el que comienza el tratamiento con prolame. Prolame, pero no E2, tuvo acciones antidepresivas en ratas ovx de mediana edad.

Tabla 8. Efecto mnemónicos de los AEs.

Fármaco	Especie	Sexo y edad	Tratamiento	Comparativo	Modelo	Resultados	Referencia
Prolame	Rata	Hembra, adulta joven, ovx.	60 µg/kg x un mes x rata.	Vehículo y E ₂ (50 µg/kg). Hembras intactas.	Laberinto acuático de Morris (LAM), Inmunohistoquímica nNOS.	Prolame mejoró el rendimiento en LAM, aumentó la inmunorreactividad de nNOS y su reubicación en compartimentos dendríticos, y recuperó la densidad de espinas las dendritas de neuronas piramidales.	Nissen <i>et al.</i> , 2012.
Prolame	Rata	Macho adulto.	400 µg/kg x un mes x rata.	Vehículo, Aβ25–35 (100 µM/µl).	Laberinto radial, peroxidación lipídica y especies reactivas de oxígeno.	Prolame redujo el deterioro de la memoria espacial, la peroxidación lipídica, las especies reactivas de oxígeno y la gliosis reactiva inducidos por Aβ25–35. Además, restauró los niveles de expresión de eNOS y nNOS.	Limón <i>et al.</i> , 2012.
Prolame	Ratón	Macho viejo.	60 µg/kg x 60 días x rata.	Vehículo.	Prueba de reconocimiento de objetos.	Prolame mejoró la memoria de reconocimiento a largo plazo. Aumento en la densidad de espinas dendríticas y la longitud dendrítica en el hipocampo (CA1, CA3 y DG) pero no en el núcleo accumbens.	Díaz <i>et al.</i> , 2017.
Pentolame	Rata SHR	Hembra, adulta joven, ovx.	70 y 140 µg/kg x 30 días x rata.	Vehículo y E ₂ (40 µg/kg).	Laberinto de Barnes.	El tratamiento cónico con pentolame produjo efectos benéficos sobre la memoria, contrario de los efectos observados con E ₂ .	Islas, 2018.

Tabla 9. Efectos ansiolíticos y antidepresivos de los AEs.

Fármaco	Especie	Sexo y edad	Tratamiento	Comparativo	Modelo	Resultados	Referencia
Prolame	Rata	Hembra, adulta joven. ovx.	60 µg/kg x un mes x rata.	Vehículo y E ₂ (50 µg/kg) Hembras intactas.	Laberinto en cruz elevado (LCE).	Prolame revirtió los efectos ansiogénicos de la ovariectomía.	Nissen <i>et al.</i> , 2012.
Prolame, Pentolame Butolame	Rata	Hembra, adulta joven, ovx.	10-200 µg/rata x 3 días.	Vehículo y E ₂ (5-20µg) Tamoxifeno.	Nado forzado (PNF), Campo abierto (PCA).	Sólo prolame y E ₂ produjeron efecto antidepresivo, éste fue inhibido por tamoxifeno.	Lemini <i>et al.</i> , 2013.
Prolame, Butolame, Pentolame	Rata	Hembra, adulta joven, ovx.	Prolame 60 µg/kg, butolame 65 µg/kg y pentolame 70 µg/kg x 26 días.	Vehículo y E ₂ (40 µg/kg).	LCE, Enterramiento defensivo (PED), PNF, PCA.	Los AEs redujeron el comportamiento ansioso. Prolame y E ₂ produjeron acción antidepresiva.	Lemini <i>et al.</i> , 2016.
Prolame	Rata	Hembra, adulta joven y de mediana edad, ovx.	60 µg/kg x 3 días x rata.	Vehículo y E ₂ (30 µg/kg).	PNF, PCA.	Prolame y E ₂ produjeron un efecto antidepresivo similar en ratas jóvenes adultas a las 3 y 8 semanas post-ovx. En ratas de mediana edad, el efecto antidepresivo se observó sólo con el tratamiento de prolame a las 3 semanas post-ovx.	Hernández-Hernández <i>et al.</i> , 2022.
Prolame	Rata	Hembra, adulta joven y de mediana edad, intactas y ovx.	60 y 120 µg/rata durante 26 días.	Vehículo y E ₂ (40 y 80 µg/rata).	PNF, LCE, PCA, PED.	Prolame y E ₂ produjeron efectos ansiolíticos y antidepresivos en ratas jóvenes adultas ovx pero no en ratas de mediana edad intactas. Prolame indujo efectos ansiolíticos y antidepresivos en ratas ovx de mediana edad.	Lemini <i>et al.</i> , 2024.

7. Tejido óseo

Los resultados observados en el experimento de Ávila y Lemini (2009) en el que evaluaron el perfil mineral en el fémur de rata, mostraron los perfiles porcentuales de los minerales Ca, P, Mg, Si, Fe y S en respuesta a la Ovx y el posterior tratamiento con E2 y pentolame. La ovx indujo una disminución significativa en las concentraciones de Ca, P, Mg y Si, y un aumento en los niveles de Fe y S. Sin embargo, el tratamiento con E2 restauró los niveles de Ca, P, Mg, Fe y S a valores similares a los de los animales intactos, pero no logró normalizar los niveles de Si.

En cuanto al tratamiento con pentolame, este mostró un efecto destacado sobre los niveles de Ca y P, ya que todas las dosis administradas (10, 100 y 500 µg/kg) lograron recuperar estos minerales a niveles similares a los observados en los animales intactos. En contraste, pentolame incrementó los niveles de Mg, sin alcanzar los valores en los animales intactos. Respecto a Fe, aunque pentolame incrementó significativamente su concentración, incluso con la dosis más alta de 500 µg/kg no se logró revertir completamente el efecto de la ovx sobre este metal.

Un punto importante es la recuperación de los niveles de Si, que tras la ovx experimentaron una caída drástica. Pentolame, en dosis de 10 y 100 µg/kg, fue capaz de restaurar estos niveles a valores similares a los de los animales intactos. Por otro lado, los datos para Na, K y Cl mostraron una alta variabilidad y no presentaron diferencias significativas en comparación con los controles.

En resumen, mientras que E2 fue efectivo en la restauración de la mayoría de los minerales afectados por la ovariectomía, pentolame tuvo un impacto significativo en la recuperación de Ca, P y Si, aunque mostró limitaciones en la normalización de los niveles de Mg y Fe.

8. Cáncer

Los ensayos *in vitro* de proliferación de células MCF-7 de carcinoma mamario humano son ampliamente utilizados para determinar las propiedades estrogénicas de diversos compuestos (Wang *et al.*, 2012). Este ensayo también sirve como un indicador del efecto de xenobióticos en el crecimiento de tumores dependientes de estrógenos, lo cual es un efecto adverso significativo de este tipo de tratamientos (Sanchez, 2014).

Sánchez (2014) midió la proliferación de células de cáncer MCF-7 bajo condiciones estrogénicas y no estrogénicas, con el propósito de evaluar cómo diferentes entornos hormonales influyen en el crecimiento celular. Las condiciones estrogénicas simulan un ambiente con niveles elevados de estrógeno, lo que activa completamente los REs, mientras que las condiciones no estrogénicas reducen o eliminan la influencia de E2, permitiendo observar las respuestas celulares sin esta hormona. En condiciones no estrogénicas, las respuestas proliferativas mostraron

una mejor correspondencia entre la fase de aumento y la fase de inhibición del crecimiento. Además, se observó que la eficacia proliferativa del E2 en condiciones no estrogénicas (64%) fue casi tres veces menor que la registrada en condiciones estrogénicas (179%), lo que subraya la dependencia del estrógeno para su efecto proliferativo. En contraste, los AEs mostraron una eficacia similar en ambas condiciones, lo que sugiere que su mecanismo de acción es menos dependiente del estado hormonal.

Se determinó que, en condiciones no estrogénicas, el aminoestrógeno con mayor potencia proliferativa fue el butolame (13%), seguido del prolame (10%) y finalmente el pentolame (8%). Estos resultados indican que la actividad estrogénica del pentolame *in vitro* en células tumorales, es menor que la del prolame y del butolame, con la respuesta proliferativa ordenada como E2 > butolame > prolame > pentolame (Sanchez, 2014; Lemini *et al.*, 2016). Lo que sugiere que el pentolame podría ser un compuesto más seguro para mujeres con predisposición al cáncer de mama, siendo un potencial objeto de estudios posteriores.

La activación del receptor de estrógenos acoplado a proteínas G (GPER1), un receptor involucrado en la señalización estrogénica no genómica, se asocia fuertemente con la proliferación en cánceres de mama y cérvico uterino. Este receptor es relevante porque su activación puede promover el crecimiento de células cancerosas en presencia de estrógenos, un aspecto crítico al evaluar terapias hormonales en mujeres en la menopausia. En su estudio, Segovia-Mendoza y colaboradores realizaron simulaciones moleculares *in silico* para investigar la interacción de los AEs con GPER1, además de probar sus efectos en líneas celulares de cáncer, con el fin de determinar si estos compuestos podrían ofrecer opciones terapéuticas seguras y efectivas. Se observó que prolame exhibió un comportamiento de respuesta, similar al E2; por lo que prolame tiene capacidad para unirse a GPER1 e inducir la proliferación celular. En contraste, butolame redujo la proliferación celular, y pentolame no pareció tener efectos significativos en la inducción de la viabilidad de las células cancerosas de mama. Notablemente, butolame no mostró interacciones moleculares como las de los agonistas y antagonistas con los que se comparó (G36, G15, G1 y E2).

Por lo tanto, este experimento mostró que prolame indujo la proliferación celular en ambas líneas celulares cancerosas utilizadas. Además, se observó que ni butolame ni pentolame mostraron diferencias significativas en la inducción de la viabilidad celular o en la modificación del ciclo celular de las células cancerosas de mama y cérvico uterino. Por lo que se cree que ambos compuestos podrían ser opciones terapéuticas prometedoras para su uso en la TRH, evitando el riesgo de promover la progresión del cáncer de mama o cervical. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más experimentos complementarios *in vitro* e *in vivo* que aclaren aún más sus efectos sobre el cáncer (Segovia-Mendoza *et al.*, 2022)

Tabla 10. Comparación cualitativa entre los efectos de los AEs y el E2

Efecto	Aminoestrógeno			
	Hexolame	Butolame	Pentolame	Prolame
Cornificación vaginal	<	<	<	=
Peso uterino	<	<	<	=
Inhibición de LH	-	<	<	=
Conducta sexual	-	<	<	=
Agregación plaquetaria	-	-	-	<
Tiempo de coagulación	-	>	>	>
Antitrombótico	-	-	-	>
Mejora de la memoria	-	-	>	=
Antidepresivo/ansiolítico	-	<	<	=
Cáncer	-	<	<	<
Hueso	-	-	<	-

Comparación respecto a E₂:

Menor efecto (<), mayor efecto (>), mismo efecto (=), no se realizaron estudios (-)

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que, por sus características estructurales, los AEs producen efectos similares a E2 en diferentes tejidos pero que difieren en eficacia y potencia en correspondencia con su perfil farmacológico de agonistas parciales de los RE. De forma interesante, los AEs producen efectos opuestos a los de E2 sobre la coagulación sanguínea, lo que se atribuye al sustituyente aminoalcohol en la posición 17 del anillo D.

En estudios realizados en ratonas de la cepa CD1 y en ratas Wistar, ambas en edad puberal, encontraron que los AEs aumentaron el peso uterino, revelando que estos compuestos fueron capaces de inducir efectos uterotróficos que varían del 9% al 86% en comparación con el E2 (100%). La respuesta uterotrófica más moderada observada con prolame, en comparación con E2, podría ser ventajosa, ya que sugiere una menor proliferación de tejido uterino, lo cual es deseable en el contexto de tratamientos de reemplazo hormonal (Lemini *et al.*, 2005).

1. Los AEs aumentan el peso uterino

Los hallazgos de los estudios en hembras adultas sugieren que tanto la edad como el historial de exposición a estrógenos influyen en la masa total del útero. En el estudio de 2024 (Lemini *et al.*, 2024) las ratas intactas de mediana edad mostraron el mayor peso uterino relativo basal, respecto a ratas adultas jóvenes ovx, lo cual podría estar asociado con la experiencia reproductiva acumulada más la presencia de ovarios intactos. Por otro lado, las ratas jóvenes ovx expresaron la respuesta máxima a los tratamientos con estrógenos, principalmente con E2, mientras que las ratas de mediana edad ovx o intactas mostraron una menor sensibilidad a los estrógenos; esto podría explicarse por la reducción en la expresión de RE (principalmente del subtipo α), en el útero relacionada con la edad y la ovx (Lemini *et al.*, 2024).

Es interesante notar que las ratas de mediana edad fueron menos sensibles a prolame en términos del incremento del peso uterino (en comparación con E2), un efecto que puede estar asociado con las propiedades de unión de prolame a los RE (Jaimez *et al.*, 2000). Las acciones de prolame en las hembras de mediana edad podrían tener un valor traslacional, ya que podrían implicar menos efectos adversos en el tejido uterino.

La menopausia se caracteriza por una disminución significativa en los niveles de estrógenos, lo que conlleva a síntomas como sequedad vaginal, dispareunia (dolor durante las relaciones sexuales), y atrofia del epitelio vaginal y uretral. Estos cambios también pueden contribuir a la disfunción del piso pélvico y la incontinencia urinaria. Dado que los AEs han demostrado efectos estrogénicos en el útero, es razonable plantear la hipótesis de que también podrían mejorar los síntomas genitourinarios en mujeres menopáusicas al promover la proliferación y la salud de los tejidos epiteliales en el tracto urinario y vaginal. Además, la acción de los AEs en

el piso pélvico podría contribuir a la mejora en la función y el soporte de esta región, lo que es crucial para la continencia y la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas. Estos efectos no han sido estudiados en los modelos experimentales.

En mujeres sin un riesgo elevado de cáncer cervical o endometrial, los AEs podrían representar una opción terapéutica viable para el manejo de los síntomas genitourinarios de la menopausia, aprovechando sus efectos estrogénicos moderados para restaurar la función y el confort en estas áreas. Sin embargo, es fundamental que se realicen estudios adicionales tanto experimentales como clínicos, para evaluar plenamente los efectos de los AEs en el tejido genitourinario y en el piso pélvico, y para determinar el perfil de seguridad en diferentes subgrupos de pacientes.

En este sentido, en la TRH tradicional, se considera que el componente estrogénico es el principal responsable del aumento en el riesgo de enfermedades tromboembólicas, debido a su capacidad para incrementar la hipercoagulabilidad y promover la formación de trombos (Jaimez *et al.*, 2000). Estudios experimentales en modelos animales han demostrado que tanto los estrógenos de uso clínico común como los AES afectan la coagulación sanguínea. No obstante, los AEs destacan por sus efectos anticoagulantes prolongados y su capacidad para inhibir la agregación plaquetaria.

2. Los AEs como anticoagulantes

Los estudios en plaquetas humanas sugieren que los AEs (prolame y buame) producen efectos de corto plazo en la agregación plaquetaria, mediados por la movilización de calcio intracelular. Los hallazgos de este estudio experimental mostraron que los efectos fueron producidos en el rango de minutos lo que sugiere acciones mediadas por un mecanismo no genómico. De forma interesante, un estudio subsecuente que analizó el efecto de dosis farmacológicas de AEs sobre el tiempo coagulación, encontró que después de una sola administración de los tratamientos, los AEs produjeron efectos anticoagulantes que duraron 3 días sugiriendo acciones más lentas y transitorias posiblemente mediadas por mecanismos genómicos. Por lo que es posible sugerir que los AEs modifican la coagulación sanguínea por medio de mecanismos no genómicos y genómicos.

El E2 ejerce su acción procoagulante principalmente al aumentar en el hígado la producción de factores de coagulación como el factor VII, el complejo II–VII–X, el factor VIII y el factor de von Willebrand, además, E2 promueve la síntesis del activador tisular del plasminógeno (tPA) y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), que regulan la fibrinólisis, reforzando el riesgo de trombosis en el sistema circulatorio (García-Manzano *et al.*, 2002). Los efectos de prolame sobre la coagulación se evaluaron sobre parámetros como el tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), los niveles de fibrinógeno y el conteo plaquetario. Sin embargo, los estudios no aportan evidencia concluyente (García-Manzano *et al.*, 2002) y no hay otros estudios con el grupo completo de AEs sobre estos parámetros.

Hasta ahora, sobre la coagulación, el mecanismo más estudiado es el que involucra la formación de NO. Un estudio realizado en 2010 mostró evidencia robusta de que las células endoteliales y las plaquetas incrementan la formación de NO cuando se administra prolame al medio, una respuesta atribuida a la formación de la sintasa del NO (NOS) endotelial, la enzima que sintetiza este agente vasodilatador. Se demostró también que los RE intracelulares tienen una participación parcial en la producción del NO endotelial, lo que sugiere que parte de la respuesta podría ser mediada por mecanismos complementarios, por ejemplo, por receptores membranales. El estudio añade información con un ensayo *in vivo*, que evidenció que la administración de una dosis farmacológica de prolame previno la formación de trombos en ratones y la oclusión de la arteria femoral por trombosis inducida quirúrgicamente (González *et al.*, 2010). En conjunto, los hallazgos sugieren que los efectos de los AEs sobre la coagulación se relacionan a varios mecanismos que afectan diferentes aspectos relacionados con la hemostasis, con un papel principal del NO tanto en el endotelio como en las plaquetas, lo que explica sus efectos antitrombótico y anticoagulante. El AE más estudiado es el prolame, por lo que sería necesario profundizar y comparar las acciones de otros AEs sobre las vías celulares asociadas a la actividad antitrombótica de prolame.

De forma interesante, otros efectos de los AEs también podrían ser relacionados con la producción de NO. Se sabe que en el sistema nervioso central los estrógenos estimulan la síntesis de NO, lo que está asociado con neuroprotección y con la estimulación de la conducta sexual.

3. Los AEs promueven la conducta sexual en rata hembra

La conducta sexual en los roedores es un proceso complejo regulado por la interacción de múltiples hormonas esteroides en el sistema nervioso central. Las acciones secuenciales de estrógenos y progesterona en regiones específicas del cerebro, como el núcleo preóptico medial y el hipotálamo ventromedial (Sinchak *et al.*, 2007), son cruciales para la manifestación de conductas sexuales receptivas en las hembras, como la lordosis. En el perfil de la conducta sexual se ha observado que las hormonas sexuales facilitan la conducta de lordosis, un reflejo que permite la monta e intromisión por parte del macho. En ratas hembra ovx la lordosis es estimulada por la combinación de E2 (*priming*) y progesterona, administrados de manera secuencial. Este esquema de administración de E2 estimula la transcripción de genes y síntesis de proteínas, tales como los receptores a progesterona y RE, por lo que ambas hormonas actúan en conjunto para estimular la conducta sexual. Se ha propuesto que la lordosis facilitada por la progesterona está mediada a través de la producción de NO. Esto se basa en hallazgos que muestran que la administración de inhibidores de la síntesis de NO bloquea la lordosis, mientras que la administración de nitroprusiato de sodio (un compuesto que estimula la producción de NO) puede replicar el efecto facilitador de la progesterona sobre la lordosis en animales pretratados con E2. Este efecto sustituye la acción de la progesterona en el comportamiento de lordosis mediante el aumento de NO, sin involucrar directamente los receptores de progesterona. Así, se propone que existe una relación entre la vía de señalización de NO y las acciones de los esteroides

sexuales, en la que ambas se refuerzan mutuamente para generar la respuesta de lordosis (Mani *et al.*, 1994).

Los resultados de Lemini y Canchola (2009) confirman que los AEs facilitan la lordosis en hembras ovx que también reciben progesterona, lo que sugiere que los AEs, como otros estrógenos, generan condiciones neuroendocrinas que favorecen la expresión de la conducta sexual femenina. La magnitud de esta respuesta cambia de acuerdo con la estructura de cada AE, ya que prolame es más parecido a E2 y a EB para generar estos efectos, mientras que pentolame tiene menor potencia y eficacia en la estimulación de la lordosis. Esta menor potencia estrogénica se debe a la estructura de su cadena lateral amino-alcohol. En particular, pentolame contiene cinco metilenos en su cadena lateral en la posición C-17, lo que altera sus propiedades fisicoquímicas en comparación con otros compuestos de la serie. La inserción de cada grupo metileno en la cadena lateral disminuye la capacidad del compuesto para interactuar con los RE, reduciendo así su efectividad en la facilitación del comportamiento sexual en ratas hembras ovx (Lemini & Canchola, 2009).

Los AEs imitan la acción del E2 en varios blancos, aunque la activación de la transcripción génica no es uniforme en todas las células. Esta aseveración proviene de estudios fármacológicos en los que se ha demostrado que distintos ligandos pueden generar respuestas diferentes a través del mismo receptor (Katzenellenbogen *et al.*, 1996). Además de la interacción de los AEs con los RE (α , β y GPER1) es probable que los AEs actúen sobre otros blancos, tal como lo hace E2, por ejemplo, actuando de manera indirecta en los receptores a oxitocina y α 1-adrenérgicos, que están involucrados en la mediación del comportamiento lordótico (Kow & Pfaff, 2004). La activación de los receptores α 1-adrenérgicos conduce a la conversión de trifosfato, que libera Ca^{2+} de las reservas intracelulares. El aumento de Ca^{2+} en las neuronas que sintetizan NO (por ejemplo, las del área preóptica) puede actuar con la calmodulina y activar la NOS, lo que conduce a la generación de NO y citrulina. El NO se difunde a través del axón de la neurona GnRHérgica y activa directamente la liberación de GnRH. Por lo tanto, parece que el NO es un importante mediador neuroquímico del comportamiento sexual femenino (Mani *et al.*, 1994) y podría ser estimulado por los AEs.

Los AEs activan la transcripción a través de los RE α y RE β sin mostrar actividad antagonista en ninguno de los subtipos de RE. Dado que el RE α es fundamental para la expresión normal del comportamiento sexual (Ogawa *et al.*, 1999), y que los AEs muestran una afinidad preferencial por este receptor, se ha sugerido una posible acción de los diferentes AEs sobre los RE α facilitando el comportamiento sexual en ratas ovx (Lemus *et al.*, 1998).

3. Los AEs mejoran la memoria

Los AEs, como prolame, también ejercen efectos neuroprotectores y promueven un mejor desempeño de los animales experimentales en pruebas de memoria, en gran parte a través de mecanismos mediados por el NO. El NO es esencial en la señalización neuronal y en la plasticidad sináptica, especialmente en procesos como

la potenciación a largo plazo, que subyacen al aprendizaje y la memoria. Un hallazgo clave en estudios con ratas ovx ha sido la capacidad de prolame (en tratamientos crónicos) para restaurar la expresión de la NOS neuronal (nNOS) en el hipocampo. En ratas ovx, se observó que la expresión de nNOS se restringe al soma neuronal. Sin embargo, el tratamiento con prolame y E2 promueve una redistribución de la inmunoreactividad de la enzima hacia las dendritas apicales, lo que sugiere una recuperación de la función sináptica. Esto indica que, en ratas intactas, la distribución de nNOS en las dendritas es un estado normal, mientras que la ovx induce un cambio en el que la nNOS se limita al soma neuronal, restringiendo así la función sináptica. La verificación de la interacción entre el tratamiento de estrógenos y la vía del NO se realizó con un inhibidor de la síntesis de NO (L-NAME), que abolió los efectos beneficiosos del E2 y prolame en el aprendizaje y la memoria espacial. Prolame y E2 parecen regular la actividad de las neuronas que sintetizan NO a través de su interacción con la proteína NOSIP, que modula la localización subcelular de la enzima neuronal nNOS. Esta interacción provoca una redistribución de nNOS hacia las espinas dendríticas, lo cual se asocia con una mayor actividad sináptica, caracterizada por un incremento en la liberación y recepción de neurotransmisores en las conexiones neuronales. Este aumento en la actividad sináptica potencia la señalización neuronal mediada por receptores NMDA, involucrados en el flujo de calcio necesario para procesos de plasticidad sináptica como la potenciación a largo plazo, un mecanismo clave en la consolidación de la memoria. En última instancia, estos procesos respaldan la mejora de la memoria (Nissen et al., 2012; Díaz et al., 2017).

En ratas ovx, se observó que la expresión de nNOS se restringe al soma neuronal. Sin embargo, el tratamiento con prolame y E2 promueve una redistribución de la inmunoreactividad de la enzima hacia las dendritas apicales, lo que sugiere una recuperación de la función sináptica. Esto indica que, en ratas intactas, la distribución de nNOS en las dendritas es un estado normal, mientras que la ovx induce un cambio en el que la nNOS se limita al soma neuronal, restringiendo así la función sináptica.

Prolame ha demostrado propiedades neuroprotectoras en modelos de daño inducido por A β , reduciendo la peroxidación lipídica y la formación de especies reactivas de oxígeno (Limón *et al.*, 2012). Este compuesto también modula la expresión de las isoformas eNOS y nNOS, que son clave en la síntesis de NO en el sistema nervioso central, protegiendo así contra los efectos neurotóxicos de A β (Díaz *et al.*, 2011). Aparentemente el daño patológico generado por A β genera una producción excesiva de NO que podría contribuir al daño neuronal, en tanto que el tratamiento con prolame previene el cambio en el sistema de síntesis del NO. De forma interesante, prolame es capaz de contrarrestar la activación de la microglía misma que se produce en respuesta al péptido A β (Limón *et al.*, 2011, 2012). Los estudios recientes han ampliado estos hallazgos. Las ventajas de usar prolame como un fármaco neuroprotector es que este compuesto no parece ser feminizante en ratas macho, lo que sugiere su potencial uso sin los efectos secundarios típicos de los estrógenos tradicionales (Limón *et al.*, 2012).

Los resultados en conjunto sugieren que prolame activa rutas neuroprotectoras y de mejora cognitiva al regular de manera precisa la producción y distribución de NO en el hipocampo. Se desconoce si otros AEs (p. ejem. pentolame) podrían producir los mismos efectos sobre la vía del NO y la formación de la memoria en hembras con una condición de hipoestrogenismo.

Los efectos neuroprotectores de prolame se han observado tanto a nivel estructural como bioquímico. A nivel estructural, prolame altera la morfología dendrítica al incrementar la arborización de las neuronas piramidales en las subregiones CA1 y CA3 del hipocampo, así como de las células granulares en el giro dentado. Estas subregiones del hipocampo son áreas críticas en la formación y consolidación de la memoria espacial y episódica y son particularmente vulnerables al daño por estrés oxidativo y a la apoptosis en modelos de envejecimiento (Díaz *et al.*, 2017). En este contexto, prolame también parece reducir la peroxidación lipídica, un proceso de daño oxidativo en los lípidos de las membranas celulares que ocurre en respuesta al estrés oxidativo y está asociado con la degeneración neuronal. La reducción de la peroxidación lipídica se asocia con el efecto antioxidante de prolame y se vincula con una disminución en el número de células inmunorreactivas a GFAP (proteína ácida fibrilar glial), un marcador de activación de astrocitos y neuroinflamación, en animales tratados con A β 25–35 (Limón *et al.*, 2012). Este efecto antioxidante y la capacidad de prolame para mejorar las capacidades de aprendizaje y memoria en varios modelos de roedor refuerzan su potencial neuroprotector.

Los efectos neuroprotectores de prolame son prometedores como evidencian los estudios preclínicos. Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se han realizado en machos (Limón *et al.*, 2012; Díaz *et al.*, 2017), lo que deja abierta la posibilidad de que los efectos varíen en hembras. Esto es particularmente relevante dado que la EA es más prevalente en mujeres (Nebel *et al.*, 2019), y los mecanismos neurodegenerativos en este grupo podrían diferir debido a las variaciones en los niveles de estrógenos. Así, es crucial investigar si los hallazgos observados en machos se replican en hembras, especialmente en mujeres postmenopáusicas, donde la disminución de estrógenos podría aumentar la susceptibilidad al estrés oxidativo y la neuroinflamación (Nebel *et al.*, 2019).

Es importante considerar también la hipótesis del "timing" o momento de la administración de estrógenos, que sugiere que la efectividad de la TRH depende del momento en que se inicie el tratamiento en relación con la menopausia. Según esta hipótesis, la administración temprana de estrógenos, cerca del inicio de la menopausia, podría tener efectos neuroprotectores más robustos, mientras que la administración tardía podría no ofrecer los mismos beneficios o incluso aumentar el riesgo de efectos adversos (Miller *et al.*, 2019). Por lo tanto, futuras investigaciones deberían enfocarse en evaluar los efectos de prolame en modelos femeninos, lo cual no solo ayudaría a entender mejor su potencial terapéutico en ambos sexos, sino también a explorar si sus propiedades neuroprotectoras podrían tener implicaciones diferenciales según el género.

Continuando con este enfoque sobre los mecanismos de memoria, es relevante discutir los efectos específicos de pentolame en un modelo distinto, el de las ratas

SHR, un modelo que presenta no solo alteraciones en la memoria, sino también hipertensión y disfunciones neurovasculares. Estas ratas exhiben déficits importantes en la atención sostenida, el aprendizaje y la actividad motora, junto con una pérdida neuronal hipocampal y una reducción en la neurogénesis (Pietranera *et al.*, 2010). Este perfil hace de las ratas SHR un modelo valioso para estudiar el deterioro cognitivo y condiciones como la demencia y el síndrome de déficit de atención. La ovx en esta cepa refuerza estos déficits al reducir la expresión de los RE α y agravar la disfunción endotelial, efectos que pueden ser parcialmente revertidos con E2 (Frick & Kim, 2018).

En un estudio, se observó que pentolame en un tratamiento crónico mejoró significativamente la memoria de las ratas SHR hembras en el laberinto de Barnes. Estos efectos mnemónicos superan a los observados con E2, posiblemente debido a la mayor selectividad de pentolame por el receptor RE α , que tiene una distribución amplia en áreas cerebrales implicadas en la memoria, como el hipocampo (Islas, 2018).

Es importante considerar que las diferencias observadas podrían estar relacionadas con la afinidad de pentolame por el receptor RE α . Pentolame, con su estructura más grande (respecto a E2) debido a un sustituyente voluminoso, no solo podría conferirle propiedades distintas de liposolubilidad, sino también mejorar su eficacia en procesos que requieren una penetración más eficiente en el cerebro. Esta hipótesis debe ser evaluada en estudios futuros; sin embargo, por el momento, podemos especular que estas características podrían explicar en parte los efectos neuroprotectores de pentolame, especialmente en el contexto de la hipertensión y el deterioro cognitivo (Islas, 2018). Además, existe la posibilidad de que estos mecanismos también estén conectados con otros efectos centrales, los cuales serán abordados en secciones posteriores.

4. Los AEs reducen la depresión y la ansiedad

Los efectos antidepresivos y ansiolíticos de los AEs se ha propuesto que el E2 modula la neurotransmisión monoaminérgica al incrementar las enzimas limitantes en la síntesis de monoaminas o al reducir las enzimas involucradas en su degradación (Hernández-Hernández *et al.*, 2019). E2 también regula la actividad de las neuronas monoaminérgicas que proyectan hacia estructuras prosencefálicas (Abela *et al.*, 2020; Ohmura *et al.*, 2020).

Es notable que prolame haya mostrado efectos antidepresivos en hembras de mediana edad sometidas a ovx, mientras que E2 no fue efectivo en producir el mismo efecto (Hernández-Hernández *et al.*, 2022; Lemini *et al.*, 2024). Aunque se desconoce si prolame interactúa con los sistemas monoaminérgicos, como el aumento de los niveles de serotonina, los cambios en los comportamientos activos inducidos por prolame en la PNF (en contraposición a la conducta depresiva de inmovilidad) sugieren una posible modulación de las monoaminas cerebrales, con un impacto potencial en las conductas afectivas (Detke *et al.*, 1995). Los resultados

experimentales apoyan la idea de que prolame podría ser un mejor tratamiento antidepresivo en hembras de mediana edad.

La tasa de recambio de monoaminas, que se refiere a la velocidad con la que neurotransmisores como la serotonina, dopamina y noradrenalina son liberados, metabolizados y reemplazados en el sistema nervioso, está relacionada con niveles aumentados de neurotrofinas como el BDNF, que están implicadas en la remodelación neuronal y la regulación de los estados afectivos. El envejecimiento puede afectar los niveles de serotonina y BDNF, impactando en el comportamiento (Aznar et al., 2010). Dado que en los estudios realizados a la fecha, tanto E2 como prolame fueron administrados de forma crónica (Nissen *et al.*, 2012, Lemini *et al.*, 2016, Lemini *et al.*, 2024) se podrían esperar cambios celulares que mejoren la función cerebral durante situaciones específicas de estrés, con diferencias según la edad y el tratamiento. Además, las acciones de E2 y prolame en estructuras del prosencéfalo que contienen los RE α , RE β y los GPER podrían modular las respuestas al estrés y el estado de ánimo al regular la actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal o la coordinación funcional de estructuras corticales y límbicas (Ohmura *et al.*, 2020; Abela *et al.*, 2020).

Los hallazgos actuales sugieren que el tipo de estrógeno es crítico para obtener efectos beneficiosos en las hembras. En este sentido, prolame posee características estructurales que lo hacen un agonista de los RE con una afinidad de unión más baja que E2 (Jaimez et al., 2000). Sin embargo, la inserción de la cadena lateral metileno en los AEs parece influir en sus propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. Entre estas últimas, en su eficacia, aumentando su capacidad de activar la transcripción de genes involucrados en comportamientos como la conducta lordótica. Además, los AEs pueden activar receptores de membrana o estructuras extrahipotálamicas, lo que podría explicar su alta eficacia en ciertos comportamientos y efectos a pesar de su menor afinidad (Lemini y Canchola, 2009). De acuerdo con esto, prolame produjo efectos antidepresivos y ansiolíticos en hembras de mediana edad sometidas a ovx, lo que sugiere ventajas sobre E2 en la modulación del comportamiento en condiciones de hipoestrogenismo prolongadas.

Los efectos ansiolíticos de los AEs también parecen depender de su estructura, ya que pentolame produjo efectos ansiolíticos más robustos en una mayor cantidad de pruebas de laboratorio; sin embargo, carece de efectos antidepresivos en estudios preclínicos (Lemini et al., 2016). Estas acciones podrían estar asociadas con la estructura de pentolame, pero también con la expresión diferencial de los RE α y RE β , los cuales se expresan en distintas regiones cerebrales y tienen efectos específicos en el ánimo, la ansiedad y la cognición. Así, la interacción de pentolame con estos receptores puede influir en estos procesos de manera distinta, generando efectos específicos en la ansiedad y otros comportamientos sin necesariamente inducir efectos antidepresivos. (Scudiero & Verderame, 2017).

Finalmente, es importante destacar que en el modelo animal de menopausia, representado por ratas ovx, existe una ventana de acción terapéutica para que los estrógenos induzcan efectos antidepresivos. Esta ventana está influenciada por la

edad de los animales, siendo más corta en ratas de mediana edad ovx en comparación con ratas jóvenes. En este contexto, el envejecimiento, más que la ovx en sí, juega un papel clave en la reducción de la efectividad terapéutica de los estrógenos (Hernández-Hernández et al., 2022; Lemini et al., 2024). A diferencia de las hembras jóvenes, las ratas de mediana edad respondieron de manera más favorable al tratamiento con prolame con conducta antidepresiva y ansiolítica, que no se presentó cuando fueron tratadas con E2, lo que podría representar una ventaja del prolame frente a él E2 para su uso en la TRH. Es necesario continuar investigando los mecanismos antidepresivos de prolame en sitios blanco, con el fin de profundizar en las diferencias encontradas entre este aminoestrógeno y el E2 en la conducta depresiva en las hembras.

Además, es fundamental explorar los posibles efectos adversos o tóxicos de los AEs para generar un contexto de la propuesta de los AEs como posible TRH. Los estudios se han limitado a la evaluación de órganos blanco, o han reportado acciones inesperadas de los AEs.

5. Los AEs reducen la proliferación de células cancerígenas

Acerca de los efectos proliferativos de los AEs en comparación con el E2 en células de cáncer de mama MCF-7, los estudios revelaron una serie de diferencias importantes en la actividad estrogénica así como interpretaciones sobre el riesgo potencial de proliferación celular. Según Lemini *et al.* (2016), prolame, butolame y pentolame, tienen una capacidad significativamente menor que el E2 para inducir la proliferación de células MCF-7, un tipo de cáncer de mama positivo a estrógenos. Este menor riesgo de proliferación podría estar relacionado con la menor actividad estrogénica de los AEs, la cual es de 100 a 500 veces inferior a la del E2. Este perfil más seguro en términos de proliferación se debe en parte a diferencias estructurales entre los AEs y el E2, especialmente en la longitud de la cadena intermedia entre el grupo amino en C17 y el sustituyente hidroxilo modulando la capacidad de los AEs para unirse a los RE. Se observó también que la proliferación celular inducida por E2 es mediada principalmente por el receptor RE α , mientras que el receptor RE β actúa inhibiendo esta estimulación proliferativa. Además, cuando RE β está presente por sí solo, la proliferación celular en respuesta a las hormonas es baja o incluso nula. En este contexto, la interacción de los AEs con los receptores RE α y RE β se debe a la competencia por el mismo sitio de unión. Los AEs compiten con el E2 por unirse al receptor RE α , lo que influye principalmente en la respuesta proliferativa en las células MCF-7, favoreciendo la activación de RE α sobre la de RE β . (Lemini *et al.*, 2016).

La proliferación celular en las células MCF-7 es mediada principalmente por el RE α , que regula la transcripción de numerosos genes involucrados en la proliferación celular (Gaben *et al.*, 2012). El E2 activa RE α , interactuando con receptores de crecimiento como IGF-1R y activando vías de señalización intracelulares como PI3K/AKT y MAPK, lo que incrementa la actividad transcripcional y potencia la proliferación celular. Los resultados similares en la proliferación observados con los AEs, tanto en condiciones no estrogénicas como estrogénicas, sugieren que, en

este último caso, la activación de los RE α por los AEs no induce la interacción ni activación de los receptores tirosina quinasa (RTK), lo que impide la potenciación de la proliferación (Sanchez, 2014).

Además, estudios de Segovia-Mendoza *et al.* (2022) han demostrado que prolame interactúa con el receptor GPER1, un receptor que también participa en la señalización rápida no genómica del E2. La investigación con herramientas de dinámica molecular sugiere que prolame muestra una mayor afinidad por GPER1, interactuando en una cavidad hidrofóbica similar a la de otros ligandos como G1 (específico para GPER1) y E2, lo que podría explicar su capacidad para inducir proliferación celular en las células MCF-7. Por otro lado, butolame y pentolame compartieron menores puntos de unión con el receptor respecto a E2 y prolame, sin embargo, se puede asumir que interaccionan apropiadamente con GPER1. Estos AEs (prolame y butolame) tuvieron menor actividad en la inducción de viabilidad celular, podría actuar como un agonista débil de GPER1, lo que lo convierte en una opción más segura para mujeres con predisposición a cáncer de mama (Segovia-Mendoza *et al.*, 2022).

Estos hallazgos sugieren que, aunque todos los AEs pueden activar los RE, sus efectos proliferativos varían significativamente, con pentolame mostrando el menor riesgo en términos de proliferación celular, incluso en tejido uterino (observaciones no reportadas, comunicación personal). Esto se alinea con la menor actividad estrogénica general observada en estudios *in vitro* e *in vivo*, lo que hace que pentolame sea un compuesto potencialmente más seguro para el tratamiento en mujeres susceptibles a cánceres relacionados con estrógenos. Además, la interacción diferencial de los AEs con GPER1 podría ofrecer vías adicionales para la modulación farmacológica de sus efectos, abriendo la puerta a estudios futuros que exploren estas interacciones con mayor detalle.

6. Otros efectos de los AEs

El tejido óseo, compuesto principalmente por hidroxapatita, desempeña un papel crucial en la resistencia mecánica del esqueleto. La ovariectomía, utilizada como modelo de menopausia, altera significativamente la estructura ósea y su contenido mineral, conduciendo a osteoporosis. Este modelo es relevante para entender la pérdida de densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas, un proceso en el que tanto el E2 como pentolame han mostrado efectos protectores al restaurar los niveles de calcio y fósforo en el hueso.

Pentolame demostró ser efectivo en la restauración de estos minerales a dosis más bajas que las requeridas por E2, lo que sugiere una acción eficiente en el tejido óseo. Esto podría estar relacionado con la selectividad de pentolame hacia el RE α , lo que le confiere propiedades estrogénicas específicas en el hueso, a pesar de su menor potencia en otros tejidos. Además, la capacidad de pentolame para estabilizar los niveles de hierro, un elemento clave en la densidad y porosidad ósea, resalta su potencial como agente terapéutico en la prevención de la osteoporosis (Ávila y Lemini, 2015). Aunque estos hallazgos son prometedores, es fundamental

realizar más estudios que evalúen en profundidad los efectos de los AEs en la salud ósea

En estudios realizados en músculo liso de las vías respiratorias de cobayos, se encontró que pentolame y butolame indujeron una hiperrespuesta de constricción a carbacol (Cch), histamina y cloruro de potasio mediante la activación de los canales de calcio tipo L (Flores-Soto *et al.*, 2015), lo que podría ser interpretado como un efecto adverso, ya que en población blanco podría exacerbar los síntomas asmáticos. Este efecto no fue encontrado con el aminoestrol, que carece de la cadena lateral en la posición 17, e incluso redujo la contracción inducida por Cch en su concentración máxima (Flores-Soto *et al.*, 2015).

Este hallazgo es relevante en términos de mecanismo ya que demuestran acciones de los AEs directamente en la apertura de los canales de calcio tipo L. Esta acción fue vinculada a la hiperreactividad de las vías respiratorias evocadas por los agonistas broncoconstrictores. Aunque se esperaba que los AEs, tuvieran un efecto protector en las vías respiratorias, los resultados mostraron lo contrario (Flores-Soto *et al.*, 2015), sugiriendo que el uso de los AEs también estaría sujeto a contraindicaciones

La diferencia en los efectos de estos AEs puede atribuirse a la estructura de sus cadenas laterales. Pentolame y butolame, que poseen cadenas alquílicas más largas en el grupo amino en C17, mostraron una mayor tendencia a activar los canales de calcio tipo L, lo que podría explicar su impacto en la hiperreactividad de las vías respiratorias. Por otro lado, aminoestrol, que carece de esta sustitución alquílica-alcohol, se comportó de manera más similar al E2, sin inducir hiperrespuesta, lo que sugiere una menor probabilidad de efectos adversos en pacientes asmáticos. Adicionalmente, los efectos estrogénicos de los AEs también difieren según su afinidad por los receptores a estrógeno. Pentolame y butolame activan principalmente el receptor RE α , mientras que aminoestrol tiene una mayor afinidad por RE β (Flores-Soto *et al.*, 2015).

En un estudio de Hernández-Reséndiz *et al.*, 2015 se analizó el impacto del tratamiento con prolame en un modelo de rata macho, de reperusión cardiaca que se asocia a daño por infarto al miocardio. Se sabe que la intervención coronaria percutánea (PCI) es efectiva para reperfundir el miocardio en pacientes con infarto agudo de miocardio; sin embargo, no siempre garantiza una reperusión tisular completa, lo que puede resultar en el fenómeno de "no-reflow" (NR). Este fenómeno, asociado a un peor pronóstico, se cree que está relacionado con el espasmo microvascular y la acumulación de células en la microcirculación, lo que disminuye la producción de NO.

Los resultados mostraron que prolame preservó eficazmente la función cardíaca, redujo el área infartada y disminuyó el fenómeno de NR en corazones post-isquémicos de animales experimentales. Este efecto protector fue completamente suprimido al inhibir eNOS o PI3K, lo que sugiere que prolame podría actuar como un mimético del postacondicionamiento, protegiendo el miocardio

mediante la activación de vías no genómicas asociadas con la producción de NO. Se desconoce si esta respuesta varía de acuerdo al sexo y la edad de los animales.

7. Implicaciones clínicas y futuras líneas de investigación

Dado el perfil farmacológico de los AEs, es posible que estos encuentren aplicaciones en contextos clínicos específicos donde la TRH convencional no es adecuada o presenta demasiados riesgos. La exploración de otros esquemas de dosificación, formas de administración orales y parenterales y combinaciones con otros tratamientos podría mejorar su eficacia y seguridad, haciéndolos viables para su uso clínico.

Futuras investigaciones deberían centrarse en estudios toxicológicos a largo plazo y en ensayos clínicos que validen la seguridad y eficacia de estos compuestos en humanos. Además, explorar su potencial en enfermedades neurodegenerativas y trastornos del estado de ánimo podría ampliar significativamente su aplicación terapéutica.

A nivel de tejido genitourinario y reproductivo, es crucial evaluar los efectos de los AEs en la salud del piso pélvico, el epitelio vaginal y la función urinaria, especialmente en modelos de menopausia o en mujeres postmenopáusicas. Estos tejidos son particularmente sensibles a los cambios hormonales, y los AEs podrían ofrecer un enfoque balanceado, proporcionando beneficios sin los riesgos asociados a los estrógenos convencionales. Ensayos que examinen su capacidad para aliviar síntomas genitourinarios, como la sequedad vaginal y la dispareunia, son fundamentales para establecer su rol en la TRH.

A nivel de mecanismos, es necesario profundizar en la comprensión de cómo los AEs interactúan con diferentes subtipos de receptores a estrógeno (RE α , RE β , y GPER1) en varios tejidos. Esto no solo ayudaría a explicar su acción selectiva, sino también a optimizar su diseño para maximizar los efectos terapéuticos y minimizar los adversos. La investigación sobre su impacto en la señalización no genómica y en la modulación de vías críticas como PI3K/Akt, especialmente en el contexto de la neuroprotección y la cardioprotección, abriría nuevas posibilidades para su aplicación en diversas patologías.

Además, se requiere un mayor conocimiento sobre la farmacocinética de los AEs para entender mejor su absorción, distribución, metabolismo y excreción en el cuerpo humano. Este conocimiento es esencial para desarrollar regímenes de dosificación más precisos y personalizados, ajustados a las necesidades específicas de cada paciente. Un enfoque personalizado en el tratamiento con AEs, que considere factores como la edad, el estado hormonal y las comorbilidades, podría mejorar significativamente los resultados clínicos y reducir los riesgos asociados.

En resumen, los AEs tienen el potencial de convertirse en una alternativa innovadora a la TRH tradicional, pero su desarrollo clínico requiere un enfoque multidisciplinario que abarque desde estudios de mecanismos y farmacocinéticos

hasta ensayos clínicos exhaustivos, con un énfasis en la personalización del tratamiento para optimizar su seguridad y eficacia.

Conclusiones

Los efectos centrales de prolame se han relacionado con la reducción de la ansiedad, la mejora de la función cognitiva en pruebas de aprendizaje espacial, y un efecto antidepresivo mediado por receptores a estrógeno. Estos hallazgos, junto con la evidencia que sugiere que prolame presenta propiedades pro-sexuales, anticoagulantes, estrogénicas, ansiolíticas, lo posicionan como un aminoestrógeno prometedor para el manejo de los síntomas postmenopáusicos y trastornos relacionados con la deficiencia de estrógenos, especialmente en mujeres con riesgo de coagulación. Destaca la actividad de prolame en un modelo de infarto al miocardio, lo que abre la posibilidad de contar con un estrógeno con acciones sobre la principal causa de muerte en mujeres. Por otro lado, pentolame destaca por ser el aminoestrógeno más seguro en cuanto a la inducción de proliferación celular en cáncer de mama y cervical, aunque su seguridad en mujeres asmáticas aún requiere mayor investigación. A su vez, se requiere desarrollar más experimentos para determinar su eficacia como neurofármaco, así como explorar áreas de oportunidad asociadas en los que sea necesario el uso de una TRH con menor potencia estrogénica.

No obstante, dado que la actividad estrogénica de los AEs aún no se comprende completamente en términos de sus posibles efectos secundarios, es crucial realizar estudios toxicológicos adicionales para evaluar su seguridad y potencial terapéutico. El interés en los AEs como alternativas terapéuticas radica en su estructura química única y en sus efectos biológicos específicos, lo que podría permitir el desarrollo de tratamientos más selectivos y eficaces, sin los riesgos asociados a la terapia de reemplazo hormonal convencional.

Aunque los AEs muestran un gran potencial como alternativas terapéuticas a la TRH convencional, es necesario un enfoque más profundo y meticuloso en su investigación para asegurar su seguridad y maximizar sus beneficios clínicos.

En última instancia, los resultados de este estudio tienen implicaciones significativas para el conocimiento sobre los AEs y subrayan la importancia de sus implicaciones como una alternativa de las TRH convencionales vistas desde modelos experimentales y ofrece una base sólida para futuras investigaciones en este campo.

Bibliografía

1. Abela, A.R., Browne, C.J., Sargin, D., Prevot, T.D., Ji, X.D., Li, Z., Lambe, E.K., Fletcher, P.J. (2020). Median raphe serotonin neurons promote anxiety-like behavior via inputs to the dorsal hippocampus. *Neuropharmacology* 168, 107985. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107985>.
2. Allshouse, A., Pavlovic, J., & Santoro, N. (2018). Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(4), 613-628. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.004>
3. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing.
4. Ace Alzheimer Center Barcelona. (2021). ¿Las mujeres están más expuestas a desarrollar Alzheimer? Fundación ACE. Consultado el 9 de noviembre de 2023, de <https://www.fundacioace.com/>
5. Ávila, M., & Lemini, C. (2009). Effect of the 17 β -aminoestrogen pentolame on bone mineral levels in ovariectomized rats. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 52, 43-46.
6. Aznar, S., Klein, A.B., Santini, M.A., Knudsen, G.M., Henn, F., Gass, P., Vollmayr, B. (2010). Aging and depression vulnerability interaction results in decreased serotonin innervation associated with reduced BDNF levels in hippocampus of rats bred for learned helplessness. *Synapse* 64 (7), 561–565. <https://doi.org/10.1002/syn.20773>.
7. Berk, J. (2002). *Ginecología de Novak* (12ª ed.). McGraw-Hill Interamericana.
8. Bombí, I. (2021). Cambios habituales en la menopausia. Consultado el 20 de enero de 2024, en <https://www.salud.mapfre.es/>
9. Bhavnani, B., & Stanczyk, F. (2013). Pharmacology of conjugated equine estrogens: Efficacy, safety and mechanism of action. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.10.011>
10. Brantes, S. (2009). Current concepts in the diagnosis of perimenopause. *Medwave*, 9(11), 4264. <https://doi.org/10.5867/medwave.2009.11.4264>
11. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (1997). Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *The Lancet*, 350(9084), 1047-1059. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08233-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08233-0)
12. Cos, P., De Bruyne, T., Apers, S., Vanden, D., Pieters, L., & Vlietinck, A. (2003). Phytoestrogens: Recent developments. *Planta Medica*, 69(7), 589–599. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42718>
13. Chlebowski, R., Wactawski-Wende, J., Ritenbaugh, C., Hubbell, A., Ascensao, J., & Rodabough, R. (2004). Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 350(10), 991–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032071>
14. de Villiers, T. (2023). Bone health and menopause: Osteoporosis prevention and treatment. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37(3), Article 101782. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101782>
15. Davis, S., Castelo-Branco, C., Chedraui, P., Lumsden, M., Nappi, R., Shah, D., & Villaseca, P. (2012). Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*, 15(5), 419-429. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>
16. Davey, D. A., & Thomas, D. (2015). Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment and the menopause: A 'window of opportunity'. *Women's Health*, 9(3), 279–290. <https://doi.org/10.2217/whe.15.19>
17. Delgado, B., & Lopez-Ojeda, W. (2023). Estrogen. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Consultado en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560248/>

18. Detke, M.J., Rickels, M., Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology* 121, 66–72. <https://doi.org/10.1007/BF02245592>.
19. De la Peña, A., Baños, G., Izaguirre, R., Mandoki, J., & Fernández-G, J. (1993). Comparative effect of synthetic aminoestrogens with estradiol on platelet aggregation. *Steroids*, 58(9), 407–409. [https://doi.org/10.1016/0039-128X\(93\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0039-128X(93)90079-3)
20. Diaz, A., Mendieta, L., Zenteno, E., Guevara, J., & Limón, I. D. (2011). The role of NOS in the impairment of spatial memory and damaged neurons in rats injected with amyloid beta 25–35 in the temporal cortex. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 98(1), 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.12.008>
21. Dhingra, K. (1999). Antiestrogens: Tamoxifen, SERMs and beyond. *Investigational New Drugs*, 17(3), 285–311. <https://doi.org/10.1023/A:1006260523130>
22. Fernández-G., J. M., Rubio-Arroyo, M. F., Soriano-García, M., Toscano, R. A., & Pérez-César, M. del C. (1985). Synthesis and molecular structure of prolame, N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -yl)-3-hydroxypropylamine; an amino-estrogen with prolonged anticoagulant and brief estrogenic effects.
23. Flores-Soto, E., Martínez-Villa, I., Solís-Chagoyán, H., Sommer, B., Lemini, C., & Montaña, L. (2015). 17 β -Aminoestrogens induce guinea pig airway smooth muscle hyperresponsiveness through L-type Ca(2+) channels activation. *Steroids*, 101, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.06.001>
24. Frick, K. M., & Kim, J. (2018). Hormones and Behavior Mechanisms underlying the rapid effects of estradiol and progesterone on hippocampal memory consolidation in female rodents. *Eur. J. Neurosci*, (19): 3026–3032..
25. García-Manzano, A., González-Llaven, J., Jaimez, R., Franco, Y., Avila, M. E., Rubio-Póo, C., & Lemini, C. (2002). Changes on hemostatic parameters induced by 17 β -estradiol, ethinylestradiol, and the 17 β -aminoestrogen pentolame in the male Wistar rat. *Steroids*, 67(11), 1005–1013. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(02\)00067-3](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(02)00067-3)
26. Gordon, J., Girdler, S., Meltzer-Brody, S., Stika, C., Thurston, R., Clark, C., Prairie, B., Moses-Kolko, E., Joffe, H., & Wisner, K. (2015). Ovarian hormone fluctuation, neurosteroids, and HPA axis dysregulation in perimenopausal depression: A novel heuristic model. *The American Journal of Psychiatry*, 172(3), 227–236. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070918>
27. González, G., Alvarado-Vasquez, N., Fernández, J. M., Cruz-Robles, D., del Valle, L., Pinzón, E., Torres, I., Rodríguez, E., Zapata, E., Gómez-Vidales, V., Montaña, L. F., & de la Peña, A. (2010). The antithrombotic effect of the aminoestrogen prolame (N-(3-hydroxy-1,3,5(10)-estratrien-17 β -YL)-3-hydroxypropylamine) is linked to an increase in nitric oxide production by platelets and endothelial cells. *Atherosclerosis*, 209(1), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.017>
28. Gutierrez-Castellanos, N., Husain, B. F. A., Dias, I. C., & Lima, S. Q. (2022). Neural and behavioral plasticity across the female reproductive cycle. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 33(11), 769–785. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.09.001>
29. Greendale, G., Sternfeld, B., Huang, M., Han, W., Karvonen-Gutierrez, C., Ruppert, K., Cauley, J., Finkelstein, J., Jiang, S., & Karlamangla, A. (2019). Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight*, 4(5), e124865. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124865>
30. Gracia, C., & Freeman, E. (2018). Onset of menopause transition. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 45(4), 575–586. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.002>
31. Harper-Harrison, G., & Shanahan, M. (2023). Hormone replacement therapy. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>
32. Gruber, C. J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., & Huber, J. C. (2002). Production and actions of estrogens. *The New England Journal of Medicine*, 346(5), 340–352. doi:10.1056/NEJMra000471

33. Hajian-Tilaki, K., & Heidari, B. (2007). Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years in the north of Iran: A population-based study and regression approach. *Obesity Reviews*, 8(1), 3-10. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00235.x>
34. Hernández-Hernández, O. T., Martínez-Mota, L., Herrera-Pérez, J. J., & Jiménez-Rubio, G. (2018). Role of estradiol in the expression of genes involved in serotonin neurotransmission: Implications for female depression. *Current Neuropharmacology*, 16(9), 1217-1235. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180628165107>
35. Hernández-Hernández, O., Herrera-Pérez, J., Chavira, R., Lemini, C., & Martínez-Mota, L. (2022). Effects of post-ovariectomy time frame and age on the antidepressant-like actions of estradiol and prolame in female rats. *Hormones and Behavior*, 141, 105154. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2022.105154>
36. Hernández-Reséndiz, C., Palma-Flores, C., De los Santos, S., Román-Anguiano, N. G., Flores, M., de la Peña, A., Flores, P. L., Fernández-G, J. M., Coral-Vázquez, R. M., & Zazueta, C. (2015). Reduction of no-reflow and reperfusion injury with the synthetic 17 β -aminoestrogen compound Prolame is associated with PI3K/Akt/eNOS signaling cascade. *Archives of Toxicology*, 89(8), 1393–1404. <https://doi.org/10.1007/s00395-015-0464-y>
37. Herrera-Perez, J., Hernández-Hernández, O., Flores-Ramos, M., Cueto-Escobedo, J., Rodríguez-Landa, J., & Martínez-Mota, L. (2024). The intersection between menopause and depression: Overview of research using animal models. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1408878. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1408878>
38. Henderson, V. W. (2014). Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 142, 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.09.012>
39. Islas, D. (2018). Efecto mnemónico del 17beta-aminoestrógeno pentolame y estradiol en un modelo de menopausia en ratas SHR (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, México. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/185500>
40. Janssen, I., Powell, L., Crawford, S., Lasley, B., & Sutton-Tyrrell, K. (2008). Menopause and the metabolic syndrome: The Study of Women's Health Across the Nation. *Archives of Internal Medicine*, 168(15), 1568-1575. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1568>
41. Jaimez, R., Cooney, A., Jackson, K., Lemus, A., Lemini, C., Cárdenas, M., García, R., Silva, G., & Larrea, F. (2000). In vivo estrogen bioactivities and in vitro estrogen receptor binding and transcriptional activities of anticoagulant synthetic 17 β -aminoestrogens. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 73(1–2), 59-66. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(00\)00053-4](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(00)00053-4)
42. Katzenellenbogen JA, O'Malley BW, Katzenellenbogen BS. (1999) Tripartite steroid hormone receptor pharmacology: interaction with multiple effector sites as a base of the cell- and promoter-specific action of these hormones. *Mol Endocrinol*.
43. Khoudary, S., Greendale, G., Crawford, S., Avis, N., Brooks, M., Thurston, R., Karvonen-Gutierrez, C., Waetjen, E., & Matthews, K. (2019). The menopause transition and women's health at midlife: A progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 26(10), 1213-1227. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001424>
44. Kohrt, M., & Wierman, M. (2017). Preventing fat gain by blocking follicle-stimulating hormone. *New England Journal of Medicine*, 377(3), 293-295. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1705664>
45. Kow, L., & Pfaff, D. (2004). The membrane actions of estrogens can potentiate their lordosis behavior-facilitating genomic actions. *Journal of Neuroscience*, 24(50), 12354-12357. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3718-04.2004>
46. Kolatorova, L., Vitku, J., Suchopar, J., Hill, M., & Parizek, A. (2022). Progesterone: A steroid with a wide range of effects in physiology as well as human medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7989. <https://doi.org/10.3390/ijms23147989>

47. Kugaya, A., Epperson, C., & Zoghbi, S. (2003). Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1522-1524. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.8.1522>
48. Kumar, S., & Pandey, A. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *Scientific World Journal*, 2013, Article 162750. <https://doi.org/10.1155/2013/162750>
49. Langer, R., Hodis, H., Lobo, R., & Allison, M. (2021). Hormone replacement therapy - where are we now? *Climacteric*. <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1851183>
50. Legorreta, D., Montaña, J., Hernández, I., Salinas, C., Hernández-Bueno, J. (2013). Age at menopause, motives for consultation and symptoms reported by 40-59-year-old Mexican women. *10.3109/13697137.2012.696288*
51. Lemus, A., Jaimez, R., Lemini, C., Menjivar, M., Silva, G., & Rubio-Poo, C. (1998). Estrogenic effects of the synthetic aminoestrogen 17 β -(5-hydroxy-1-pentylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (pentolame). *Steroids*, 63(4), 213-217. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(98\)00046-4](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(98)00046-4)
52. Lemini, C., Franco, Y., Avila, M., & Jaimez, R. (2005). Estrogenic effects of 17 β -aminoestrogens on uteri of rats and mice. *European Journal of Pharmacology*, 514(1), 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.01.028>
53. Lemini, C., & Canchola, E. (2009). Effects of 17 β -aminoestrogens on the sexual behavior of female rats. *Physiology & Behavior*, 96(4-5), 662-666. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.01.003>
54. Lemini, C., Franco, Y., Avila, M., & Jaimez, R. (2005). Contrasting effects of estradiol and 17 beta-aminoestrogens on blood clotting time in rats and mice. *European Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.01.027>
55. Lemini, C., Estela, M., Medina, M., Sánchez, C., Figueroa, A., García-Mondragón, M., Vargas-Vázquez, A., & Jiménez-Orozco, A. (2016). Proliferative properties of 17 β -aminoestrogens in MCF-7 human breast cancer cells. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12674>
56. Lemini, C., García-Albor, E., Cruz-López, B., Matamoros-Trejo, G., Márquez-Baltazar, S., Herrera-Pérez, J & Martínez-Mota, L. (2024). Prolame produces anxiolytic- and antidepressant-like effects in middle-aged female rats with less uterotrophic effects than 17 β -estradiol. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176454>
57. Lemini, C., García-Albor, E., Cruz-López, B., Matamoros-Trejo, G., & Martínez-Mota, L. (2016). Differential effect of the 17 β -aminoestrogens prolame, butolame, and pentolame in anxiety and depression models in rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.07.013>
58. Lemini, C., Canchola, E., & Avila, M. (2008). Effect of the 17 β -aminoestrogen pentolame on bone mineral levels in ovariectomized rats. In N. Mendoza Patiño (Ed.), *Farmacología Médica*. Panamericana.
59. Lemini, C., Jaimez, R., & Toscano, R. (2004). Confirmation of the C-17 stereochemistry of pentolame by single crystal X-ray analysis of its monohydrate. *Revista de la Sociedad Química de México*, 48, 249-252.
60. Limón, A., Reyes-Ruiz, J. M., & Miledi, R. (2012). Loss of functional GABA(A) receptors in the Alzheimer diseased brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 109(25), 10071-10076. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204606109>
61. Martín-Aragón, S., & Benedí, J. (2009). Terapia hormonal de reemplazo. Enfoque en la menopausia. *Farmacia Profesional*, 23(2), 85-92.
62. MacLennan, A., Broadbent, J., Lester, S., & Moore, V. (2004). Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi:10.1002/14651858.CD002978.pub2. PMID: 15495039; PMCID: PMC7004247.
63. Mani, S. K., Allen, J. M., Rettori, V., McCann, S. M., O'Malley, B. W., & Clark, J. H. (1994). Nitric oxide mediates sexual behavior in female rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(14), 6468-6472. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.14.6468>

64. Mitlak, B., & Cohen, F. (1999). Selective estrogen receptor modulators: A look ahead. *Drugs*, 57(4), 653-663. <https://doi.org/10.2165/00003495-199957040-00001>
65. Mittelman-Smith, M., Williams, H., Krajewski-Hall, S., McMullen, N., & Rance, N. (2012). Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(48), 19846-19851. doi:10.1073/pnas.1214125109.
66. Miller, V. M., Naftolin, F., Asthana, S., Black, D. M., Brinton, E. A., Budoff, M. J., Cedars, M. I., Dowling, N. M., Gleason, C. E., Hodis, H. N., Jayachandran, M., Kantarci, K., Lobo, R. A., Manson, J. E., Pal, L., Santoro, N. F., Taylor, H. S., & Harman, S. M. (2019). The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): What have we learned? *Menopause*, 26(9), 1071-1084. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001326>
67. Mitsiades, N., Correa, D., Gross, C. P., Hurria, A., & Slovin, S. F. (2008). Cognitive Effects of Hormonal Therapy in Older Adults. *Seminars in Oncology*, 35(6), 569–581.
68. Mosconi, L., Berti, V., Guyara-Quinn, C., McHugh, P., Petrongolo, G., & Osorio, R. (2017). Perimenopause and emergence of an Alzheimer's bioenergetic phenotype in brain and periphery. *PLoS ONE*, 12(10), e0185926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185926>.
69. Nebel, R. A., Aggarwal, N. T., Barnes, L. L., Gallagher, A., Goldstein, J. M., Kantarci, K., Mallampalli, M. P., Mormino, E. C., Scott, L., Yu, W. H., Maki, P. M., & Mielke, M. M. (2018). Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimer's & Dementia*, 14(9), 1171-1183. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.008>
70. Nissen, I., Estrada, F., Nava-Kopp, A., Irlles, C., De-la-Peña-Díaz, A., Fernandez-G, J., Govezensky, T., & Zhang, L. (2012). Prolame ameliorates anxiety and spatial learning and memory impairment induced by ovariectomy in rats. *Physiology & Behavior*, 106(2), 278-284. doi:10.1016/j.physbeh.2012.02.019.
71. Noriega, L., Díaz, A., Limón, D., Castro, M., Caballero, N., Ramírez, R., Perez-Aguilar, J., & Melendez, F. (2019). Inhibitory mechanism of 17 β -aminoestrogens in the formation of A β aggregates. *Journal of Molecular Modeling*. doi:10.1007/s00894-019-4128-y.
72. Ohmura, Y., Tsutsui-Kimura, I., Sasamori, H., Nebuka, M., Nishitani, N., Tanaka, K.F., Yamanaka, A., Yoshioka, M. (2020). Different roles of distinct serotonergic pathways in anxiety-like behavior, antidepressant-like, and anti-impulsive effects. *Neuropharmacology* 167, 107703. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107703>.
73. Ogawa, S., Chan, J., Chester, A., Gustafsson, J., Korach, K., & Pfaff, D. (1999). Survival of reproductive behaviors in estrogen β gene-deficient (β ERKO) male and female mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96, 12887-12892.
74. Pinkerton, J., Komm, B., & Mirkin, S. (2013). Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric*, 16(6), 618-628.
75. Pietranera, L., Lima, A., Roig, P., & De Nicola, A. F. (2010). Involvement of brain-derived neurotrophic factor and neurogenesis in oestradiol neuroprotection of the hippocampus of hypertensive rats. *J Neuroendocrinol*, 22(10): 1082–1092.
76. Poehlman, E., Toth, M., & Gardner, A. (1995). Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Annals of Internal Medicine*, 123, 673-678.
77. Polo-Kantola, P., et al. (1999). Effect of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: a randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*, 71(5), 873-880.
78. Riggs, L., & Hartmann, L. (2003). Selective estrogen-receptor modulators: mechanisms of action and application to clinical practice. *New England Journal of Medicine*, 348, 518-529.
79. Riggs, B. L., Wahner, H. W., Melton, L. J., Richelson, L. S., Judd, H. L., & Offord, K. P. (1986). Rates of bone loss in the appendicular and axial skeletons of women. Evidence of substantial vertebral bone loss before menopause. *Journal of Clinical Investigation*, 77(5), 1487–1491. <https://doi.org/10.1172/JCI112452>
80. Rubio-Póo, C., Lemini, C., Silva, G., García-Mondragón, J., Zavala, E., Castro, D., Mendoza-Patiño, N., & Mandoki, J. (1993). Comparison of the time course of anticoagulant

- and estrogenic effects of prolame, butolame, pentolame and hexolame, a homologous series of 17 beta-amino estrogens. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 36, 143–147. PMID: 8378368
81. Rubio-Póo, C., Lemini, C., García-Mondragón, J., De la Peña, A., Jayme, V., Mendoza-Patiño, N., Zavala, W., Silva, G., Blickenstaff, R., Fernández-G, J., & Mandoki, J. (1999). The anticoagulant effect of hexolame: Another aminoestrogen with prolonged anticoagulant effect. *Steroids*, 55(8), 351–355. [https://doi.org/10.1016/0039-128x\(90\)90030-f](https://doi.org/10.1016/0039-128x(90)90030-f)
 82. Rubio-Póo, C., Mandoki, J., Mendoza-Patiño, N., Alvarado, C., Silva, G., Zavala, E., Fernández-G, J., & Rubio-Arroyo, M. (1983). Prodiame: A new estrogen with sustained anticoagulant effect. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*, 26, 111–114. PMID: 6889323
 83. Rubinow, D. Johnson, S. Schmidt, P. Girdler, S. Gaynes, B.(2015) EFFICACY OF ESTRADIOL IN PERIMENOPAUSAL DEPRESSION: SO MUCH PROMISE AND SO FEW ANSWERS. *Depress Anxiety*. doi: 10.1002/da.22391.
 84. Ruggiero, R., & Likis, F. (2002). Estrogen: physiology, pharmacology, and formulations for replacement therapy. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 47(3), 139-149.
 85. Sánchez, C. (2014). Evaluación de los parámetros farmacodinámicos de los AEs prolame, butolame y pentolame en la proliferación de células MCF-7 de carcinoma mamario humano. UNAM. Tesis de posgrado. Consultado en [Tesis Digital](#).
 86. Santoro, N., Roeca, C., Peters, B., Neal-Perry, G. (2020). The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. doi:10.1210/clinem/dgaa764
 87. Salpeter, S. Walsh, J. Ormiston, T. Greyber, E., Buckley, N. Salpeter, E. (2006). Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 8(5), 538–554. doi:10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x
 88. Segovia-Mendoza, M., Mirzaei, E., Prado-Garcia, H., Miranda, L., Figueroa, A., & Lemini, C. (2022). The interplay of GPER1 with 17 β -aminoestrogens in the regulation of the proliferation of cervical and breast cancer cells: A pharmacological approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12361. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912361>
 89. Sinchak, K., Dewing, P., Cook, M., & Micevych, P. (2007). Release of orphanin FQ/nociceptin in the medial preoptic nucleus and ventromedial nucleus of the hypothalamus facilitates lordosis. *Hormones and Behavior*, 51(2), 196-205. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2006.12.008>
 90. Sitruk-Ware R, Nath A. (2013). Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Feb;27(1):13-24. doi: 10.1016/j.beem.2012.09.004. Epub 2012 Oct 10
 91. Scheyer, O., Rahman, A., Hristov, H., Berkowitz, C., Isaacson, R. S., Diaz, B. R., & Mosconi, L. (2018). Female sex and Alzheimer's risk: The menopause connection. *Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 5(3), 142–151. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.34>
 92. Shanmugan, S., & Epperson, C. (2014). Estrogen and the prefrontal cortex: Towards a new understanding of estrogen's effects on executive functions in the menopause transition. *Human Brain Mapping*, 35(2), 847–865. <https://doi.org/10.1002/hbm.22216>
 93. Scudiero, R., Verderame, M. (2017). Gene expression profile of estrogen receptors alpha and beta in rat brain during aging and following high fat diet. *Comptes Rendus Biol*. 340 (8), 372–378. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2017.08.001>.
 94. Shumaker, S. A. (2004). Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*, 291(24), 2947–2958. <https://doi.org/10.1001/jama.291.24.2947>
 95. Soares, C. N. (2014). Depression and menopause: Current knowledge and clinical recommendations for a critical window. *Psychiatric Clinics of North America*, 37(2), 239–265. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2014.02.001>

96. Sundstrom-Poromaa, I., Comasco, E., Sumner, R., & Luders, E. (2020). Progesterone—Friend or foe? *Frontiers in Neuroendocrinology*, 59, 100855. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100855>
97. Sirotkin, A. V. (2014). Phytoestrogens and their effects. *European Journal of Pharmacology*, 741, 230–236. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>
98. Tepper, P. G., Randolph, J. F., Jr., & McConnell, D. S. (2012). Trajectory clustering of estradiol and follicle-stimulating hormone during the menopausal transition among women in the Study of Women's Health across the Nation (SWAN). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97(8), 2872–2880. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3355>
99. Spark, M., Willis, J. (2012). Systematic review of progesterone use by midlife and menopausal women. *Maturitas*. pp. 192–202.
100. Terán, J., & Tppa, A. (2005). Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): Bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología. *Ginecología y Obstetricia de México*, 73, 424–435.
101. Vasudevan, N., Kow, L. M., & Pfaff, D. W. (2005). Integration of steroid hormone-initiated membrane action to genomic function in the brain. *Steroids*, 70(5), 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2005.02.011>
102. Vadakkadath, S., & Atwood, C. S. (2005). The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in the normal structure and functioning of the brain. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 62(3), 257–270. <https://doi.org/10.1007/s00018-004-4381-3>
103. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology (2018), Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management (8th ed.), edited by Jerome F. Strauss and Robert L. Barbieri. Elsevier.
104. Williams, R. E., Kalilani, L., & DeBenedetti, D. (2005). Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. National Institutes of Health. *Annals of Internal Medicine*, 142(12), 1003–1013. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-12-200506210-00003>
105. Yilmaz C, Karali K, Fodelianaki G, Gravanis A, Chavakis T, Charalampopoulos I, Alexaki VI. Neurosteroids as regulators of neuroinflammation. *Front Neuroendocrinol*. 2019 Oct;55:100788. doi: 10.1016/j.yfrne.2019.100788.
106. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321–333. <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.32>