

### TAMOXIFENO: HACIENDO VIRTUD DE LA NECESIDAD

*Georges Beatson* describió en el año 1896 cómo la resección quirúrgica de los ovarios de algunas mujeres afectadas de cáncer de mama avanzado daba lugar al colapso de sus tumores. Partiendo de esta observación clínica se descubrió muy poco tiempo después que la continua progresión de muchos tumores mamarios dependía del aporte sanguíneo de hormonas sintetizadas en los ovarios, los estrógenos.

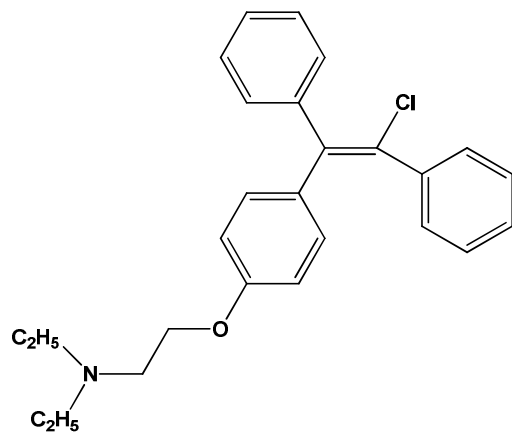
En el año 1958, *ICI* (acrónimo de *Imperial Chemistry Industries*) puso en marcha un programa de investigación destinado a sintetizar sustancias que actuaran como antagonistas de los estrógenos. El objetivo inicial era obtener una sustancia que interfiriese con la implantación del óvulo fecundado en la pared del útero.

Partiendo de experimentos en hembras de roedores, se sabía que la presencia de estrógenos en sangre facilitaba el proceso de implantación y asentamiento del óvulo fecundado, primera etapa para el desarrollo embrionario. De esta observación se infería que si se lograba antagonizar la actividad estrogénica se impediría la implantación del óvulo fecundado. Se conseguiría pues una

anticonceptivo eficaz.

Se sintetizó una sustancia, *Clomifeno*, con actividad antiestrógena, si bien sus importantes efectos adversos limitaban su aplicación terapéutica.

En el lustro que siguió a la síntesis de *Clomifeno*, se obtuvieron y evaluaron más de 100 sustancias. Uno de los éxitos más notables de este programa de investigación



**CLOMIFENO**  
(representado el isómero *cis*)

fue la metodología para aislar isómeros de una determinada sustancia.

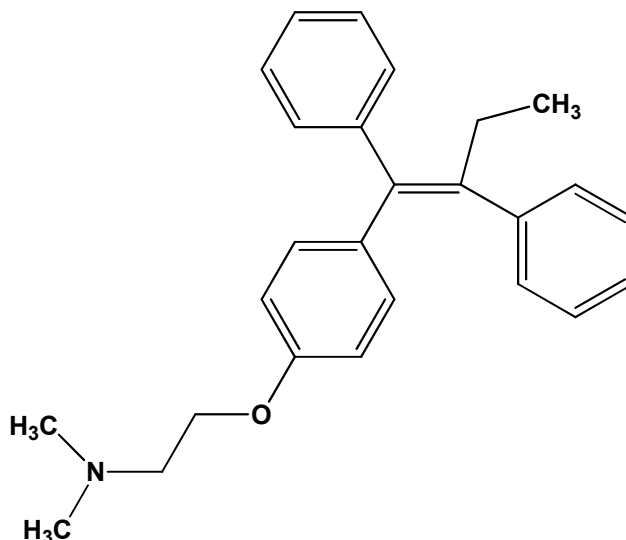
La mayoría de las sustancias que mostraban alguna actividad farmacológica evidenciaban actividad antiestrógena de uno de sus isómeros, y actividad estrogénica del otro isómero. Este fue también el caso del *Tamoxifeno*, la sustancia

## TAMOXIFENO: HACIENDO VIRTUD DE LA NECESIDAD

---

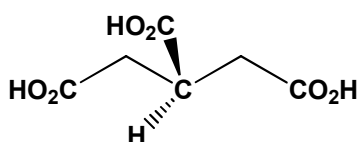
más importante de este programa de investigación. *Tamoxifeno* tenía una potente actividad antiestrogénica y un patrón de efectos adversos muy favorable.

La idea inicial de usar *Tamoxifeno* como anticonceptivo fue desechada pronto, primero porque los resultados en humanos no eran tan favorables como los obtenidos en hembras de roedores; pero también porque la famosa “píldora anticonceptiva” estaba ya comercializada y gozaba de aceptación general.



**TAMOXIFENO**

(en las preparaciones farmacéuticas se formula como sal del ácido cítrico)



**Ácido cítrico**  
**(Propano-1,2,3-carboxílico)**

Los investigadores de *ICI* (hoy *AstraZeneca*) hicieron virtud de la necesidad, y se plantearon si la actividad antiestrogénica de *Tamoxifeno* podría resultar útil en el tratamiento del cáncer de mama.

Sucedió así que en el año 1969, se inició un ensayo clínico con *Tamoxifeno* para el cáncer de mama en *Christie Hospital*, en *Manchester*, Gran Bretaña. Los resultados de este estudio, confirmado desde entonces por una prolongada experiencia clínica, avalan la utilidad de *Tamoxifeno* en las mujeres con los tipos de cáncer de

## TAMOXIFENO: HACIENDO VIRTUD DE LA NECESIDAD

---

mama cuyas células expresan receptores para los estrógenos. En cierta manera se había conseguido farmacológicamente lo que 70 años antes *George Beaton* había logrado quirúrgicamente mediante la extirpación de los ovarios.

Debido a la relativa especificidad de acción del *Tamoxifeno* (bloqueo de los receptores estrogénicos), los efectos adversos no eran demasiado gravosos.

Aun cuando otros, y excelentes medicamentos, se han añadido al *armamentaria* farmacológico para el tratamiento del cáncer de mama, *Tamoxifeno* continúa siendo una piedra angular en el enfoque terapéutico del adenocarcinoma mamario.

El proyecto de investigación de los laboratorios *ICI* (hoy día: *AstraZeneca*) no solo se tradujo en el desarrollo de un importante medicamento, sino que contribuyó de modo muy notable al desarrollo de las ciencias biomédicas, dilucidando el papel de los receptores estrogénicos en el cáncer de mama, desarrollando modelos en animales de experimentación para el estudio del cáncer de mama, y llevando a cabo cultivos celulares de tejido canceroso, donde estudiar los mecanismos de acción de los nuevos medicamentos.

### **Científicos más importantes involucrados en el proyecto.-**

**Arthur Walpole**, endocrinólogo, condujo el proyecto desde la decisión original de buscar sustancias con actividad anti-estrogénica hasta el descubrimiento del primer medicamento con estas características, *Tamoxifeno*. A él se debe la inteligente decisión de redirigir la investigación desde el fracaso inicial de *Tamoxifeno* como contraceptivo hacia la búsqueda de utilidad como medicamento anticanceroso.

A **Dora Richardson**, experta en Química Médica se debe la técnica que hizo posible la separación de isómeros *cis* y *trans* del *Clomifeno*; técnica de aplicación general que supuso un extraordinario avance científico.

**Michael Harper**, en colaboración con **Arthur Walpole** evaluaron la acción biológica del *Tamoxifeno*.

Y a **Roy Cotton** y **John Patterson** les debemos las investigaciones clínicas que hicieron posible definir el valor terapéutico del *Tamoxifeno*.

Zaragoza, 3 de enero de 2013

---

## TAMOXIFENO: HACIENDO VIRTUD DE LA NECESIDAD

---

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

**Farmacia Las Fuentes**

**C/Florentino Ballesteros, 11**

**50002 Zaragoza**