

el raloxifeno

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente en la actualidad. El aumento progresivo de la incidencia de osteoporosis, paralela al envejecimiento demográfico, su morbilidad y mortalidad, así como su importante impacto sanitario y económico, ha llevado a la prescripción de nuevos medicamentos en el tratamiento y prevención de la osteoporosis. El raloxifeno fue aprobado por la FDA en diciembre de 1997, y por la Agencia Española del Medicamento, en diciembre de 1998. El objetivo planteado con este artículo ha sido revisar el estado actual de los conocimientos sobre el raloxifeno, intentando aclarar los conceptos sobre este fármaco y valorar sus efectos sobre el tejido óseo, la mama, el útero, el endometrio y el síndrome climatérico, para que el médico de atención primaria disponga de un guión en su quehacer diario según datos de medicina basada en la evidencia.

R. Herrero Mediavilla
Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud de Salas. Área 4. SESPA.
Servicio de Salud del Principado de Asturias.

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que produce un aumento de la fragilidad y del riesgo de fractura. Se considera hueso osteoporótico aquel con una densidad ósea por debajo de 2,5 desviaciones estándares (DE) respecto a la del adulto joven del mismo sexo (tabla 1). La osteoporosis evoluciona produciendo múltiples fracturas vertebrales (aumento de la cifosis dorsal, pérdida de altura de las vértebras, reducción de la cavidad torácica, etc.) y, en otras ocasiones, fracturas de hueso largo, con frecuencia de cuello femoral, lo cual conlleva una elevada morbilidad.

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente, y afecta a un 35% de las mujeres españolas mayores de 50 años, porcentaje que se eleva a un 52% en las mayores de 70 años. Una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia a un deterioro de la calidad de vida y a un riesgo aumentado de otras fracturas.

Como consecuencia de todo ello, han surgido nuevos fármacos como el raloxifeno.

¿Qué es el raloxifeno?

El raloxifeno es un análogo estructural del tamoxifeno y pertenece al grupo de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM). De acuerdo con sus características químicas, se distinguen dos grupos principales de SERM. El raloxifeno pertenece a los SERM farmacológicamente derivados benzotiofénicos. Tiene una actividad selectiva sobre los tejidos que responden a estrógenos, agonista o antagonista en función del tejido y del contexto biológico. Actúa como agonista betaestrogénico sobre el tejido óseo y el hígado, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso (aunque el raloxifeno prácticamente no reduce la formación de hueso, fenómeno que sí ocurre con los estrógenos) y, además, tiene un efecto hipolipemiante. También actúa como antagonista de los receptores alfaestrogénicos sobre el útero (inhibe la proliferación) y la mama.

TABLA 1
Definición densitométrica de osteoporosis

VALOR DE DMO EN ÍNDICE T	CATEGORÍA DIAGNÓSTICA
Por encima de -1 DE de la T-Score	Normal
Entre -1 y -2,5 DE de la T-Score	Osteopenia
Inferior o igual a -2,5 DE de la T-Score	Osteoporosis
Inferior o igual a -2,5 DE T-Score y con fracturas por fragilidad	Osteoporosis establecida o grave

DMO: densidad mineral ósea, T-Score: valor que compara la DMO con respecto a la media de la población adulta joven del mismo sexo. DE: desviación estándar de la media.

Efectos sobre el tejido óseo

El estado de deficiencia estrogénica de la mujer posmenopáusica incrementa el remodelado óseo, produciendo un desequilibrio entre la reabsorción ósea y la formación de hueso nuevo, lo que conduce a una pérdida neta de masa ósea, especialmente en las zonas más ricas en hueso trabecular (metáfisis de huesos largos, cuerpos vertebrales y cadera). El raloxifeno ejerce un efecto antirresortivo en el tejido óseo, es decir, induce una inhibición de los osteoclastos, células encargadas de la destrucción o remodelamiento del contenido mineral óseo. Los estudios experimentales, y posteriormente los ensayos clínicos aleatorizados, han demostrado su eficacia como antirresortivo óseo, y lo han convertido en un fármaco útil en la prevención de la osteoporosis de la mujer posmenopáusica.

Resultados de los estudios clínicos

Ensayos frente a placebo

En estudios controlados frente a placebo (3 ensayos) con un número importante de pacientes –601 mujeres posmenopáusicas (de edades comprendidas entre 45 y 60 años y toma concomitante de calcio) tratadas con raloxifeno a dosis de 30, 60 o 150 mg– se evidenciaron incrementos en la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar de $2,4 \pm 0,4\%$ y en el cuello femoral de $2,0\% \pm 0,4\%$, en las mujeres tratadas con 60 mg de raloxifeno respecto a las que recibieron placebo, así como una disminución temprana a los 3 meses de los marcadores biológicos del remodelado óseo, fosfatasa alcalina específica ósea, c-teleopeptido y osteocalcina.

Ensayos frente a estrógenos equinos

Un ensayo a doble ciego que incluye a 619 mujeres menopáusicas tratadas durante 2 años con raloxifeno (60 o 150 mg) frente a estrógenos ha demostrado un efecto favorable sobre la DMO lumbar en los dos grupos de tratamiento, aunque es estadísticamente superior en el grupo con TSH. No se encontraron diferencias entre las dos dosis de raloxifeno.

El segundo (raloxifeno frente a estrógenos equinos conjugados, más medroxiprogesterona frente a placebo,

durante 6 meses) ha detectado variaciones favorables en los parámetros lipídicos también en los dos grupos con tratamiento activo, con diferencias a favor del grupo con TSH.

Estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation)

Es un ensayo multicéntrico aleatorizado a doble ciego cuya finalidad principal es evaluar la reducción del riesgo de fracturas vertebrales con raloxifeno a dosis de 60 o 120 mg frente a placebo. Todas las pacientes recibieron suplementos diarios de calcio más vitamina D. En este estudio 7.705 mujeres posmenopáusicas se dividieron en 2 grupos, uno sin fracturas previas pero con DMO menor 2,5 DE en el cuello femoral y otro con la presencia previa de al menos una fractura vertebral. Los resultados publicados a los 4 años demostraron una reducción significativa de fracturas vertebrales en ambos grupos, con un RR de 0,51 (IC del 95%, 0,35-0,73) para el grupo sin fracturas previas, y una RR de 0,66 (IC del 96%, 0,55-0,81) para el grupo con fracturas, con raloxifeno 60 mg al día. Ello supone una reducción del 61% de nuevas fracturas vertebrales durante el primer año de tratamiento. No existe evidencia de reducción de fracturas no vertebrales para raloxifeno, aunque ello no significa que no pueda reducirlas, pues sí hay evidencia de un aumento de la DMO periférica; por tanto, sería necesario un estudio con este objetivo específico.

Efectos cardiovasculares

El raloxifeno tiene una acción agonista estrogénica sobre el metabolismo lipídico. En diferentes estudios se ha observado que el raloxifeno produce un descenso del colesterol total alrededor de 6,4% de media, un descenso del 12% para las LDL, una reducción significativa de la Lp (a) del 7-8%, una reducción de los valores de fibrinógeno alrededor del 12-14%, una disminución de homocisteína y mantiene los valores de proteína C reactiva. Sin embargo, no ejerce ninguna influencia sobre los triglicéridos, el cHDL ni sobre el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).

La TSH consigue efectos positivos sobre el perfil cardiovascular: descenso de cLDL (14%), mayor descenso

de la Lp (a) que el raloxifeno (19%), aumento del cHDL (33%) y descenso de PAI-1 (29%). Sin embargo, aumenta la cifra de triglicéridos un 20%.

Hay que señalar que, a diferencia de los estrógenos, aún no se dispone de suficientes datos que demuestren los beneficios del raloxifeno en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Para ello, en 1998 se inició el estudio RUTH (Raloxifene Use For The Heart), con una duración prevista de 7 años y que incluye a más de 10.000 mujeres posmenopáusicas de 26 países con riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular. El objetivo es analizar los efectos del raloxifeno frente a placebo en prevención primaria y secundaria de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio y muerte coronaria).

Efectos sobre la mama

La utilización de raloxifeno induce diversos síntomas sobre la mama (mastodinia, sensibilidad, etc.) con igual frecuencia que el placebo (2-4%).

Existen ciertas evidencias, en estudios *in vitro* y con animales, de la capacidad del raloxifeno para inhibir el crecimiento de la línea tumoral MCF-7, 47-DN y ZR-75-1. Este fármaco frena la proliferación tumoral inducida por los estrógenos en estas líneas de células tumorales mamarias. Sin embargo, el raloxifeno carece de cualquier tipo de actividad antiproliferativa en líneas tumorales que no presenten estímulo de crecimiento positivo frente a estrógenos.

Los resultados del estudio MORE a 4 años reflejaron la reducción del riesgo de padecer un cáncer de mama dependiente de estrógeno en un 72%, con una incidencia de cáncer de mama invasivo de 0,9 casos por cada 1.000 mujeres tratadas al año del grupo de raloxifeno, y de 3,6 casos por cada 1.000 mujeres tratadas al año del grupo placebo. Por el momento, se desconoce el efecto del uso prolongado de raloxifeno sobre el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Para ello, en 1999 se inició el estudio STAR (Study of Raloxifene and Tamoxifene) para evaluar y comparar la eficacia y seguridad de raloxifeno y tamoxifeno en la prevención de cáncer de mama en aproximadamente 22.000 mujeres posmenopáusicas mayores de 35 años, con un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama.

Efectos sobre el endometrio

En el útero, a diferencia de lo que ocurre con los estrógenos, el raloxifeno no produce un aumento en la proliferación endometrial al no tener acción sobre las células endometriales. En el estudio MORE la incidencia de cáncer de endometrio se situó al mismo nivel que el placebo. Contrariamente al tamoxifeno y a los estrógenos, el raloxifeno no parece producir (no existen evi-

dencias) un aumento del riesgo de cáncer endometrial, aunque son necesarios un mayor período y de casos de seguimiento para poder confirmar estos resultados.

Efectos sobre el ovario

Los estudios en ratas tratadas con raloxifeno a dosis más elevadas que las utilizadas en la especie humana evidencian un aumento de cáncer de ovario. En mujeres tratadas con raloxifeno no ha sido diagnosticado ningún caso de cáncer de ovario. Sin embargo, no son suficientes 4 años de seguimiento para descartar un eventual riesgo de cáncer de ovario, ya que su diagnóstico es difícil y suele producirse en un estadio tardío. Será necesario un estrecho seguimiento y nuevos estudios para descartar los efectos secundarios a largo plazo sobre el ovario en mujeres tratadas con raloxifeno.

Efectos sobre el síndrome climatérico

Uno de los beneficios más conocidos y el principal factor de aceptación y cumplimiento de la TSH es la disminución de los síntomas del síndrome climatérico. Por el contrario, el raloxifeno no alivia ninguno de los síntomas o signos de dicho síndrome, los cuales incluso suelen aumentar. Según algunas series publicadas, y dependiendo de las edades de las pacientes, hasta un 24% de las mujeres en tratamiento con raloxifeno presentan sofocos. También pueden reaparecer o incrementarse otros síntomas derivados de la baja estrogenemia, como la sequedad vaginal, el dolor durante el coito, la sintomatología urinaria, etc. (tabla 2).

Medicina basada en la evidencia

Las evidencias se han clasificado de acuerdo con las recomendaciones del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford, en niveles de 1 a 5, otorgando subniveles a y b a los tres primeros. Las recomendaciones se han clasificado en 4 grados de evidencia (tabla 3).

El raloxifeno tiene efectos positivos sobre la masa ósea lumbar y femoral, así como sobre el riesgo de fractura vertebral (nivel de evidencia 1b); no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas no vertebrales (nivel de evidencia 1b); disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptor estrógeno positivo en mujeres osteoporóticas, y tiene efectos positivos sobre algunos marcadores de riesgo cardiovascular (nivel de evidencia 1b para todos los datos).

Posología

La dosis recomendada es de un comprimido (60 mg) al día, por vía oral. Su administración es exclusiva de

TABLA 2
Efectos de raloxifeno frente a la terapia hormonal sustitutiva (TSH)

EFECTO	RALOXIFENO	TSH
Prevención de fracturas óseas	Sí. Sólo evidencia en fracturas vertebrales	Sí
Manejo de los síntomas de la menopausia	No. Puede empeorarlos	Sí
Protección cardiovascular	Se están realizando estudios	Sí
Mejora el perfil lipídico	Sí. Menos que TSH	Sí
Riesgo de trombosis	Sí, leve	Sí, leve
Riesgo de cáncer de mama	No existen evidencias de aumento de riesgo. Se desconocen efectos a largo plazo	Sí, leve
Fase menopáusica de uso	Posmenopausia	Pre, peri y posmenopausia
Terapia individualizada	No	Sí

TABLA 3
Niveles de evidencia según recomendaciones del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford

GRADO DE RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE ESTUDIO
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos con asignación aleatoria
	1b	Ensayo clínico de asignación aleatoria con intervalos de confianza estrechos
B	2a	Revisión sistemática de cohortes
	2b	Estudios de cohortes o ensayo clínico con asignación aleatoria de baja calidad (tamaño muestral pequeño, etc.)
C	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles
	3b	Estudios de casos y controles
D	4	Series de casos
	5	Opinión de expertos

adultos y no es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Se puede administrar a cualquier hora del día, independientemente de las comidas (con o sin alimentos). En mujeres con una dieta baja en calcio se recomienda administrar suplementos de calcio.

Farmacocinética

Tras su administración por vía oral, es absorbido de forma rápida en un 60%, aunque su biodisponibilidad se ve reducida a un 2%, debido a un intenso fenómeno de primer paso. Se metaboliza en el hígado por glucuronación. Circula unido en un 98-99% a proteínas plasmáticas. La mayor parte de una dosis de raloxifeno y sus metabolitos glucuronizados se excretan durante los 5 días siguientes a su administración y se encuentran principalmente en las heces y menos del 6%, en orina. Su vida media es de 27,7 h. El volumen de distribución no depende de la dosis.

Indicaciones

Está indicado en la osteoporosis, en la prevención primaria y en la prevención secundaria de fracturas vertebrales no traumáticas en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de osteoporosis. En 1999 la FDA también

aprobó su uso para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Contraindicaciones

Las principales son:

- Hipersensibilidad a raloxifeno.
- Insuficiencia hepática, incluida colestasis. Dado que el raloxifeno se metaboliza fundamentalmente en el hígado, produce concentraciones plasmáticas 2,5 veces superiores en pacientes con insuficiencia hepática, correlacionándose con las concentraciones de bilirrubina. Por tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.
- Insuficiencia renal grave.
- Hemorragia uterina inexplicada. La aparición de hemorragia uterina durante el tratamiento es inesperada y debe ser investigada, dado que no es probable que el raloxifeno produzca proliferación endometrial.
- Cáncer de mama o endometrio. No está comprobada su seguridad en este tipo de pacientes.
- Historia de episodios tromboembólicos venosos, incluida la trombosis venosa profunda, el tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa de la retina.
- No se recomienda en niños, madres lactantes, en caso de embarazo (categoría X), en mujeres premenopáusi-

cas ni en caso de uso concomitante con estrógenos sistémicos.

Precauciones de uso

En mujeres en edad fértil que precisen la administración de este medicamento, se recomienda la adopción de medidas anticonceptivas no estrogénicas eficaces durante todo el tratamiento, prolongándose un tiempo adicional tras el mismo.

El raloxifeno puede incrementar el riesgo de episodios tromboembólicos venosos, especialmente en los primeros 4 meses de tratamiento. En caso de enfermedad o de una situación que previsiblemente suponga un período prolongado de inmovilización se debe suspender su administración. Se suspenderá tan pronto como sea posible en caso de enfermedad y 3 o 4 días antes de una intervención quirúrgica. No se debe reiniciar el tratamiento hasta la resolución total del proceso.

Interacciones/interferencias analíticas

- Anticoagulantes orales (tipo warfarina). Se han observado leves acortamientos en el tiempo de protrombina (10%), por lo que se recomienda monitorizar el tiempo de protrombina si se administran conjuntamente.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina). Se ha registrado una disminución de la absorción (60%) y del ciclo enterohepático del raloxifeno, con posible inhibición de su efecto. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta y, en caso de necesidad, se deberá separar lo más posible su administración.
- Ampicilina. Su administración junto con raloxifeno implica una disminución del 29% de las concentraciones máximas de raloxifeno. Aunque la absorción total y la eliminación no se ven afectadas.

Efectos adversos

Los efectos adversos suelen ser consecuencia de su acción antiestrogénica. Los más destacados son:

- Cardiovasculares: sofocos (24%), edema periférico (3%), tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa y trombosis venosa de la retina. El raloxifeno produce un aumento del riesgo de tromboembolismo al igual que la TSH.
- Digestivos: náuseas (8%), dispepsia (6%), vómitos (3%), flatulencia (3%) y gastroenteritis (2%).
- Endocrino: aumento de peso (8%).
- Neurológicos: depresión (6%), insomnio (5%) y migraña (2%).
- Osteomusculares: artralgia (16%), mialgias (7%) y artritis (7%).

- Respiratorios: sinusitis (10%), faringitis (7%), neumonía (2%) y laringitis (2%).
- Otros: muy raros como hepatitis con exantema y eosinofilia media.

Consideraciones sobre el coste-efectividad del tratamiento

La relación entre el coste del tratamiento y sus beneficios en salud debe considerarse siempre a la hora de hacer recomendaciones. Esto es especialmente importante en tratamientos preventivos o crónicos, donde la evaluación del coste, el coste de los efectos adversos o de la no adhesión tienen un impacto claro en los resultados esperados en condiciones de práctica clínica habitual a la hora de evitar episodios futuros.

Se estima que el gasto farmacéutico con raloxifeno es 7 veces más elevado que con el tratamiento estrógeno-progestágeno, por lo que resulta necesario efectuar estudios de coste-efectividad que comparen distintos tratamientos tanto a nivel nacional como internacional.

Conclusiones

1. Está indicado en prevención primaria y secundaria de fracturas vertebrales no traumáticas en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de osteoporosis; no existen evidencias en otras localizaciones.
2. En la actualidad se puede considerar una alternativa a la TSH, que es la terapia de elección en la osteoporosis posmenopáusica por su mayor experiencia a largo plazo (10 años) y su eficacia en tratar otros síntomas frecuentes de la menopausia, como los sofocos, aspecto que puede empeorar administrándose raloxifeno.
3. El raloxifeno constituye una alternativa para mujeres posmenopáusicas que no toleran o rechacen la TSH (como consecuencia de la hemorragia uterina, o bien que no toleran el dolor y la tensión mamaria derivados de la misma), o para aquellas mujeres que tengan antecedentes o factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, aunque por el momento se desconoce el riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento con raloxifeno a largo plazo. Sin embargo, existen indicios en diversos estudios de que el raloxifeno tiene un papel protector frente al cáncer de mama, al contrario que los estrógenos. No obstante, la sustitución indiscriminada de este nuevo medicamento en las pacientes con TSH, pensando en un posible menor riesgo de cáncer de mama, no está justificada por la ausencia de resultados de estudios correctamente diseñados a largo plazo.
4. En mujeres histerectomizadas, en las que estuviera indicada la TSH, se realizaría sólo con estrógenos, por lo que no tendrían los problemas de hemorragia ni tensión mamaria derivados del uso de progestágenos, ni

tampoco, como es lógico, podrían padecer hiperplasia o cáncer de endometrio. En este caso, el uso de raloxifeno como alternativa tendría menos sentido.

5. El efecto sobre los parámetros lipídicos es más favorable para los estrógenos que para el raloxifeno.

6. Es necesario un mayor número de estudios diseñados adecuadamente que permitan establecer el lugar del raloxifeno en el tratamiento de la osteoporosis.

7. No se conocen los datos de eficacia y seguridad documentada superior a 4 años.

8. Con el raloxifeno se ha abierto una nueva etapa en la investigación del tratamiento y la prevención de la osteoporosis y del cáncer de mama. La perspectiva de futuro es muy esperanzadora, con el objeto de alcanzar el desarrollo de una molécula capaz de prevenir y tratar la osteoporosis y el cáncer de mama con mayor potencia que los SERM actuales y con los mínimos efectos secundarios.

Bibliografía general

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, NicKelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Re-

sults from a 3 year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282: 637-45.

Nogués Solán X. Osteoporosis. Moduladores Selectivos del receptor estrogénico (SERM). *Jano* 2001;61:43-7.

Orozco López P. Actualización en el abordaje y tratamiento de la osteoporosis 2001. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001; p. 117-41.

Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. Grupo de trabajo de la SEIOMM (Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral). Disponible en: www.seiomm.org/documentos/osteoporosis.doc.

Raloxifeno: ¿la nueva terapia sustitutiva? Boletín Terapéutico Andaluz. Granada: Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública, 2000; p. 14-6.

Raloxifeno. En: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1999; p. 938-9.

Raloxifène pas mieux que l'estrogénothérapie. *La Revue Prescrire* 1999;19:335-8.

Raloxifène et prévention des tassements vertébraux (suite). *La Revue Prescrire* 2000;20:538-9.

Rigueira García AI. Raloxifeno. Hoja de evaluación terapéutica. Atención primaria Asturias. Oviedo: Insalud, 1999; p. 1-2.

Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001;286:2815-22.

Vila Álvarez JA, Cruz Arnés M, Navas Serrano VM. Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Comparación entre raloxifeno y terapia hormonal sustitutiva (TSH). Centro de Salud. Madrid: Saned, 2000; p. 631-3.