



RALOXIFENO

LUIS PÉREZ-EDO

*Servicio de Reumatología del IMAS.
Hospitales de l'Esperança y del Mar. Barcelona. España.*

RESUMEN

El raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos (SERM) derivado del grupo químico del benzotiofeno. Su acción se centra en un efecto agonista estrogénico en el hueso y el sistema cardiovascular, y antagonista en el tejido mamario y endometrial.

Es el único SERM que ha demostrado un efecto positivo en la reducción de las fracturas vertebrales, y además en la reducción del cáncer de mama y la afección cardiovascular. Estas características le confieren una especial indicación en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, sin los efectos indeseables de los estrógenos en la mama y en el endometrio. A diferencia de los estrógenos, no resuelve la sintomatología climática, y además el riesgo de trombosis venosa profunda es semejante.

El raloxifeno es un fármaco con suficiente experiencia clínica en su manejo, y es de primera línea de elección en la osteoporosis, dentro del grupo de los antirresortivos.

Palabras clave: Raloxifeno. Osteoporosis. Fracturas. Cáncer mama.

ABSTRACT

Raloxifene is a Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), derived from the Benzothiophene's chemical group. Its action focuses on an estrogenic agonist action to the bone and the cardiovascular system, and antagonist to the breast and endometrial tissue.

It is the only SERM that has proven a positive effect in diminishing vertebral fracture risk, and furthermore, reduction in breast cancer and cardiovascular pathologies. These characteristics bestow on raloxifene a special indication on osteoporosis treatment and prevention, without the undesirable effects related to the estrogen action on the breast and endometrium. The main difference to estrogens is that of it does not succeed in the climacteric symptomatology and besides, yields similar venous thrombosis risk.

Raloxifene is a pharmacy, within the antiresortive group, with enough clinical experience in its handling, such as to constitute yields as a front line pharmac on osteoporosis.

Key words: Raloxifene. Osteoporosis. Fractures. Breast cancer.

INTRODUCCIÓN

El raloxifeno pertenece al grupo de los moduladores selectivos de estrógenos (SERM). Éstos constituyen un grupo de fármacos con una estructura química que les confiere afinidad para unirse a los receptores estrogénicos y que, dependiendo del tejido diana donde se realiza esta unión, inducen efectos agonistas estrogénicos (tejido óseo, sistema cardiovascular, hígado) o antagonistas estrogénicos (mama, endometrio), en contraposición a los efectos puramente agonistas de los estrógenos.

El concepto de SERM nace con el desarrollo de sustancias como el tamoxifeno que originalmente surgieron como antagonistas de los estrógenos para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama; se observó que además presentaban efectos agonistas en el hueso, el sistema cardiovascular y el

endometrio, y aumentaba el riesgo de cáncer de útero.

El raloxifeno, también estudiado en principio para el tratamiento del cáncer de mama, está comercializado actualmente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis ya que no presenta una acción estimuladora del endometrio como sus predecesores.

Su utilización no deja de estar exenta de efectos secundarios, como el aumento de la enfermedad tromboembólica, al igual que los estrógenos, y la agravación de la sintomatología climática.

La búsqueda del SERM ideal ha supuesto y supone la aparición de nuevas moléculas que intentan tener una mayor precisión en los tejidos diana con los menores efectos secundarios.



En este artículo nos referiremos fundamentalmente a las evidencias clínicas en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis del raloxifeno, que es el SERM que estamos utilizando. Asimismo revisaremos su efecto en otros tejidos como el mamario, endometrial y el sistema cardiovascular, que de una u otra manera condicionarán su prescripción.

ESTRUCTURA QUÍMICA

Agrupamos los SERM según la estructura química de que proceden. El raloxifeno es un derivado del benzotiofeno. Otros pertenecen al grupo de los derivados del trifeniletileno –en los que se encuentran el tamoxifeno y derivados como el toremifeno, droloxifeno, ospemifeno e idoxifeno– y los derivados de los benzopiranos: ormeloxifeno, levormeloxifeno, lasofoxifeno y los hidronaftalenos: trioxifeno y CP-336156 (fig. 1).

MECANISMO DE ACCIÓN

De una manera esquemática podemos decir que el receptor estrogénico no actúa del mismo modo en todos los tejidos diana; su acción dependerá de diferentes factores: el tipo de ligando, del subtipo de receptor estrogénico (α , β), de la distribución de estos receptores en los distintos tejidos diana y también de diversos factores de acoplamiento, propios de cada tejido, que permiten el acoplamiento del complejo ligando-receptor al aparato de transcripción genética.

Los SERM inducen un cambio formacional en el receptor estrogénico (RE) distinto del ocasionado por los estrógenos que induce la activación de un “elemento de respuesta alternativa del ADN” y que activa o inactiva la transcripción genética y con ello la respuesta deseada¹ (fig. 1).

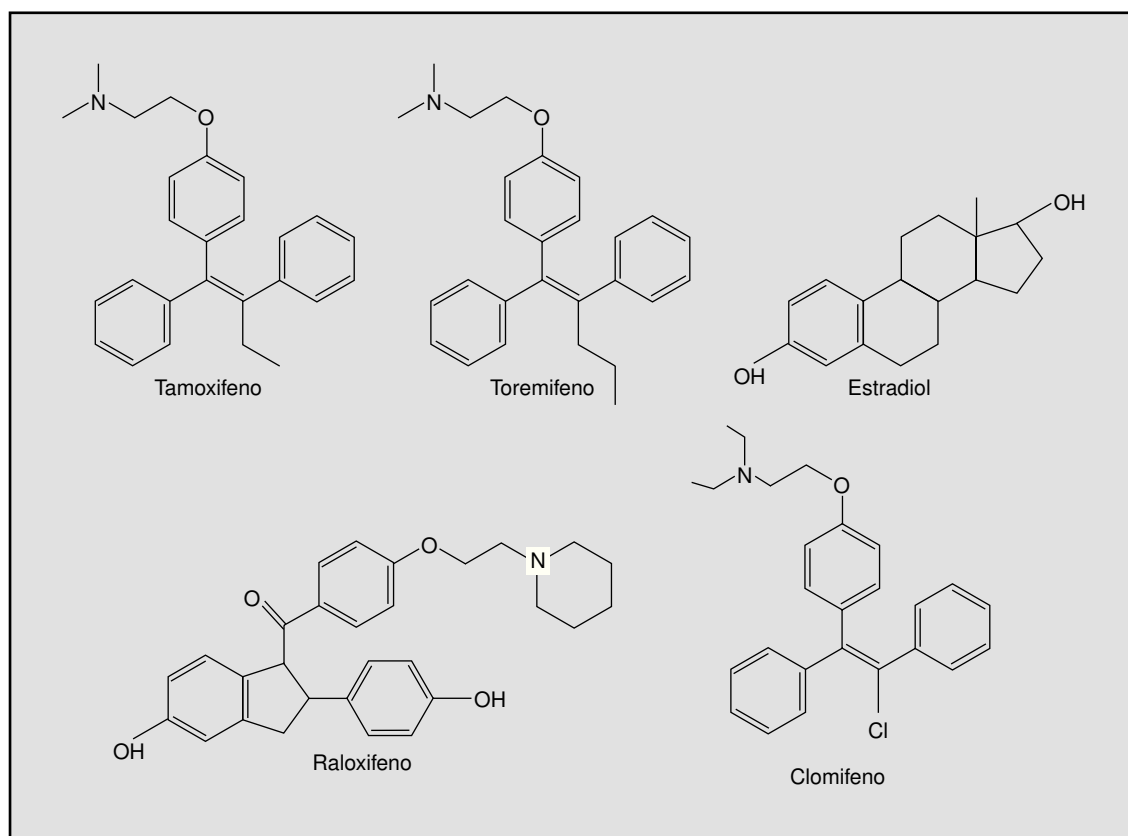


Figura 1>

Estructura química de los estrógenos, el raloxifeno y otros SERM.

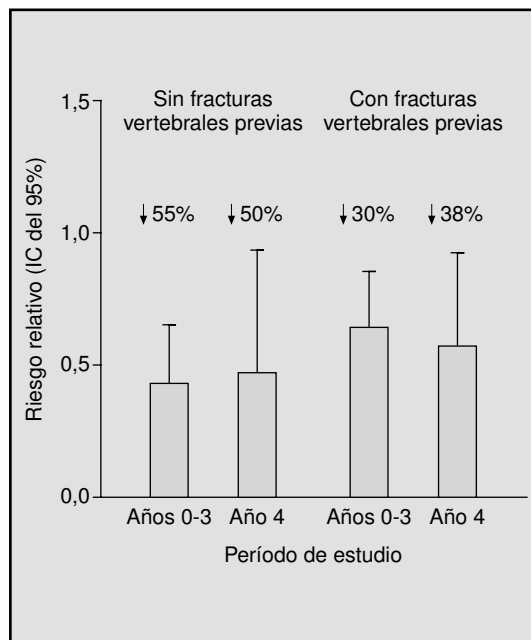


Figura 2>

Resultados en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales a los 3 y a los 4 años. Comparación entre las mujeres sin y con fractura vertebral previa.

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Como ya se ha mencionado, en esta revisión nos referiremos a las evidencias clínicas de las acciones del raloxifeno en los distintos tejidos y principalmente en el tejido óseo. Se ha efectuado una búsqueda en Medline y en relación con el metabolismo óseo se han utilizado las palabras clave *selective estrogen receptor modulators*, *raloxifene*, *osteoporosis*, *bone turnover*, *bone mineral density*, *fractures*, y se seleccionaron los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, así como artículos de revisión, desde el año 1995 hasta 2004. También se ha buscado información en la bibliografía de los artículos obtenidos y en los *abstracts* de los congresos y simposios referentes al metabolismo mineral: ASBMR, IBMS-ASBMR, SEIOMM, Calcified Tissues.

La información de su acción en otros tejidos se ha obtenido fundamentalmente de artículos de revisión referenciados en Medline con las palabras clave *selective estrogen receptor modulators*, *raloxifene*, *breast cancer*, *endometrial effects*, *cardiovascular events*.

La información de su acción en otros tejidos se ha obtenido fundamentalmente de artículos de revisión referenciados en Medline con las palabras clave *selective estrogen receptor modulators*, *raloxifene*, *breast cancer*, *endometrial effects*, *cardiovascular events*.

RALOXIFENO Y HUESO

Remodelado óseo

El raloxifeno presenta en los diferentes estudios una homogeneidad de los resultados en cuanto a la disminución de los marcadores del remodelado óseo, en un rango similar al de la premenopausia²⁻⁷ (tabla 1), y en menor magnitud que el alendronato⁸.

Densidad mineral ósea

El estudio MORE (Multiple Outcomes with Raloxifene Evaluation), realizado en 7.705 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con y sin fracturas vertebrales previas, mostró un aumento de la masa ósea del 2,6% a los 3 años de tratamiento con raloxifeno con la dosis de 60 mg/día³.

Tabla 1>

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

	Raloxifeno		Remodelado óseo	
	OC	F. alc. o.	CTx/Cr (orina)	NTx/Cr (orina)
Delmas et al, 1997	-21,8	-14,2	-	-
Ettinger et al, 1999	-26,3	-	-34,0	-
Johnell et al, 1999	-25,5	-24,4	-31,2	-17,8
Lufkin et al, 1998	-33,1	-36,0	-35,9	-
Meunier et al, 1999	-26,4	-13,7	-	-
Prestwood et al, 2000	-11,0	-15,0	-	-25,0

OC: osteocalcina; F. alc. o: fosfatasa alcalina ósea; CTx/Cr (orina) y NTx/Cr (orina): telopéptidos carboxiterminal y aminoterminal del colágeno de tipo I en orina, respectivamente.

La revisión de diferentes estudios en la prevención^{9,10} y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con raloxifeno³⁻⁶, llevado a cabo por The Osteoporosis Methodology Group y The Osteoporosis Research Advisory Group, observa un efecto positivo en la densidad mineral ósea (DMO) en diferentes áreas óseas, con un resultado homogéneo en la zona lumbar en el metaanálisis realizado a un año¹¹. Los resultados de la prolongación del estudio MORE a los 4 años muestran un efecto sostenido del raloxifeno en la DMO¹².

Fracturas vertebrales

En momento actual el estudio MORE es el paradigma para valorar el efecto del raloxifeno en las fracturas óseas. Con la dosis de raloxifeno de 60 mg/día, se observó una disminución del riesgo relativo (RR) de las fracturas vertebrales, RR = 0,7; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,5-0,8. La prolongación a los 4 años del estudio MORE¹² presentó una eficacia mantenida en la reducción de fracturas vertebrales. La reducción de una nueva fractura vertebral, en aquellas sin fractura vertebral previa, fue del 50% y en aquellas con fracturas vertebrales se observó una reducción de 38% (fig. 2).

Fracturas no vertebrales

En el estudio MORE no se observa una disminución significativa de las fracturas no vertebrales, aunque hemos de considerar que la población del estudio, en su conjunto, no presentaba un riesgo elevado de este tipo de fracturas. En un reanálisis reciente del estudio MORE, publicado en la revista *Bone* en el año 2003, Delmas et al¹³ estudiaron el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, según la gravedad de las fracturas vertebrales previas. En las pacientes con fracturas vertebrales basales graves (reducción de la altura vertebral anterior media o posterior > 40%), la administración de 60 mg/día de raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales (RR = 0,74; IC del 95%, 0,54-0,99; p = 0,048) y no vertebrales (RR = 0,53; IC del 95%, 0,29-0,99; p = 0,046). Este estudio ha demostrado la existencia de una relación entre la gravedad de las fracturas vertebrales previas y el riesgo de fracturas vertebrales posteriores y la eficacia del raloxifeno en este subgrupo de pacientes, en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales¹³.

Estos resultados también se confirman en las mujeres con dos o más fracturas vertebrales al inicio del estudio¹⁴.

Eficacia al año de tratamiento

La gravedad de la osteoporosis está determinada por la rápida evolución de nuevas fracturas, sobre todo cuando ya partimos de una osteoporosis establecida. Una de cada 5 mujeres con fractura vertebral basal presentará una nueva durante el año siguiente y en aquellas que presentan 2 o más fracturas vertebrales previas el riesgo aumenta en 7,3. El reanálisis del estudio MORE pone de manifiesto la efectividad del raloxifeno en la reducción de las fracturas vertebrales sintomáticas durante el primer año (RR = 0,32; IC del 95%, 0,13-0,79)¹⁵ y también a los 6 meses (RR = 0,10; IC del 95%, 0,01-0,63) y 3 meses (RR = 0,20; IC del 95%, 0,03-0,90)¹⁶.

RALOXIFENO Y CÁNCER DE MAMA

El tamoxifeno ha sido el primer SERM utilizado la prevención del cáncer de mama (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Tamoxifen Prevention)¹⁷. En un seguimiento mínimo de 5 años, el estudio muestra en una población de 13.388 mujeres con alto riesgo de cáncer de mama que el tamoxifeno reduce significativamente el riesgo en un 49%. El mayor efecto indeseable es el aumento del riesgo de cáncer de endometrio (RR = 2,53).

La eficacia del raloxifeno en el cáncer de mama es un objetivo secundario del estudio MORE. El resultado a los 4 años muestra una reducción del 74% en relación con el placebo. En aquellos casos con RE positivo la reducción es del 84%. A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno por su acción antagonista del estrógeno no incrementa el cáncer endometrial¹⁸. Actualmente está en marcha un estudio comparativo entre el tamoxifeno y el raloxifeno (STAR)¹⁹, diseñado para valorar la eficacia en la prevención del cáncer de mama, durante un seguimiento de 5 años en 22.000 mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado. Los efectos a largo plazo del raloxifeno se han evaluado en el estudio Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE)²⁰, una prolongación durante 4 años más de un subgrupo del estudio MORE. Un total de 4.011 mujeres pos-

menopáusicas, con riesgo elevado de cáncer de mama, participaron en el estudio. A los 4 años y con la dosis de 60 mg/día de raloxifeno, se observó una reducción del cáncer de mama invasivo del 59% (RR = 0,41; IC del 95%, 0,24-0,71) y la del invasivo con RE positivo en un 66% (RR = 0,34; IC del 95%, 0,18-0,66). El estudio RUTH²¹ tiene como finalidad evaluar los efectos del raloxifeno en la cardiopatía coronaria y el cáncer de mama.

RALOXIFENO Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los efectos en los marcadores subrogados de riesgo cardiovascular ponen de manifiesto que el raloxifeno comparte los efectos favorables de los estrógenos en el metabolismo lipídico, con disminución del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad de entre un 12 y un 16% pero sin aumento de la fracción unida a lipoproteínas de baja densidad y, a diferencia de los estrógenos, no se observan aumentos de los triglicéridos ni de la proteína C reactiva²². Los datos obtenidos del estudio MORE a 4 años muestran que en toda la población de estudio con bajo riesgo cardiovascular el raloxifeno no redujo significativamente los episodios cardiovasculares; sin embargo, en el subgrupo de pacientes con más alto riesgo la reducción observada fue del 40 y del 62% para los episodios cerebrovasculares²³.

Los SERM, al igual que los estrógenos, presentan un riesgo aumentado de tromboembolia venosa. En el estudio MORE el raloxifeno presenta un RR = 3,1^{3,22}. La identificación de mujeres con mayor riesgo de tromboembolia venosa es fundamental a la hora de prescribir este tipo de fármacos; debemos tener en cuenta los antecedentes personales y/o familiares de trombosis venosa, la edad, la obe-

sidad, la inmovilidad y la posibilidad de cirugía pelviana y de las extremidades inferiores.

RALOXIFENO Y SÍNDROME CLIMATÉRICO

La THS presenta una acción positiva en la calidad de vida en relación con el síndrome climatérico, mejorando las sofocaciones, la sequedad vaginal y disminuyendo el flujo vaginal. El raloxifeno induce la agravación de varios de estos síntomas³. La síntesis de las nuevas moléculas pueden dirigirse a mejorar estos inconvenientes.

CONCLUSIONES

- Actualmente el raloxifeno es el único SERM con acción probada en la reducción de fracturas en la osteoporosis posmenopáusica.
- El estudio CORE manifiesta que el raloxifeno actualmente presenta una acción positiva en la quimioprevención del cáncer de mama, sobre todo por la seguridad de no estimular el endometrio.
- Están en marcha estudios como el STAR y RUTH para determinar su eficacia con respecto al tamoxifeno en la reducción del cáncer de mama y en la regulación del perfil lipídico y el riesgo de afección cardiovascular. En el estudio MORE estos objetivos se valoraron como secundarios.
- Presentan un riesgo de tromboembolia venosa semejante a los estrógenos.
- No resuelven la sintomatología climatérica.

Bibliografía

1. McDonnell DP. Selective estrogen receptor modulators (SERMs): A first step in the development of perfect hormone replacement therapy regimen. *J Soc Gynecol Invest.* 2000;7 Suppl 1:S10-15.
2. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 1997;337:1641-7.
3. 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: results from a 3-years randomized controlled trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637-45.
4. Johnell O, Scheele W, Lu Y, et al. Effects of raloxifene (RLX) Alendronate (ALN) and RLX+ALN on bone mineral density (BMD) and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis (abstract). *J Bone Miner Res.* 1999;14 Suppl 1:S157.

5. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1747-54.
6. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density with raloxifene. *Osteoporosis Int*. 1999;10:330-6.
7. Prestwood KM, Guness M, Muchmore DB, Lu Y, Wong M, Raisz LG. A comparison of the effects of raloxifene and estrogen on bone in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2197-202.
8. Sambrook P, Geusens P, Keraudren V, Gaines K, Leung A, Melton M. Efficacy of Fosamax vs. Evista comparison trial (effect-international): Results at 6 months [abstract]. *Calcif Tissue Int*. 2003;72 suppl 4:
9. Jhonston CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH, et al. Long term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipids level in early postmenopausal women with osteoporosis: three year data from 2 double-blind, randomized, placebo controlled trials. *Arch Intern Med*. 2000;160:3444-50.
10. Pavo I, Masanaukaite D, Rojinskaya L, Smetnik Y, Prienkava V, Melinichenko D, et al. Effects of raloxifene vs. placebo on bone mineral density (BMD) in postmenopausal women in the absence of calcium supplementation [abstract]. *J Bone Miner Res*. 14:S410.
11. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocrine Reviews*. 2002;23:524-8.
12. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Genari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year result from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3609-17.
13. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al. Severity of prevalent fractures and risk of subsequent vertebral and no vertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone*. 2003; 33:522-32.
14. Farrerons J, Isaia G, Renau A, Grans G, Womwn Wong M, Thiebaud D. Effects of Raloxifene on vertebral and no vertebral fractures in postmenopausal women xifene,with osteoporosis with multiple (Greater than or equal to 2) prevalent vertebral fractures [abstract]. *Calcif Tissue Int*. 2003; 72.
15. Maricic M, AdachiJD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2002;162:1140-3.
16. Yongming Qu, Mayme Wong, Jhon L Stock. The treatment with Raloxifene decrease the clinic vertebral fractures at six month. *Osteoporosi Int*. 2005;16 Supl 4:S22-46.
17. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, Redmon CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifene for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90: 1371-88.
18. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year or lresults from de MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat*. 2001;65:125-34.
19. STAR. Prevention Study of Tamoxifene and Raloxifene in Postmenopausal Women at Increased Risk fnvasive Breast Cancer, National Cancer Institute (NCI) and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). [citado 8 Feb 2002] Disponible en: www.nsabp.pitt.edu/STAR/Index.html
20. Cauley JA, Martino S, Barret-Connor E, et al. Effects of raloxifene on invasive breast cancer incidence in postmenopausal women stratified by Gail risk assesement: results of the Continuing Outcomes Relevantas to Evista (CORE) trial. *Annu Meet Proc Am Soc Clin Oncol*. 2004;22:A1018.
21. Wenger NK, Barret-Connor E, Collins P, Grady D, Kornitzer M, Mosca L, et al. Baseline characteristics of participants in the Raloxifene Users for The Heart (RUTH) trial. *Am J Cardiol*. 2002;90:1204-10.
22. Walsh Bw, Kuller LH, Wild RA, Pau S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *J Am Med Asso*. 1998;279:144.
23. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszzowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from de MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA*. 2002;287:847-57.