

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM)

L. Pérez Edo

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

Introducción

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) 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, etc.) 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, además se observó que presentaban efectos agonistas en el hueso, el sistema cardiovascular y el endometrio, y aumentaban 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.

La utilización de estos fármacos no deja de estar exenta de efectos secundarios, como el aumento del riesgo de cáncer de endometrio (tamoxifeno) y de enfermedad tromboembólica, al igual que los estrógenos, y agravación de la sintomatología climatérica. 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 el desarrollo de este capítulo nos referiremos fundamentalmente a las evidencias clínicas en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis de los SERM que estamos utilizando y de los que aún están en investigación. Asimismo, revisaremos sus

TABLA 1. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) según el grupo químico del que proceden

Tipos de SERM	
Trifeniletileno	Tamoxifeno-droloxifeno Toremifeno-ospemifeno
Benzotiofeno Benzopiranos	Raloxifeno-arzoxifeno Ormeloxifeno Levormeloxifeno Lasofoxifeno
Hidronaftalenos	Trioxifeno (p-336156)

efectos en otros tejidos como el mamario y el endometrial y en el sistema cardiovascular, que de una u otra manera nos condicionarán su prescripción.

Clasificación

Los SERM se agrupan según la estructura química de la que proceden; así, tenemos los derivados del trifeniletileno, en los que se encuentran el tamoxifeno, y derivados como el toremifeno, droloxifeno, ospemifeno e idoxifeno; otro grupo es el derivado del benzotiofeno, como el raloxifeno y arzoxifeno; los derivados de los benzopiranos, ormeloxifeno, levormeloxifeno, lasofoxifeno, y los hidronaftalenos: trioxifeno, CP-336156 (tabla 1).

Mecanismo de acción

De una manera esquemática, podemos decir que el receptor estrogénico no actúa del mismo modo en todos los tejidos diana, sino que su acción dependerá de diferentes factores: del tipo de ligando, del subtipo de receptor estrogénico (E₁, E₂), 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 a un cambio formacional en el receptor estrogénico (RE) distinto del ocasionado por los estrógenos que induce a la activación de un «elemento de respuesta alternativa del ADN» y que activa o inactiva la transcripción genética y, con ello, la respuesta deseada¹.

Correspondencia: Dr. L. Pérez Edo.
 Jefe de Sección de Metabolismo Óseo.
 Servicio de Reumatología del IMAS.
 Hospitales de l'Esperança y del Mar.
 08003 Pg. Marítim, 25. Barcelona. España.

TABLA 2. Reducción de los marcadores del remodelado óseo en distintos estudios con raloxifeno

	OC	F. Alc. O.	CTx/Cr (orina)	NTx/Cr (orina)
Delmas et al, 1997	-21,8	-14,2	-	-
Bjarnasson et al, 1998	-26,1	-18,8	-	-
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

Métodos de la revisión

Como ya se ha mencionado, en esta revisión nos referiremos a las evidencias clínicas de las acciones de los SERM en los distintos tejidos y principalmente en el tejido óseo. Se ha efectuado una búsqueda en MEDLINE, y con relación al metabolismo óseo se han utilizado las palabras clave *selective estrogen receptor modulators, osteoporosis, bone turnover, bone mineral density y fractures*, se han seleccionado los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, así como artículos de revisión, desde el año 1995 hasta el 2003. También se ha buscado información en la bibliografía de los artículos obtenidos y en los resúmenes de los congresos y simposios referentes al metabolismo mineral: ASBMR, IBMS-ASBMR, SEIOMM, Symposium on 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, breast cancer, endometrial effects, y cardiovascular events*.

Moduladores selectivos de estrógenos y hueso

Aunque el tamoxifeno es un SERM con indicación en la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, hay estudios que muestran una acción en el control de la resorción ósea y en el mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas; la acción de toremifeno es más dudosa. La acción que ejercen en el endometrio, aumentando el riesgo de cáncer, los hacen inviables como tratamiento de la osteoporosis^{2,3}.

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 tanto para los marcadores de formación como los de resorción ósea⁴⁻⁹ (tabla 2), aunque en menor magnitud que el alendronato¹⁰.

Los nuevos SERM también han demostrado en estudios clínicos una disminución de los marcadores del remodelado óseo; el levormeloxifeno reduce

entre las 5 y 8 semanas, y a diferentes dosis, los *cross-lap* séricos entre un 35,5 y 44,4%¹¹. En el estudio de Alexandersen et al¹², observamos que el efecto se mantiene durante 12 meses con dosis de 5, 10 y 20 mg/día, aunque en menor medida que la terapia hormonal sustitutiva (THS). El arzoxifeno, investigado fundamentalmente para el tratamiento del cáncer de mama, muestra una reducción del marcador de formación ósea, la ostocalcina, en un 22% a las 12 semanas de tratamiento¹³.

Densidad mineral ósea

La revisión de diferentes estudios en la prevención^{14,15} y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con raloxifeno⁵⁻⁸, realizada por el Osteoporosis Methodology Group y el Osteoporosis Research Advisory Group¹⁶, observa un efecto positivo en la DMO en diferentes áreas óseas, con un resultado homogéneo en la zona lumbar en el metaanálisis realizado a un año¹⁶. Los resultados de la prolongación del estudio MORE a los 4 años muestran un efecto sostenido del raloxifeno en la DMO¹⁷.

Los resultados de los estudios controlados y aleatorizados con los nuevos SERM, como el levormeloxifeno¹² y el lasoxifeno¹⁸, muestran al año del seguimiento incrementos similares de la DMO lumbar (2%), inferior a la obtenida con la THS (5%)¹² y superior al raloxifeno (0,8%)¹⁸.

Fracturas

En el momento actual el estudio MORE es el paradigma para valorar el efecto del raloxifeno en las fracturas óseas, del resto de los SERM no se dispone de datos suficientes que nos puedan aportar información concluyente. Los resultados a los 4 años del estudio MORE¹⁷ presentan una eficacia mantenida, en las mujeres sin fracturas vertebrales preexistentes al inicio del estudio la reducción de una nueva fractura vertebral es del 50%, y en aquellas con fracturas vertebrales se observa una reducción de 38%. En el estudio MORE no se observa una disminución significativa de las «fracturas no vertebrales», aunque hemos de considerar que la población del estudio no presentaba un riesgo elevado de este tipo de fracturas. En un análisis reciente (resumen)¹⁹ en un subgrupo del estudio MORE, con más de 2 fracturas vertebrales preexistentes, el raloxifeno reduce el riesgo de fracturas no vertebrales en un 31% (fig. 1).

Moduladores selectivos de estrógenos y cáncer de mama

El papel del tamoxifeno en la prevención del cáncer de mama fue confirmado en el estudio National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Tamoxifen Prevention²⁰. En un seguimiento mínimo de 5

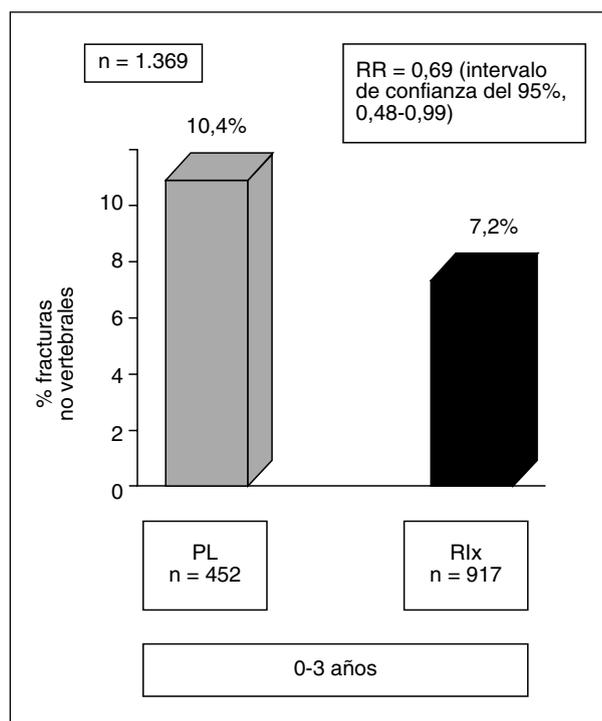


Figura 1. Reducción de fracturas no vertebrales en pacientes del estudio MORE (2 o más fracturas vertebrales). Tomada de Farrerons J, et al¹⁹.

años, el estudio muestra, en una población de 13.388 mujeres con alto riesgo de cáncer de mama, que el tamoxifeno reduce significativamente este 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 estrógeno antagonista, no incrementa el cáncer endometrial²¹. Actualmente, está en marcha un estudio comparativo entre el tamoxifeno y el raloxifeno (STAR)²², 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 elevado²². Los efectos a largo plazo del raloxifeno se evaluarán en el estudio Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE), una prolongación durante 4 años más de un subgrupo del estudio MORE. El estudio RUTH²³ tiene como finalidad evaluar los efectos del raloxifeno en la cardiopatía coronaria y el cáncer de mama.

Los resultados clínicos de los nuevos SERM, como el arzoxifeno²⁴, muestran una alta actividad en el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con respuesta tumoral del orden del 34%. El arzoxifeno ha confirmado también su eficacia en el cáncer de en-

dometrio²⁴. Estos avances muestran lo que en un futuro este tipo de moléculas pueden representar en diversos tipos de patologías.

Moduladores selectivos de estrógenos y sistema cardiovascular

Los efectos en los marcadores subrogados de riesgo cardiovascular ponen de manifiesto que el tamoxifeno y el raloxifeno comparten efectos favorables de los estrógenos en el metabolismo lipídico, con disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cLDL) entre 12-16% pero sin aumento de la fracción lipoproteínas de alta densidad y, a diferencia de los estrógenos, no se observan aumentos de los triglicéridos ni de la proteína C reactiva²⁵⁻²⁷. Los datos clínicos que observamos con los nuevos SERM están en la misma dirección; el lasofoxifeno¹⁸ y el levormeloxifeno¹² muestran reducciones mayores del cLDL al compararlos con el raloxifeno y la TSH, el droloxifeno disminuye la lipoproteína (a) y el fibrinógeno de manera superior a los estrógenos²⁸. Saber si estas diferencias influyen efectos en los episodios cardiovasculares está aún por determinar.

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 accidentes cerebrovasculares²⁹.

Los SERM, al igual que los estrógenos, presentan un riesgo aumentado de tromboembolia venosa (TV). El tamoxifeno presenta un riesgo relativo de 1,71²⁰, en el estudio MORE el raloxifeno presenta un riesgo relativo de 3,1²¹. La identificación de mujeres con mayor riesgo de TV es fundamental a la hora de prescribir este tipo de fármacos, debemos tener en cuenta los antecedentes personales y familiares de TV, la edad, la obesidad, la inmovilidad y la posibilidad de cirugía pélvica y de extremidades inferiores.

Moduladores selectivos de estrógenos y síndrome climatérico

La THS presenta una acción positiva en la calidad de vida en relación con el síndrome climatérico, ya que mejora las sofocaciones, la sequedad vaginal y disminuye el flujo vaginal. Los SERM utilizados en el cáncer de mama y la osteoporosis (tamoxifeno y raloxifeno) inducen el agravamiento de varios de estos síntomas. La síntesis de las nuevas moléculas puede dirigirse a mejorar estos inconvenientes; el ospemifeno, derivado del trifeniletieno, actúa como un estrógeno agonista en la vagina, mejora la sequedad vaginal y con efectos neutros en las sofocaciones, ciclos menstruales y pérdidas vaginales³⁰.

Sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen la seguridad de estos nuevos SERM; el levormeloxifeno, una de estas últimas moléculas derivadas del grupo de los benzopiranos, presenta un efecto agonista en el endometrio con múltiples efectos adversos: leucorrea, aumento del espesor endometrial, agrandamiento y prolapsos del útero, incontinencia urinaria y agravamiento de las sofocaciones y calambres³¹.

Conclusiones

- Los SERM presentan efectos estrogénicos en el hueso. Actualmente el raloxifeno es el único con acción probada en la reducción de fracturas en la osteoporosis posmenopáusicas.
- El tamoxifeno está indicado en la prevención y el tratamiento del cáncer de mama.
- El raloxifeno actualmente es una gran promesa en la quimioprevención del cáncer de mama, sobre todo por la seguridad de que no estimula el endometrio. Están en marcha estudios como el STAR y el CORE para determinar su eficacia con respecto al tamoxifeno y la seguridad a largo plazo.
- Regulan el perfil lipídico y mejoran el riesgo de patología cardiovascular. El estudio RUTH evaluará los efectos del raloxifeno en la patología cardiovascular.
- Presentan un riesgo de tromboembolia venosa semejante a los estrógenos.
- No resuelven la sintomatología climatérica.
- Potencialmente, suponen un variado grupo de fármacos para el tratamiento de diversas patologías

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):S10-5.
2. Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993;22:87-94.
3. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1158-62.
4. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
5. Eitinger 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 clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
6. Johnell O, Scheele W, Lu Y, Reginster JY, Need AG, Seeman E. 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.
7. Lufkin EG, Whitaker MD, Nickelsen T, Argueta R, Caplan RH, Knickerbocker RK, et al. Treatment of established postmenopausal osteoporosis with raloxifene: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 1998;13:1747-54.
8. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P, Confabreux E, Paris E, Liu-Leage S, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density with raloxifene. *Osteoporosis Int* 1999;10:330-6.
9. Prestwood KM, Guiness 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.
10. 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).
11. Skramsager BK, Kiehr B, Pedersen PC, Gerrits M, Watson N, Bjarnason K. Levormeloxifene: safety, pharmacodynamics and pharmacokinetics in healthy postmenopausal women following single and multiple doses of a new selective oestrogen receptor modulator. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:284-95.
12. Alexandersen P, Riis BJ, Stakkestad JA, Delmas PD, Christiansen. Efficacy of levormeloxifene in the prevention of postmenopausal bone loss and on the lipid profile compared to low dose hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:755-60.
13. Munster PN, Buzdar A, Dhingra K, Enas N, Ni L, Major M, et al. Phase I study of a third-generation Selective Estrogen Receptor Modulator, LY353381, in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2002-9.
14. Johnston 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.
15. Pavo I, Masanaukaite D, Rojinskaya L, Smetnik Y, Prienka 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* 1999;14:S410.
16. 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.
17. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction I postmenopausal women with osteoporosis: four-year result from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
18. Bolognese M, Moffet A, Lee A, Wolter K, Day W, Somayaji V, et al. Lasoxifene is superior to raloxifene in the prevention of bone loss in postmenopausal women 1-year results [abstract]. *IBMS-ASBMR*;14(Suppl 3).
19. Farrerons J, Isaia G, Renau A, Grans G, Wong M, Thiebaud D. Effects of Raloxifene on vertebral and no vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis with multiple (Greater than or equal to 2) prevalent vertebral fractures [abstract]. *Calcif Tissue Int* 2003;72:(4).
20. 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.
21. 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 results from the MORE trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:125-34.
22. STAR. Prevention Study of Tamoxifene and Raloxifene in Postmenopausal Women at Increased Risk for Invasive Breast

- Cancer, National Cancer Institute (NCI) and National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) [consultado 08/02/2002]. Disponible en: <http://www.nsabp.pitt.edu/STAR/Index.html>
23. Wenger NK, Barret-Connor E, Collins P, Grady D, Komitzer 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.
 24. Chan S. A Review of selective estrogen receptor modulators in the treatment of breast and endometrial cancer. *Seminars in Oncology* 2002;29(Suppl 11):129-33.
 25. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Reid IR. The effect of the anti-estrogen tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *L Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3191-5.
 26. Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, Heiniluoma KM, Hogue MM, Morrison A, et al. Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 1586-93.
 27. 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.
 28. Herrington DM, Puster BE, Riley WA, Thuren TY, Brosnihan KB, Brinton EA, et al. Cardiovascular effects of droloxifene, a new selective estrogen receptor modulator, in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1606-12.
 29. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hosszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
 30. Voipio SK, Komi J, Kangas L, Halonen K, DeGregorio MW, Erkkola RU. Effects of ospemifene (FC-1271 a) on uterine endometrium, vaginal maturation index, and hormonal status in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2002;43: 207-14.
 31. Goldstein SR, Nanavati N. Adverse events that are associated with the selective estrogen receptor modulator levormeloxifene in an aborted phase II osteoporosis treatment study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:521-7.