Perlas prácticas

Están los SERMs en su kit de herramientas

James H. Liu, MD, NCMP

(Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH)

En los últimos tres decenios, se han desarrollado compuestos llamados moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) que bloquean el receptor de estrógenos en algunos tejidos (antagonistas de los receptores de estrógenos) o estimulan el receptor de estrógenos en otros tejidos (agonistas de los receptores de estrógenos). Estas Perlas Prácticas se centran en los SERMs que los médicos pueden utilizar para pacientes menopáusicos.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) representan un avance incremental en nuestra capacidad para prevenir y tratar los cánceres de mama, prevenir y tratar la osteoporosis y otras enfermedades crónicas y para controlar los síntomas de la menopausia. El conocimiento de las diferencias en los efectos estrogénicos y antiestrogénicos de los SERMs permite a los clínicos individualizar adecuadamente la terapia.

Tamoxifeno. Actúa como un agonista de estrógeno en el hígado, los huesos y el útero y como un antagonista de estrógeno en la mama y el cerebro. Al igual que el estrógeno, el tamoxifeno conserva la densidad ósea y mejora el perfil lipídico, pero aumenta el riesgo de trombosis. El tamoxifeno fue aprobado en 1978 para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama ER-positivo en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.[1] En 1999, también se aprobó para la prevención primaria del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas de alto riesgo.[2] El uso rutinario de Tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama es limitado debido a los sofocos y los elevados riesgos de hiperplasia endometrial, pólipos endometriales, cáncer endometrial y tromboembolismo venoso (TEV), aunque el riesgo de cáncer de mama sigue siendo menor durante al menos 10 años con 5 años de terapia con tamoxifeno. El riesgo de TEV es mayor que para el placebo, pero menor que para el estrógeno oral o el estrógeno más progestina.

Raloxifeno. El raloxifeno tiene acción estrogénica sobre el hueso y la acción antiestrogénica en el seno y el útero. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) en la columna vertebral y el cuello femoral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y reduce el riesgo de fracturas vertebrales, pero no las no vertebrales[3]. Raloxifeno 60 mg por día está aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Sobre la base del Estudio de Tamoxifeno y Raloxifeno (STAR) ensayo que demostró que el tamoxifeno y raloxifeno son eficaces en la reducción del riesgo de cáncer de mama en un 50%, raloxifeno fue aprobado para la prevención del cáncer de mama invasivo en las mujeres posmenopáusicas de alto riesgo.[4] Para los participantes en STAR, raloxifeno tuvo la ventaja añadida de una disminución del riesgo de cáncer uterino, TEV y cataratas versus tamoxifeno. Las mujeres que usan raloxifeno reportan un aumento en la incidencia de sofocos y cólicos en las piernas. Aunque raloxifeno no trata el 2, síndrome genitourinario de la menopausia (GSM), el uso concurrente de crema, comprimido o anillo de estrógeno vaginal de dosis baja mejora los síntomas vaginales.

Ospemifene. Sobre la base de un ensayo que demostró una mejora en las células vaginales superficiales, la reducción de las células parabasales, y mejoras en el pH vaginal, seque-

* Tomado de NAM PRACTICE PEARLS con permiso.

dad vaginal y dispareunia, ospemifeno 60 mg por día fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento de dispareunia moderada a grave.[6]

Los participantes informaron un aumento en los sofocos en relación con el placebo. Aunque el aumento del grosor endometrial y los pólipos observados durante el ensayo de extensión de 1 año indicaron una acción estrogénica débil en el nivel del endometrio, no se observaron casos de hiperplasia o cáncer de endometrio.[7] Debido a que el ospemifeno se administra por vía oral, puede causar efectos adversos sistémicos.

Ospemifene etiquetado contiene una caja negra de advertencia sobre los riesgos de la estimulación endometrial, TEV y accidente cerebrovascular. Aunque se espera que estos riesgos sean inferiores a los de las mujeres que usan solo estrógeno sistémico, la evaluación definitiva espera futuros estudios. Resultados de cáncer de mama o marcadores sustitutivos para el cáncer de mama como la densidad de mama no se han informado en los ensayos hasta la fecha, Por consiguiente, el ospemifeno no está indicado para la prevención o el uso en mujeres con antecedentes cáncer de mama con de cáncer de mama.

Combinación de SERM-estrógeno. Para las mujeres con útero que desean una terapia hormonal sistémica, el estrógeno combinado con progestágenos previene la neoplasia endometrial. Una formulación que combina el SERM bazedoxifeno (BZA) y el estrógeno equino conjugado (EEC) aprovecha las propiedades antagónicas del SERM mientras mantiene los beneficios de la terapia con estrógenos. Este concepto se ha denominado un complejo estrógeno de tejido selectivo (TSEC). Cabe destacar que este efecto es exclusivo de EEC / BZA, debido a que los ensayos de estrógenos sistémicos con raloxifeno resultaron en estimulación endometrial excesiva.

La combinación EEC / BZA ha sido sometida a pruebas en una serie de estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados denominados ensayos SMART. El ensayo SMART 2 mostró que EEC 0,45 mg / BZA 20 mg en el punto de tiempo de 12 semanas redujo los sofocos en un 74% comparado con la línea base, con una reducción del 51% en los sofocos comparados con placebo.[8] El ensayo SMART 3 demostró que ECC / BZA ejerció actividad estrogénica en la mucosa vaginal, con un cambio hacia células superficiales más grandes, células parabasales disminuidas, pH vaginal mejorado, sequedad vaginal reducida y una reducción en el síntoma de atrofia vulvovaginal más grave (AVV). La medición de la columna lumbar y la DMO total de la cadera en los estudios SMART 1, 4 y 5 demostró un aumento de la DMO desde la línea de base en los años 1 y 2 con EEC / BZA en relación con placebo.[10] Tasas globales de amenorrea, sensibilidad mamaria y eventos adversos fueron similares entre EEC / BZA y placebo. Otras observaciones de seguridad en estos estudios incluyeron una baja incidencia de hiperplasia endometrial (<1%), proliferación endometrial, pólipos endometriales y engrosamiento endometrial.

En los ensayos SMART 5, la densidad mamaria no aumentó en los grupos tratados con EEC / BZA en relación con el placebo como ocurrió con EEC / MPA.[11] Aunque la potencia estadística no fue suficiente para evaluar la incidencia del cáncer de mama, Cinco ensayos SMART no fueron diferentes entre EEC / BZA y placebo en hasta 5 años de vigilancia.

La combinación EEC 0,45 mg / BZA 20 mg fue aprobada en 2013 para aliviar los sofocos y prevenir la osteoporosis.

En resumen, el tamoxifeno sigue siendo un importante complemento terapéutico para el tratamiento de cáncer de mama ER-positivo, así como para la prevención del cáncer de mama en premenopáusicas de alto riesgo y mujeres postmenopáusicas. Raloxifeno es eficaz para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, así como la prevención del cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. Para el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM) en mujeres sin útero, el estrógeno solo sigue siendo el tratamiento de elección. Para las mujeres con AVV o SGM, libres de SVM, el estrógeno vaginal de dosis baja local o el ospemifeno representan opciones apropiadas. Para las mujeres con un útero con VMS significativo, una combinación de estrógeno-progestina o EEC/ BZA representa una elección apropiada.

Referencias

1. Jordan VC. Tamoxifen treatment for breast cancer: concept to gold standard. *Oncology (Williston Park)* 1997;11(2 suppl 1):7-13.
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
3. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999;282:637-645.
4. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741. Erratum in: *JAMA* 2006;296:2926; *JAMA* 2007;298:973.
5. Parsons A, Merritt D, Rosen A, Heath H 3rd, Siddhanti S, Plouffe L Jr; Study Group on the Effects of Raloxifene HCI With Low-Dose Premarin Vaginal Cream. Effect of raloxifene on the response to conjugated estrogen vaginal cream or nonhormonal moisturizers in postmenopausal vaginal atrophy. *Obstet Gynecol* 2003;101:346-352.
6. Bachman GA, Komi JO; Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause* 2010;17:480-486.
7. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36-43.
8. Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116-1124.
9. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopaus*e 2010;17:281-289.
10. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E189-E198.
11. Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;12:959-968.

Conflicto de intereses

El Dr. Liu reporta honorarios de consultoría pasados a Pfizer y Sermonix; Consultoría actual con Charter Venture Capital; y las subvenciones o subvenciones pendientes de AbbVie y Allergan.