

TERAPIAS ALTERNATIVAS A LOS ESTRÓGENOS EN LAS POSTMENOPAUSIA

*Marcelo Bianchi P.; Profesor Auxiliar Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

La terapia hormonal de reemplazo (THR) tiene efectos benéficos para la mujer posmenopáusica, como el control de la sintomatología vasomotora, protección de osteoporosis y posiblemente prevención primaria cardiovascular. Lamentablemente, también existe un discreto aumento del cáncer de mama en usuarias por períodos prolongados (Beral V. et al, 1997) y efectos secundarios como tensión mamaria y sangrado uterino lo que puede provocar la interrupción de la terapia. Estas acciones no deseables han provocado un interés creciente en el desarrollo de nuevos compuestos que entreguen los beneficios de la terapia tradicional sin inducir los riesgos y efectos secundarios característicos.

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), constituyen un grupo de fármacos con acción estrógeno agonista en algunos territorios o antagonista en otros tejidos, que pueden ser utilizados con terapias alternativas a la terapia de reemplazo hormonal tradicional. En este capítulo revisaremos las indicaciones, usos clínicos, los beneficios y riesgos de estas interesantes drogas.

Palabras clave: Terapia Hormonal de Reemplazo, Moduladores Selectivos de Estrógenos, Tamoxifeno, Raloxifeno, Fitoestrógenos.

SUMMARY

HRT has undoubted beneficial effects for postmenopausal women: vasomotor symptoms control, protection against osteoporosis and possible primary cardiovascular disease prevention. Pitifully, there is also a discrete increase in breast cancer in long term HRT users (Beral, V., 1997) and secondary annoying effects, like breast tenderness and vaginal bleeding, which can cause discontinuation of HRT. Such undesirable effects have raised increasing interest for the development of new compounds with the beneficial effects of traditional HRT without its secondary inconveniences. Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM's) represent a group of new drugs with agonistic estrogenic action on some tissues or antagonistic action on others. SERM's can be used as alternative therapy for traditional HRT. Indications, benefits and risks of these interesting compounds will be discussed in this paper.

Key words: Hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators, tamoxifen, raloxifen, phytoestrogens.

MODULADORES SELECTIVOS DE ESTRÓGENOS (SERM)

Los SERM son compuestos no esteroideos con actividad estrógeno símil en algunos tejidos y antiestrogénica en otros. Por ejemplo el tamoxifeno antagoniza el crecimiento estimulado por estrógeno en células de cáncer de mama pero al igual que el estrógeno provoca proliferación endometrial (Jordan V. et al, 1990). Sin embargo, el perfil agonista-antagonista puede variar dependiendo del nivel de estrógeno presente en una mujer. Así en una mujer posmenopáusica el tamoxifeno tiende a preservar la densidad mineral ósea (DMO), pero en mujeres premenopáusicas, en presencia de niveles de estradiol circulante, puede reducir la DMO (Powles T. et al 1996). Por lo tanto es importante conocer la condición basal de la paciente para intentar predecir la acción de un SERM.

La mayoría de los SERM son derivados estructuralmente del trifenil-etileno. El tamoxifeno, clomifeno, idoxifeno, droloxifeno pertenecen a este grupo, a diferencia del raloxifeno que es miembro de los benzotiofenos. Los fitoestrógenos también por poseer acción estrógeno agonista-antagonista pueden ser considerados SERM naturales.

TAMOXIFENO

1) Efectos mamarios. En 1977 la FDA aprueba el uso del tamoxifeno (Tmx) como terapia paliativa para mujeres con cáncer del seno avanzado, siendo en los noventa aprobada su utilización para mujeres pre y postmenopáusicas con cánceres de mama iniciales con receptores de estrógenos (+). En un meta-análisis (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 1998) se demostró una reducción significativa en la mortalidad, en la recurrencia y en la aparición contralateral en paciente con cáncer de mama que recibieron Tmx en dosis de 20 mg/día por 5 años. Ese mismo año se publica un estudio que demostró una reducción del 49% en el desarrollo de cáncer del seno in situ e invasivo en mujeres con factores de riesgo y que recibieron Tmx por 5 años (Fisher B. et al, 1998).

2) Efectos óseos. En general los diferentes estudios demuestran que su uso en mujeres postmenopáusicas permite la preservación de la DMO (Love R. et al, 1994). La magnitud de la protección es significativa pero menor que la alcanzada con reemplazo estrogénico. Por el contrario en la mujer premenopáusica se puede observar una disminución de la DMO con el uso de Tamoxifeno.

3) Efecto cardiovascular. En forma similar al estrógeno el Tmx disminuye el colesterol total, LDL y la Lp (a) pero su efecto sobre HDL y triglicéridos es mínimo, provocando un perfil de lipoproteínas parcialmente adecuado. A pesar que la mayoría de los estudios han reportado una disminución en la morbimortalidad cardiovascular en usuarias de 20 mg/día de Tmx (Constantino J. et al, 1997), no se ha encontrado significancia estadística en ninguno de los estudios. Si se ha observado un aumento significativo de la trombosis venosa

profunda y embolia pulmonar (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group, 1998).

4) Efectos endometriales. El uso de Tmx se asocia a un aumento del adenocarcinoma de endometrio de 2 a 3 veces (Fisher B. et al, 1998), siendo este riesgo mayor si la paciente es postmenopáusica. Dado este aumento del riesgo se requiere de vigilancia ginecológica estricta, requiriendo estudio histológico obligatorio cualquier sangrado uterino. El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda un examen ginecológico anual y educación estricta de la paciente, no recomienda el estudio histológico de la paciente sin sangrado y discute la utilidad del ultrasonido por el alto número de falsos positivos.

5) Efectos secundarios. El principal efecto no deseable son los bochornos, presente en aproximadamente 50% de las pacientes siendo su mayor frecuencia entre mujeres de 50-59 años (Fisher B. et al, 1998). También se describe en un 30% de las usuarias un aumento de la secreción o descarga vaginal y alteraciones de la función sexual. (Day R. et al, 1999).

Conclusión: Droga de efectos conocidos y amplio uso en pacientes tratadas por cáncer de mama. Su rol en el manejo de la mujer postmenopáusica está limitado al manejo de pacientes con factores de riesgo de cáncer mamario o paciente tratadas por este cáncer en las cuales se quiera reducir la recidiva y obtener beneficio óseo y cardiovascular. Su principal cuidado lo constituye la estimulación endometrial por lo que requiere de vigilancia ginecológica estricta.

RALOXIFENO

Raloxifeno (Rlx) ha sido aprobado por la FDA como prevención y tratamiento de osteoporosis en la mujer postmenopáusica. La dosis habitual de uso es de 60 mg/día.

1) Efectos óseos. Su utilización ha demostrado un aumento discreto de la DMO ($\pm 2\%$), una disminución de los marcadores de recambio óseo y un balance positivo de calcio. En el principal estudio publicado con Rlx, MORE Trial, (Ettinger B. et al 1999) en mujeres postmenopáusicas osteopóricas se demostró una reducción significativa de fracturas vertebrales tanto en pacientes con o sin fracturas vertebrales previas (RR 0,7 CI; 0.5-0.8). Sin embargo no se demostró a los 3 años reducción de fracturas no vertebrales.

2) Efectos cardiovasculares. El efecto general sobre las lipoproteínas es positivo pero no tan favorable como el que se observa con THR. El colesterol total disminuye un 6%, la LDL un 10% y la Lp (a) un 7%. Sin embargo, no existe un aumento significativo de la HDL excepto para la HDL2. Los triglicéridos no sufren cambios significativos y el fibrinógeno desciende un 10% (Walsh B. et al 1998). Recientemente, se ha descrito una disminución de 5% de la proteína C reactiva y 7% de homocisteína, ambos efectos descritos como favorables. En forma similar a lo que sucede con THR el raloxifeno aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda (RR = 3,1 95% CI; 1.5.-6.2)

(Cummings S. et al, 1999). Todo indica una potencial reducción del riesgo cardiovascular, sin embargo no existe información relevante de reducción de morbilidad cardiovascular. Es probable que sólo el año 2005 cuando se entreguen los resultados del estudio "Raloxifene Use for the Heart (RUTH)" sobre diez mil mujeres con riesgo cardiovascular y que reciben Rlx podamos aclarar su real efecto cardiovascular.

3) Efectos mamarios. Alguna evidencia sugiere que Rlx puede reducir el riesgo de cáncer mamario, ya que inhibe el crecimiento de tumores mamarios en ratas e inhibe la proliferación de la línea celular de cáncer de mama MCF 7 in vitro. Luego de 40 meses de seguimiento en el estudio MORE el grupo de pacientes que recibió R/x tuvo una significativa reducción de cáncer de mama (RR, 0,24; 95% CI; 0.13-0.44). Esta evidencia es promisorio. Sin embargo el efecto de Rlx por largo tiempo y su uso en pacientes con factores de riesgo de cáncer de mama es aún desconocido. Esta última interrogante intentará despejar el estudio prospectivo STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifen) sobre 2200 mujeres que reciben aleatoriamente tamoxifeno o raloxifeno.

4) Efectos endometriales y urogenitales. Su utilización se ha asociado a un mínimo o nulo efecto estimulador sobre el endometrio. La incidencia de sangrado uterino es similar al uso de placebo (3%), tampoco se observa un aumento en el grosor endometrial ni en la incidencia de adenocarcinoma de endometrio (Cummings S. et al, 1999). Lamentablemente, su uso no se relaciona con mejoría en la sintomatología urogenital y se recomienda su uso asociado a estrógenos locales.

5) Efectos sobre sistema nervioso central. Sólo conocemos evidencia experimental limitada. En estudios de laboratorio se ha encontrado efecto neuroprotector a bajas concentraciones pero con concentraciones mayores de Rlx se ha observado el efecto contrario, también se ha descrito inducción de crecimiento en neuronas de ratas, y efecto similar al de estrógeno en la actividad colino acetiltransferasa en el hipocampo (Wu X. et al, 1999). En general sus efectos son estrógeno similares pero en menor grado. Los estudios en mujeres no han demostrado beneficios en el ánimo y cognición no existiendo información sobre riesgo de Alzheimer y uso de raloxifeno.

6) Efectos secundarios. El principal efecto secundario descrito son los bochornos presentes en un 25% de las pacientes. También se describen en menor grado calambres, sintomatología similar a un síndrome gripal y un aumento similar a la THR de trombosis venosa (Cummings et al, 1999).

Conclusión: El raloxifeno emerge como una alternativa interesante en el manejo de la postmenopausia. Su principal lugar lo constituye la paciente con riesgo u osteoporosis establecida, con factores de riesgo cardiovascular y que presenta factores de riesgo de cáncer de mama. También es alternativa en mujeres con mala adhesividad a la THR por sangrado uterino o mastalgia. Su principal falencia es producir

sintomatología vasomotora por lo que su uso en pacientes postmenopáusicas recientes es muy limitado.

FITOESTRÓGENOS

En la actualidad se reconocen más de 300 plantas con actividad estrogénica. Las principales clases de fitoestrógenos (FTE) son los isoflavonoides (genisteína y danzeína), los lignanos (enterodiol y enterolactona) y los coumestanos (coumenstrol). La mayor información científica está referida a los isoflavonoides que al ser consumidos en forma de precursores vegetales sufren de biotransformación en la flora bacteriana intestinal existiendo una variabilidad interindividuos en la actividad biológica dependiendo de la flora intestinal. La soya, lentejas, garbanzos y otras legumbres son ricas en isoflavonoides.

1) Riesgo de cáncer. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido que las dietas ricas en FTE pueden asociarse con una incidencia menor de cáncer de mama, endometrio, próstata y colorrectal (Aldercreutz H. et al, 1997), existiendo también asociación entre altas concentraciones plasmáticas de isoflavonoides en habitantes de regiones asiáticas

con baja incidencia de los cánceres antes mencionados. Sin embargo, la dieta asiática es pobre en grasas y rica en fibras lo que también ha sido relacionado con bajo riesgo de neoplasia. La evidencia más fuerte se refiere a cáncer de mama por ejemplo un estudio caso control demostró que un consumo elevado de FTE se asocia con un riesgo bajo de neoplasia mamaria (Ingram D. et al, 1997). Sin embargo no todos los trabajos han sido consistentes en esta reducción. Además el efecto protector de la dieta asiática puede atribuirse a un consumo de FTE desde edades tempranas de la vida más que a la suplementación médica durante la menopausia.

2) Síntomas climatéricos. La mayor evidencia de la utilidad de su administración se refiere a la disminución de la intensidad y frecuencia de la sintomatología vasomotora, lo que explicaría la baja incidencia de éstos en población del Asia. Un estudio reciente demuestra que la administración de proteína de soya (60mg/día) disminuye los bochornos, pero significativamente menos que lo que se consigue con estrogénoterapia (Albertzaai P. et al., 1999). No se ha demostrado su utilidad en insomnio, mialgias y cefalea.

3) Efectos cardiovasculares. Estudios básicos, algunos epidemiológicos y otros trabajos clínicos limitados han sugerido que el consumo de FTP se asocia a una baja del riesgo cardiovascular (Tham D. et al, 1998). El reemplazo en la dieta de proteína animal por proteína de soya o la suplementación con isoflavonoides ha demostrado en general una disminución del colesterol total y de las LDL, sin una mayor afectación sobre HDL y triglicéridos. Estos efectos son sólo significativos si la paciente es portadora basalmente de valores alterados sin evidenciar mayor cambio en personas con perfil lipídico normal (Crouse JT et al, 1999). También existe alguna evidencia

en disminución de arteroesclerosis, baja de la presión arterial y de una mejor reactividad vascular.

Toda esta información sugiere un efecto protector, sin embargo carecemos de estudios de intervención sobre morbilidad cardiovascular.

4) Efectos óseos. Existe sólo información limitada sobre el consumo en la dieta de FTP naturales y su relación con prevención de osteoporosis, no existen trabajos de larga duración que relacionen su rol protector en osteoporosis. La ipriflavona, un isoflavonoide sintético derivado de la daidzeína, con acción de mayor potencia que los FTE naturales si ha demostrado reducción en la pérdida ósea y disminución de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis (Agnudsei D. et al, 1997).

Conclusión. La evidencia de su utilidad en el manejo de la paciente en la postmenopausia es limitada. Su mayor evidencia se encuentra en el área de la sintomatología, en cambio la reducción en cáncer y prevención cardiovascular parece más relacionado a un consumo desde la infancia de una dieta rica en FTE más que la suplementación postmenopáusica de estos compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adlercreutz H., Mazur H. Phyto-oestrogens and western diseases.- Ann Med 1997; 29: 95-120.
2. Agnudsei D., Bufalino L. Efficacy of ipriflavone in established osteoporosis and long term safety. Calcif Tissue Int. 1997; 61: 23-27.
3. Albertzaai P., Pansini F., Bottazzi M., et al. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels Obstet Gynecol 1999; 91: 6-11.
4. Beral V. et al. Lancet. 1997; 350: 1047-1059.
5. Berrino F. Muti P. Michelli A. et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer J Nat Cancer Inst. 1996; 88: 291-296.
6. Constantino J, Kuller L, Ives D, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen. J Nat Cancer Inst 1997; 89: 776-782.
7. Crouse J., Terry J., Ellis J., et al. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. Arch Intern Med. 1999; 159: 2070-2076.
8. Cummings S., Eckert S., Krueger K., et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. J Am Med Assoc 1999; 281: 2189-2197.
9. Day R., Ganz P., Constantino J., et al. Health-related quality of life and tamoxifen in breast cancer prevention: a report from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project P-1 study. J. Clin Oncol. 1999; 19: 2659-2669.
10. Early Breast cancer Trialists Collaborative Group. Lancet. 1998; 351: 1451-1467.
11. Ettinger B., Black D., Mitlak B., et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized trial. J Am Med Assoc. 1999; 282: 637-644.
12. Fisher B., Constantino J., Wickerham D., et al Tamoxifen for the 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.
13. Ingram D., Sanders K., Kolybaba M., et al. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. Lancet 1997; 350: 990-994.
14. Jordan V. Current approved uses and recommendations of tamoxifen in the United States. In: Jordan V., ed. Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. Melville, NY: PRR, Inc., 1999.
15. Love R., Barden H., Mazzess R., et al. Effect of tamoxifen on lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women after 5 years. Arch Intern Med. 1994; 154: 2585-2588.
16. Powles T., Eeles R., Ashley S., et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen chemoprevention trial. Lancet 1998; 352: 98-101.
17. Tham D., Gardner C., Haskell W. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 2223-2235.
18. Walsh B., Kuller L., Wild R., et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. J Am Med Assoc. 1998; 279: 1445-1451.
19. Wu X., Glim M., Ostrowski N., et al. Raloxifene and estradiol benzoate both fully restore hippocampal choline acetyltransferase activity in ovariectomized rats. Brain Res. 1999; 13: 98-104.