

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Los SERM en el manejo actual de la menopausia

*MIGUEL BUENO M.; * MD. Ginecólogo. Centro Médico Imbanaco, Cali.

RESUMEN

Los efectos adversos de la THS han estimulado la búsqueda de nuevos compuestos para la prevención y tratamiento de los síntomas postmenopáusicos. Entre otros varios compuestos, los serm representan un grupo nuevo de drogas para el manejo de aspectos específicos de la menopausia. Hasta ahora, raloxifeno es el serm más ampliamente conocido y usado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Sus efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular y sobre la función cerebral, aún se investigan. Los mecanismos íntimos de acción de los serm, aún se desconocen. Se cree que pueden actuar por diferentes vías, a nivel de la unión ligando-receptor o por activación de las secuencias promotoras de genes, diferente del elemento de respuesta estrogénica (ere). En todos los casos, para lograr los mayores beneficios del empleo de un medicamento, su uso debe hacerse acorde con su propio perfil farmacológico y con el perfil de riesgos de cada paciente. Con este propósito, los serm representan un elemento valioso para el manejo de la osteoporosis posmenopáusica y de otras patologías asociadas con la menopausia.

Palabras clave: climaterio, menopausia, terapia hormonal de reemplazo (THS), modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM), receptor estrogénico beta, (b) fitoestrógenos.

Summary

Adverse reactions from HRT have stimulated the search for new compounds for prevention and treatment of menopausal symptoms. Among several other compounds, SERM's represent a new group of drugs for the management of specific aspects of menopause. So far, raloxifen is the most widely investigated and used SERM for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Its beneficial effects on cardiovascular disease and brain function are still under investigation. The intimate action mechanisms of SERM's are unknown. They may act through different pathways at the estrogen-receptor union or by activation of gene promoting sequences, different from the classic Estrogen Response Element (ERE). For a major beneficial effect, the selection of a drug must be in accordance with its own pharmacological profile and the clinical risks profile of each patient. On that respect, SERM's represent a very important element for the prevention and treatment of menopausal osteoporosis and some other clinical pathologies associated with menopause.

Key words: climateric, menopause, Hormonal Replacement Therapy (HRT) Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM's), estrogen - receptor beta (b) and phytoestrogens.

1. Introducción

El protocolo de manejo que propone que una vez establecida la menopausia, ya sea natural, quirúrgica o química, necesita alguna forma de reemplazo hormonal, tiene cada vez mayor aceptación.

El propósito es el de recuperar el estado estrogénico normal, para controlar los efectos clínicos del hipoestrogenismo expresados como oleadas de calor, cambios en la piel, vaginitis, síndrome uretral y disminución de la función cognoscitiva, entre otros. También se trata de prevenir sus mayores complicaciones a largo plazo como son la pérdida de masa ósea y las alteraciones de los lípidos séricos, que por su evolución subclínica, producen gran morbilidad, debida a fracturas y a enfermedades cardiovasculares.

La terapia hormonal de reemplazo (THS), realizada hasta hoy con valerato de estradiol (E2) o con estrógenos conjugados equinos (ECE), ha alcanzado, a pesar de sus evidentes y conocidos efectos benéficos, una muy limitada aceptación (20-30%)¹. Las causas que explican esta baja aceptación se deben, principalmente, a que los estrógenos, en general, actúan como agonistas en todos los tejidos blancos, incluyendo la mama y el endometrio, lo cual produce un incremento en la incidencia de cáncer en todos los órganos y en el sangrado vaginal.

2. El concepto SERM Modulador Selectivo del receptor de estrógeno (a y b)

Todo comenzó con aquello que en ese entonces se denominó "La paradoja del tamoxifeno". En 1992, Love²⁻³, encontró que el tamoxifeno, sustancia diseñada en principio como un antagonista estrogénico sobre la mama, tenía efecto agonista o antagonista, dependiendo del tejido blanco. Por ello, las mujeres posmenopáusicas que tomaban tamoxifeno como tratamiento para el cáncer metastásico de mama, tenían colesterol sérico más bajo y una menor pérdida de la masa ósea

durante el tratamiento, comparadas con pacientes control, no tratadas. Es decir, que el tamoxifeno actúa y modula selectivamente, como agonista estrogénico sobre el hueso y el hígado y como antagonista estrogénico sobre la mama. Por ello, el tamoxifeno es considerado el primer SERM.

Como SERM de segunda generación se consideran el raloxifeno y sus derivados. Actualmente se adelantan estudios sobre una tercera generación de SERM. También se investiga el efecto SERM de los estrógenos obtenidos de plantas (fitoestrógenos).

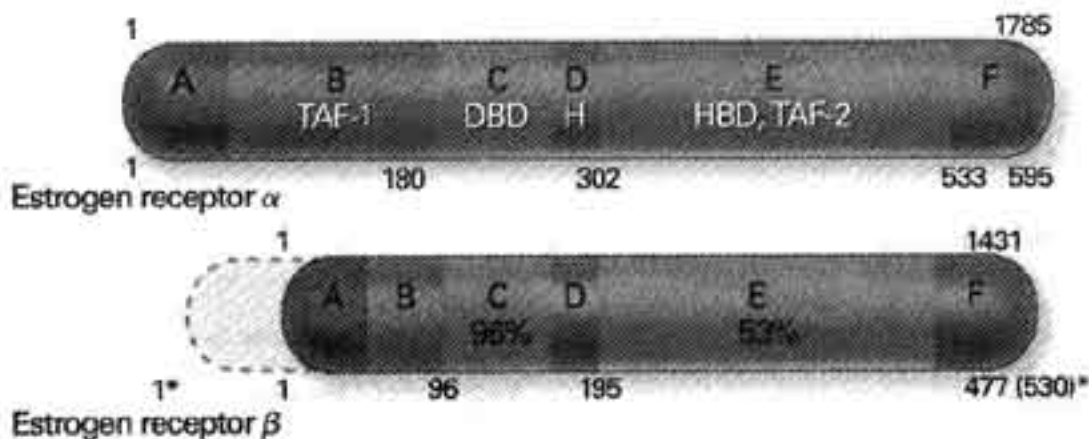
3. El receptor estrogénico (a y b)

Algunas investigaciones recientes han convertido el receptor estrogénico (RE) en el centro del proceso plurifuncional de la actividad de esta hormona.

En efecto, hasta hace poco se creía que los estrógenos ejercían su actividad biológica a través de un solo tipo de receptor, el receptor estrogénico α (RE α), ubicado dentro del núcleo de las células blanco. Según este modelo, su acción sería, simplemente, la de activar los receptores inactivos. A su vez, los antiestrógenos (por ej. el clomifeno), actuarían mediante su unión a tales receptores, bloqueando el acceso agonista a ellos. Se creyó consecuentemente, que todos los estrógenos, así como también los antiestrógenos, eran cualitativa y cuantitativamente iguales.

El interés por modificar y mejorar el perfil clínico de la THS se ha canalizado hacia diversas líneas de investigación. Una de ellas, ha sido la búsqueda de receptores estrogénicos específicos para cada tejido blanco. Estos RE serían expresados, selectivamente, en aquellos tejidos en los cuales se desee la estimulación del RE (por ejemplo, el hueso) y no expresado (o expresado a bajos niveles), en otros (por ejemplo, el endometrio). Se hacía necesario encontrar, entonces un activador específico de tales receptores.

Figura 1.



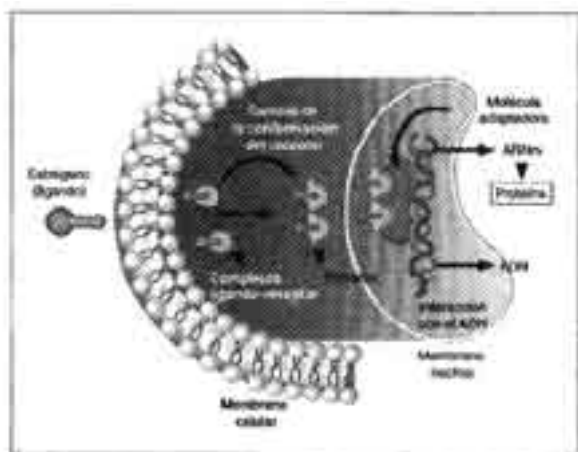
Tras varios años infructuosos, tratando de identificar un RE variante, en 1996 Kuiper y col.4 y Mosselman y col.5 identificaron y clonaron un nuevo receptor; el receptor estrogénico b (REb), tejido específico, el cual hallaron en el brazo, el timo, el ovario y el testículo, tanto en ratas como en humanos. Se tuvo así, la primera evidencia de que existen formas variantes, no mutadas, de RE, las cuales son capaces de activarse con el estradiol (Fig. 1)

El hallazgo del REb ha permitido definir, al menos por ahora, varios criterios importantes respecto a los estrógenos:

1. Los estrógenos manifiestan su actividad biológica, cuando menos, a través de dos receptores estrogénicos. (a y b).
2. La afinidad de unión del RE, no predice su comportamiento biológico.
3. Diferentes estrógenos, que actúan a través de un mismo receptor, se comportan, biológicamente, en forma diferente, en células diferentes.
4. Los dominios de unión de ligado de esos RE, tienen tan sólo un 60% de similaridad. Por lo tanto, diferentes estrógenos tienen el potencial para interactuar con esos receptores, en forma diferente. Algunos tienen REa, otros tienen REb y otros tienen REa y b.
5. Estrógenos diferentes llevan al receptor a adoptar formas diferentes.
6. Los SERM, por su parte, lo llevan a conformaciones que no son totalmente activas ni totalmente inactivas.

4. Mecanismo de acción del receptor estrogénico (a y b)

Existen varios posibles mecanismos de acción de los receptores estrogénicos, uno de los cuales se describe en la figura 2.



Tomado de: *La nueva ciencia de los estrógenos*, 1999:1(Nov):10 Laboratorios Wyeth

El ligando atraviesa la membrana celular y se une a un receptor. El complejo ligando-receptor experimenta una serie de cambios en su estructura tridimensional, se dimeriza y termina uniéndose a unas secuencias específicas del ADN, situadas en el promotor de diferentes genes (en el caso de los estrógenos, el denominado ERE o Estrogen Response Element), dando lugar a la transcripción de los mismos.

Además del descubrimiento del REb en 1996, en 1995 se había descubierto ya el Mecanismo Adaptador5, según el cual, diferentes estados conformacionales de los receptores, son reconocidos por células diferentes. En la actualidad se conocen cuando menos 30 proteínas adaptadoras, cuyos niveles de expresión varían de célula a célula. Estrógenos diferentes entran en las células y modulan el receptor de diferentes formas, dos de las cuales se unen para formar un regulador (Dímero). Estos reguladores buscan su adaptador favorito, el cual puede estar latente en el útero, en el cerebro o en el hueso. Si en una célula particular, el regulador del receptor activado encuentra una proteína adaptadora compatible, es capaz de interactuar con la maquinaria de transcripción en forma agonista, lo cual lleva a alteraciones de la expresión de genes blanco. Pero, si ellos no logran encontrar un adaptador, funcionan básicamente como un antagonista.

El conocimiento actual de la farmacología del RE, se resume así:

- * El mecanismo por el cual el complejo RE-Ligando regula la transcripción del blanco, difiere de célula a célula.
- * Aún no se conoce con exactitud el mecanismo molecular por el cual se explica el efecto SERM sobre el hueso y sobre los tejidos.

En consecuencia, las investigaciones actuales se dirigen hacia el hallazgo de fármacos con el efecto agonista pluritissular deseado en los estrógenos y la acción antagonista limitada a aquellos tejidos con efectos adversos debido a la acción estrogénica. Estos compuestos son los SERM. (Moduladores Selectivos del Receptor estrogénico).

5. Perfil clínico de los SERM (a y b)

El comportamiento agonista/antagonista del complejo ligando/RE determina, finalmente, el perfil clínico-farmacológico de un medicamento.

En el caso de los SERM, sus dos representantes más estudiados, hasta ahora, son el tamoxifeno y el raloxifeno, cuyo perfil clínico será analizado a continuación. Para efectos del presente trabajo se analizará el efecto SERM de los fitoestrógenos, dada la importancia que tales compuestos han logrado en investigaciones recientes.

6. Efecto serm sobre el sistema cardiovascular (a y b)

El trabajo de Walsh y cols.,⁶ realizado en ocho centros en los Estados Unidos, es un estudio doble-ciego, aleatorizado, paralelo, sobre el efecto de raloxifeno en 390 mujeres posmenopáusicas saludables, asignadas al azar a uno de cuatro esquemas de tratamiento: raloxifeno 60 mg/día, raloxifeno, 120 mg/día; THS (estrógenos conjugados equinos, 0.625 mg/día y acetato de medroxiprogesterona, 2.5 mg/día) o placebo. El objetivo era medir los cambios, en porcentajes, a partir de la línea media, en los niveles de lípidos y parámetros de coagulación, después de 3 y 6 meses de tratamiento. Al final de los 6 meses de tratamiento, se observó lo siguiente (Figura 3).

Utilizando datos de este mismo trabajo y de otros de varios autores⁷⁻⁹ Walsh analiza en forma comparativa con tamoxifeno y con THS los efectos de raloxifeno descritos previamente. (Tabla I)

Se observa un efecto supresor similar de los tres compuestos sobre LDL y un mayor aumento de HDL y HDL2 por THS en comparación con tamoxifeno y raloxifeno. La THS aumentó significativamente los triglicéridos y produjo sobre

el fibrinógeno un efecto supresor significativamente inferior al del tamoxifeno y raloxifeno.

En cuanto a efectos colaterales adversos, los más frecuentes en el estudio de Walsh y col., fueron: sangrado vaginal, congestión mamaria y oleadas de calor (Tabla 2).

Las oleadas de calor fueron el efecto adverso más frecuente en el grupo con raloxifeno (22% en el grupo con 120 mg/día). La incidencia de sangrado vaginal en el grupo con THS, fue de 45%, significativamente mayor que en el grupo con raloxifeno y que en el grupo con placebo. Las interrupciones del tratamiento por el sangrado vaginal fueron de 9%. El abandono por las oleadas de calor por raloxifeno fue mínimo.

Del estudio de Walsh y col. se concluye que el SERM raloxifeno, modifica favorablemente varios lípidos séricos y factores de coagulación, marcadores de riesgo cardiovascular, en mujeres posmenopáusicas sanas. En su gran mayoría, la respuesta reprodujo la observada con THS, aunque no ne-

Figura 3. Porcentaje promedio de variación de parámetros del perfil lipídico y fibrinógeno, en mujeres posmenopáusicas sanas, bajo tratamiento con raloxifeno, THR o placebo.

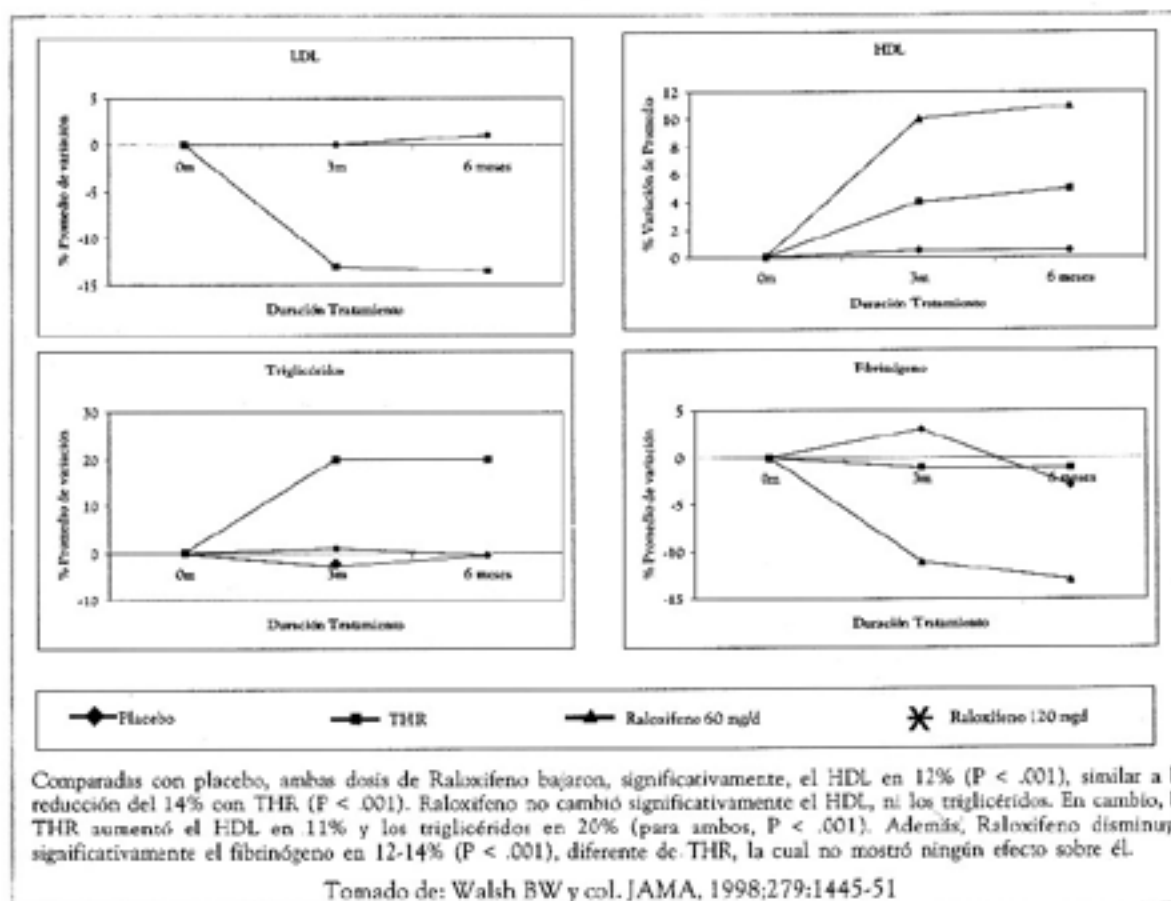


Tabla 1. Comparación de los efectos del raloxifeno, tamoxifeno y THS sobre marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sanas.

Marcador de riesgo C-V	Tamoxifeno 20 mg/día	Raloxifeno 60 mg/día	THR
LDL	- 16 (a,b)	- 12 (a)	-14(a)
HDL	+ 2 (b)	0	+10(a)
HDL ₂	+ 2 (b)	+ 15(a)	+33(a)
Triglicéridos	0 (b)	- 4	+20(a)
Fibrinógeno	-24(a,b)	- 10 (a)	-1

a: cambios estadísticos significativos

b: datos del estudio de Grey y col. (post 6 meses de tratamiento)

Tabla 2. Incidencia de sangrado vaginal, congestión mamaria, oleadas de calor y de interrupciones del tratamiento por estas causas (en porcentaje)

Efecto colateral	Placebo	Raloxifeno 60 mg/día	Raloxifeno 120 mg/día	THR	Valor de p
<u>Sangrado Vaginal,</u>					
Incidencia	5	5	3	45	<.001
Interrupciones	0	0	0	9	<.001
<u>Congestión mamaria,</u>					
Incidencia	6	4	2	38	<.001
Interrupciones	0	0	0	2	!!
<u>Oleadas de Calor,</u>					
Incidencias	10	16	22	3	.001
Interrupciones	1	0	0	0	...

THR: 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos + 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona.

....!!: datos no aplicables

cesariamente de la misma magnitud. El patrón de respuesta con raloxifeno se asimiló más al del tamoxifeno que al de THR, excepto por el agonismo endometrial de tamoxifeno. Se plantea, también, la posibilidad de que el raloxifeno, a dosis de 60 a 120 mg/día, reduzca sustancialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. Una respuesta concluyente necesitará, muy seguramente de estudios clínicos con eventos cardiovasculares específicos como objetivo final.

El estudio de Davies y cols.¹⁰ analiza, igualmente, diferentes efectos colaterales en pacientes quienes recibían THS, raloxifeno o placebo. Los resultados son similares a los escritos en el trabajo de Walsh y cols., antes mencionado. (Figura 4)

7. El estudio RUTH

Con el propósito de evaluar aspectos cardiovasculares específicos del raloxifeno, la compañía Eli Lilly ha lanzado el estudio RUTH (Raloxifene Use for The Heart).

Los objetivos primarios del estudio RUTH, el cual tendrá una Fase 3 larga, son el infarto cardiaco y la muerte por enfermedad coronaria. Entre los objetivos secundarios están: la mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares, la morbilidad de origen miocárdico y las hospitalizaciones por angina inestable, cáncer mamario y accidentes cerebrovasculares o por fracturas. Los resultados del estudio RUTH tardarán varios años para conocerse.

8. La controversia continúa: El estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study.)

Los efectos cardiovasculares benéficos de la THS convencional con estrógenos y progestágenos y también con el uso de los SERM, han logrado amplia aceptación¹¹⁻¹³.

No obstante mientras los médicos debaten la THS, persiste una importante inquietud: cuándo y bajo qué circunstancias prescribir la THR en mujeres perimenopáusicas. La controversia ha sido recientemente reactivada de acuerdo con los resultados del estudio HERS, un estudio clínico prospectivo, el cual duró cuatro años y no demostró ningún efecto cardiovascular benéfico en la prevención secundaria por los estrógenos. De hecho, el estudio llamó la atención sobre posibles efectos cardiovasculares negativos tempranos y benéficos tardíos de los estrógenos/progestágenos.

En contra de lo esperado, la combinación estrógenos conjugados equinos y progesterona aumentó la incidencia de enfermedad coronaria durante el primer año, entretanto, en los años 2-5, el grupo placebo aumentó la incidencia de la citada enfermedad, lo cual llevó a los investigadores a suponer la existencia de un efecto

de los estrógenos inmediato protrombótico, pro arritmico o proisquémico, el cual es superado por los efectos benéficos para la prevención, a más largo plazo, del progreso de la arteriosclerosis subyacente, quizás como resultante del perfil lipídico mejorado.

La terapia estrógenos/progestágenos aumentó la tasa de litiasis biliar y los eventos tromboembólicos y pulmonares ocurrieron tres veces más frecuentemente.

Los resultados contradictorios del estudio HERS plantean la necesidad de la evaluación cautelosa necesaria en los estudios observacionales y la importancia de los ensayos clínicos controlados.

9. Efecto serm sobre el hueso

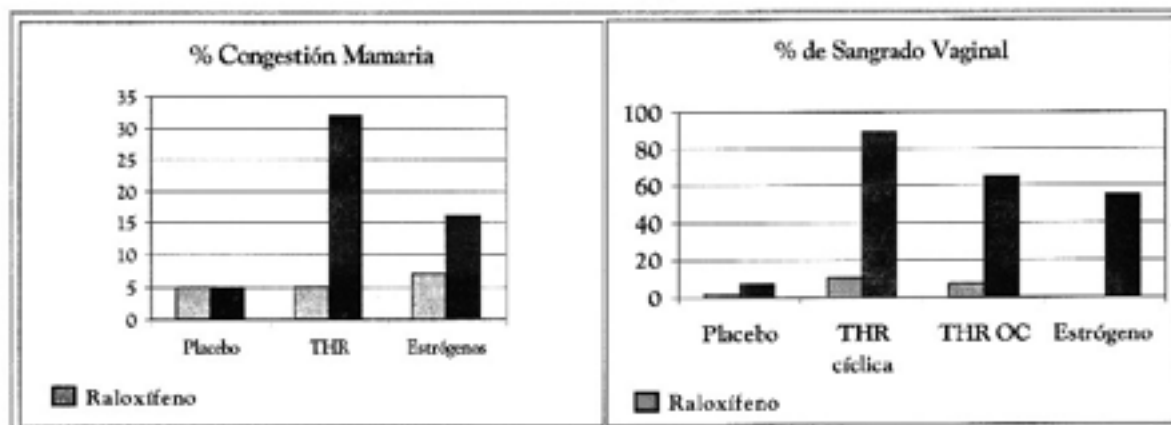
Tamoxifeno (a y b): El tamoxifeno ha sido usado desde 1972 para el tratamiento de cáncer avanzado de mama¹⁴ y más recientemente fue aprobado para la profilaxis de este tumor en pacientes de alto riesgo para la enfermedad.

Durante la última década se ha conocido el efecto benéfico del tamoxifeno sobre el hueso, tanto en pacientes con cáncer de mama¹⁵, como en mujeres voluntarias sanas¹⁶. El efecto benéfico sobre la columna lumbar fue observado a los 6 meses de terapia, alcanzó el máximo nivel al año y permaneció estable durante 5 años de seguimiento.

Este efecto óseo agonista del tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas, contrasta con el efecto antagonista sobre la DMO en el radio, la columna y la cadera en mujeres premenopáusicas¹⁷. Se confirma, así, el efecto modulador selectivo del tamoxifeno: agonista en presencia de niveles bajos de estrógenos y antagonista cuando los niveles de estrógeno son altos.

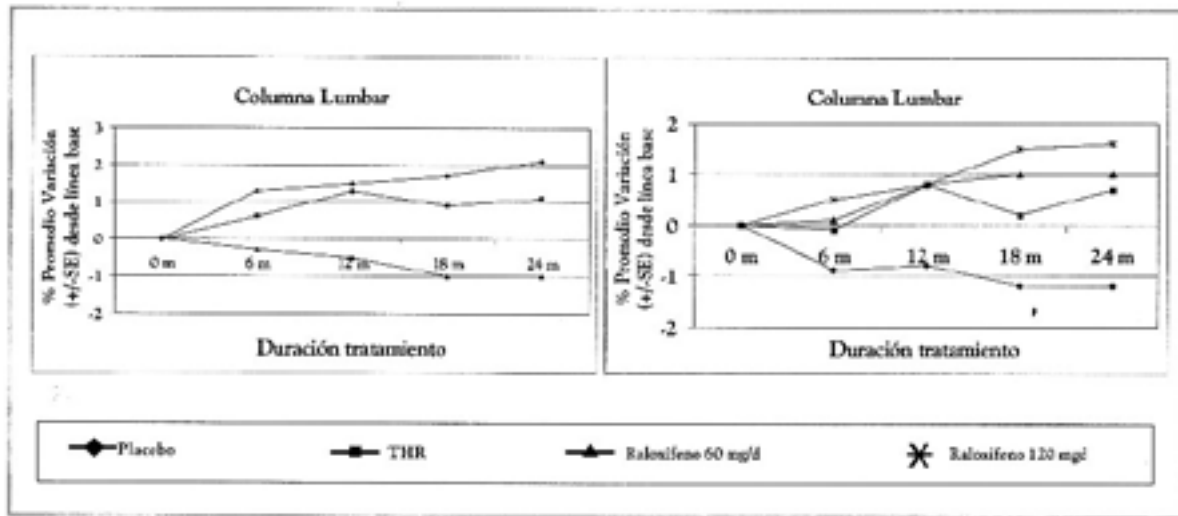
Raloxifeno: A su vez, el estudio multicéntrico de Pierre Delmas y col.¹⁸, realizado en 601 mujeres posmenopáusicas sanas quienes recibieron raloxifeno en dosis diarias de 30, 60 y 150 mg/día durante 24 meses, encontró aumento de la DMO, disminución del recambio óseo y disminución del colesterol sérico total y LDL, sin estímulo sobre el crecimiento endometrial. (Fig. 5)

Figura 4. Incidencia de congestión mamaria y sangrado vaginal en pacientes tratadas con raloxifeno, estrógenos, THR y placebo o con THR cíclica, THR combinada continua, estrógenos, raloxifeno y placebo, respectivamente.



Tomado de: Davies GC. Obstet Gynec. 1999;93:558-65

Figura 5. Promedio de variación porcentual en la DMO en columna lumbar y cuello femoral, en mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno durante dos años.
Delmas PD y cols. N Engl J Med. 1997; 337: 1641-7



El estudio MORE es un ensayo clínico doble-ciego, placebo-controlado, diseñado para evaluar el efecto de raloxifeno en dosis de 60 y 120 mg/día y de placebo, sobre las fracturas vertebrales. Incluye más de 7000 mujeres con osteoporosis posmenopáusica.

En el estudio MORE se encontró que el riesgo relativo de fracturas vertebrales para las usuarias de raloxifeno, comparado con el del grupo con placebo, fue de 0.48. Se observó una reducción similar (0.38) para las mujeres quienes habían sufrido fracturas vertebrales múltiples. Después de 24 meses, la DMO en la columna lumbar, aumentó en 2 a 3% y en 1 a 2% en el cuello femoral, en las usuarias de raloxifeno, comparadas con quienes recibían placebo. Los investigadores concluyen que, en mujeres con osteoporosis, el raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales radiológicas en cerca del 50%. El estudio MORE aún está en desarrollo y evaluará, finalmente, el efecto del raloxifeno después de 36 meses de terapia.

10. Efecto serm raloxifeno sobre la mama y el endometrio

Raloxifeno

La actividad estrógeno-antagonista del raloxifeno sobre la mama y el endometrio, representa una importante fortaleza para su aplicación clínica. En efecto, la inhibición de la actividad celular en ambos tejidos, disminuye el riesgo de cáncer del endometrio y de la masa y minimiza el sangrado vaginal, causas muy importantes para el abandono de la THS.

El efecto antagonista total del raloxifeno sobre el endometrio ha sido descrito en ratas, por Fuchs-Young y col.19 y en humanos por Delmas y col, en el estudio previamente citado.18 (Fig. 6)

En el estudio MORE, una dosis de 60 mg/día de raloxifeno, no produjo estimulación ni engrosamiento del endometrio. Igualmente, el estudio MORE mostró una disminución significativa (70%) de los casos nuevos de cáncer de mama en usuarias de raloxifeno, razón por la cual el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, está evaluando actualmente la efectividad comparativa del raloxifeno y del tamoxifeno para disminuir tal patología. Estudio STAR. (Study of Tamoxifen and Raloxifen).

Tamoxifeno

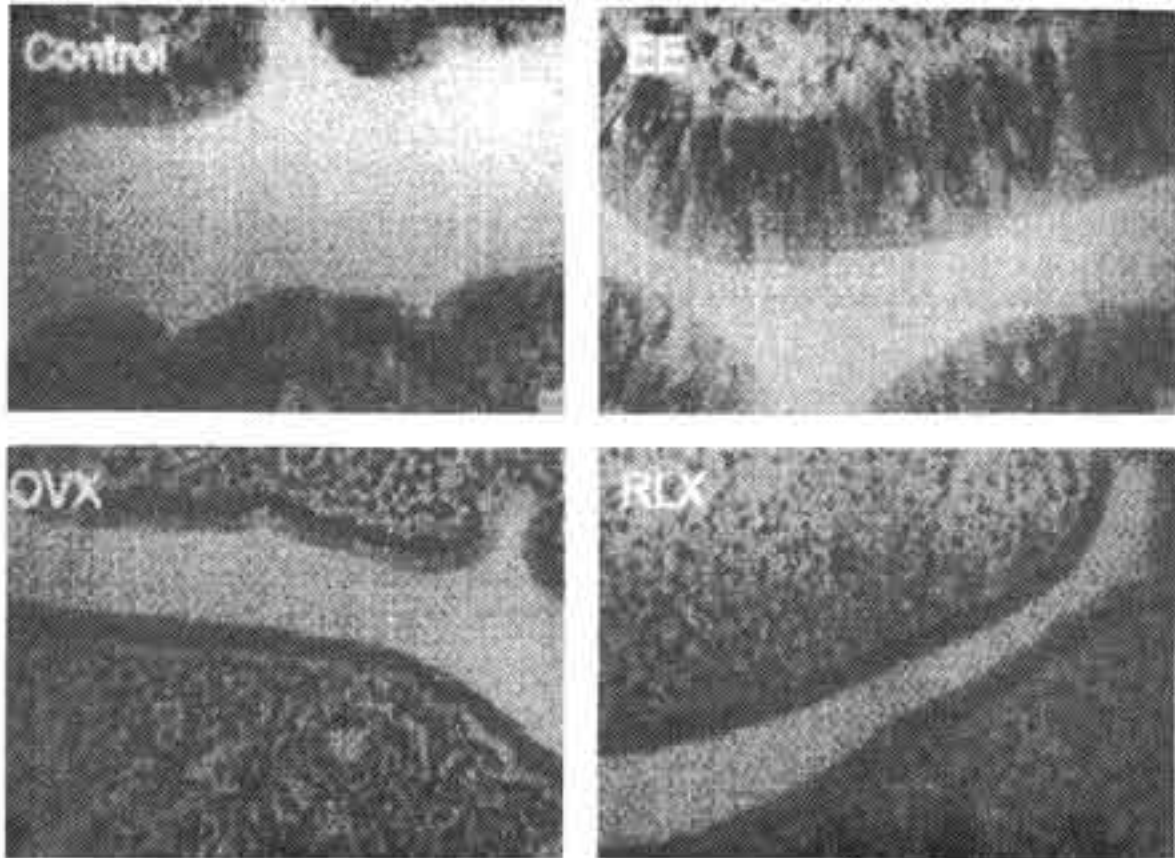
En un estudio clínico realizado en 1996, Fisher20 demostró que el tamoxifeno es eficaz para prevenir el cáncer de mama. En ese trabajo, la disminución de cáncer de mama fue, en total, del 45% y aún mayor en las usuarias de más de 60 años. El aumento de la incidencia en el grupo placebo, fue del 100%. El tamoxifeno fue eficaz sólo en mujeres portadoras de tumores RE-positivos. En contraste con estos efectos benéficos sobre la mama, el riesgo de cáncer de endometrio fue dos veces mayor.

El estímulo endometrial por tamoxifeno fue descrito en la segunda mitad de la década de los 80 en diversos trabajos. Neven y col.21, siguieron 16 pacientes durante 36 meses con histeroscopia. Sólo 8 conservaron el endometrio atrófico. Hubo una incidencia de carcinoma de 6% y 25% de formación de pólipos. Gal y col.22, encontraron 18% de hiperplasia en 38 pacientes quienes tomaron tamoxifeno durante 12 meses. Más recientemente, Schwartz y col.23, encontraron una incidencia de 30% de pólipos, 4% de carcinoma y 13% de proliferación o hiperplasia.

Actualmente se realizan ensayos clínicos para contrarres-

Figura 6. Aspecto del endometrio en ratas ovariectomizadas (OVX) bajo tratamiento con estradiol (EE) o raloxifeno (RLX), comparado con el grupo control.

Tomados de: Fuchs-Young R y cols. Acad Sci, 1995;761:355-60



tar el efecto estimulante del tamoxifeno sobre el endometrio mediante el empleo simultáneo de progestágenos.²⁴

11. Efecto serm sobre el sistema nervioso central

Estudios recientes demuestran el efecto protector cerebral de la terapia de reemplazo hormonal y la posibilidad de que los estrógenos actúen favorablemente sobre la función cognoscitiva y prevengan la enfermedad de Alzheimer, hasta en el 69% de los casos^{25- 27}.

La enfermedad de Alzheimer afecta células nerviosas en diversas regiones del cerebro: A, la corteza cerebral, involucrada en el pensamiento consciente y en el lenguaje. B, el cerebro basal anterior, en donde existen numerosas neuronas con acetilcolina, importante para la memoria y el aprendizaje. C, el hipocampo, esencial para el almacenamiento de la memoria. Los síntomas más tempranos de enfermedad de Alzheimer se encuentran en la corteza entorrinal (Rinoencéfalo).

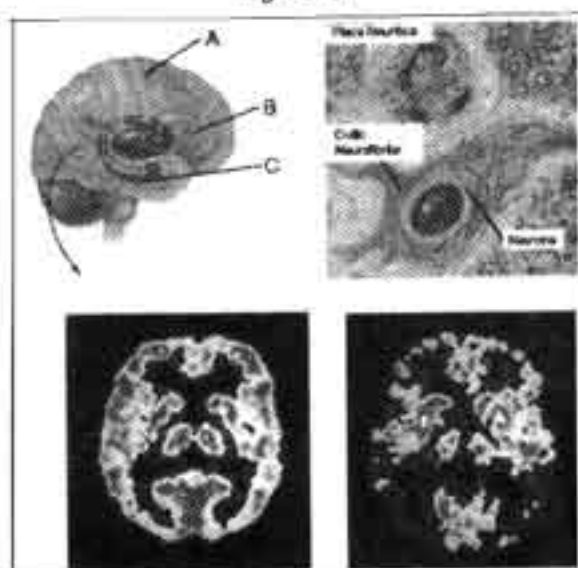
Hallazgos típicos en la enfermedad de Alzheimer incluyen placas neuríticas (fuera de las neuronas) y ovillos neurofibrila-

La tomografía de emisión de protones (PET) muestra la actividad cerebral normal (izquierda) y en la enfermedad de Alzheimer (derecha) Las zonas azules y negras son inactivas.

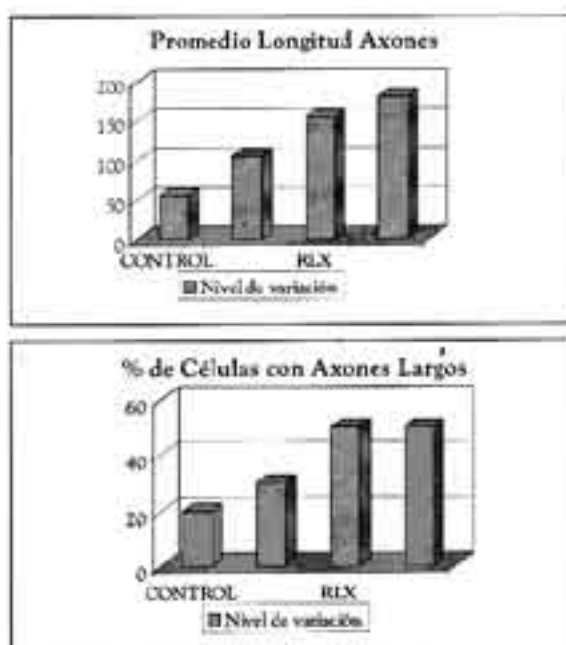
La aparición de oleadas de calor en mujeres usuarias de tres de los más conocidos SERM (tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno), sugieren una acción SERM antagonista sobre el sistema nervioso central. Como contraste, entre los efectos benéficos más citados de los estrógenos, estan el aumento en el crecimiento de las neuritas (axones)²⁸, el aumento del consumo de glucosa por el cerebro, la prevención de la formación de placas amiloideas y el efecto antioxidante sobre el tejido nervioso.

Estudios más recientes, han demostrado la capacidad de raloxifeno para promover, también, el crecimiento de las neuritas en medios de cultivo²⁹, en forma similar a como lo hacen los estrógenos. (Fig. 8 y 9). Aún quedan por demostrarse efectos similares en humanos. El mecanismo de acción de raloxifeno sobre el SNC aún no está claro, pero estos hallazgos plantean la posibilidad de emplear raloxifeno para la prevención de la enfermedad de Alzheimer y del ACV en el futuro.

Figura 7.

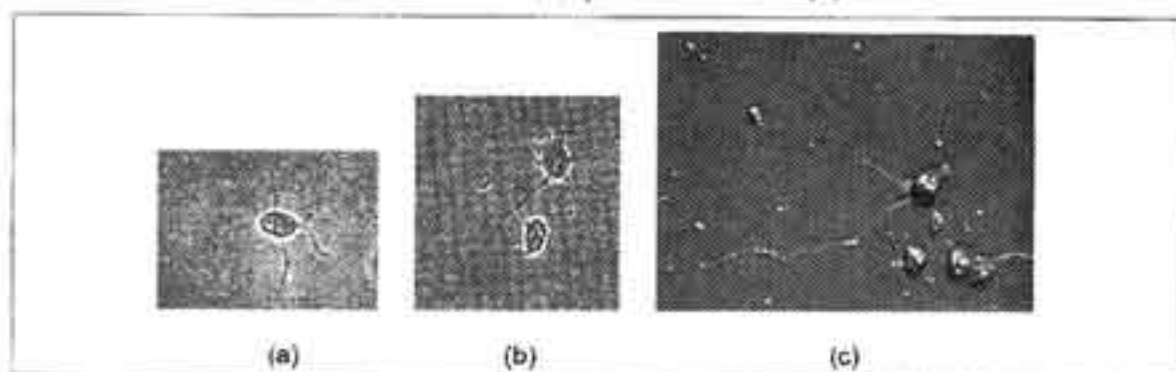


Tomado de: Cambios cerebrales en la enfermedad de Alzheimer.



Tomado de: Nilsen J y cols. Menopause, 1998;5:211-6

Figura 9. Crecimiento de axones de células PC 12 en medios de cultivo sin esteroides (a), con estradiol (b) y con raloxifeno (c).



Tomado de: Nilsen J. y cols. Menopause, 1998;5:211-6

12. Efecto SERM de los fitoestrógenos

De especial interés se consideran actualmente los fitoestrógenos, compuestos no esteroideos, derivados de plantas y con capacidad de efecto SERM.

Según Kuiper, descubridor del REb, “mientras que la potencia estrogénica de los derivados de químicos industriales, p. ej., el[3H]17b-estradiol, es muy limitada, la potencia estrogénica de los fitoestrógenos, p.ej., la genisteína, es muy significativa, especialmente para REb y pueden desencadenar muchas de las respuestas biológicas características de los estrógenos fisiológicos”30.

Otros fitoestrógenos, como el coumesterol, pueden, también, ser modificados para desarrollar efectos tipo SERM31.

- * El reciente descubrimiento del RE b ha facilitado el desarrollo de nuevos SERM.
- * El mecanismo íntimo de la actividad ligando-receptor estrogénico, es aún desconocido.
- * A diferencia de los estrógenos, los SERM se comportan como agonistas o antagonistas estrogénicos, según el tipo de célula blanco.
- * Los SERM más estudiados hasta ahora, tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno, tienen acción selectiva agonista/antagonista diferente sobre diversos tejidos.
- * Hasta ahora, el efecto estrogénico agonista de la THS sobre la mama, el sistema nervioso central, el sistema óseo, el endometrio, el sistema mucocutáneo y los lípidos séricos,

La tabla 3 resume el efecto agonista/antagonista de diversos compuestos con efecto SERM potencial, sobre diferentes tejidos.

Tejido	Blanco	THR	Raloxifeno	Tamoxifeno	Fitoestrógenos
Agon	Antag	Agon	Antag	Agon	Antag
Hueso	+	-	+	-	+
Cerebro		+	-	?	-
Mama	+	-	-	+	-
Lipoproteínas		+	-	+	-
Art. Coronarias			+	-	+/-
Endometrio		+	-	+	-
T. Genitourinario			+	-	-

Agon = agonista Antag = antagonista
* Aislados de la soya (isoflavones) Adaptada de Kuiper GG. Endocrinol 1997; 138:863-70

13. El perfil de la mujer en postmenopausia

Finalmente, es muy importante destacar la necesidad de establecer criterios claros para lograr la individualización de la terapia preventiva y supresiva de los efectos del hipoes-trogenismo en la mujer postmenopáusica, de acuerdo con su propio perfil clínico.

En un trabajo reciente, Col y col[32] encontraron que THS, el alendronato raloxifeno tienen la misma eficacia predictiva en la prevención de fracturas de cadera (RR estimado: 0.57, 0.54 y 0.58, respectivamente). A su vez, la THS puede ser hasta 10 veces más eficaz que raloxifeno para la prevención de la enfermedad coronaria, pero el raloxifeno probablemente no induce el cáncer de mama. Según los autores, las mujeres con riesgo bajo de fractura de cadera, enfermedad coronaria y cáncer de mama, no se benefician significativamente con ninguna de tales terapias.

Entre las mujeres con riesgo promedio, se prefirió la THS, a menos que se pretendiera una reducción del 66% en cáncer

de mama con raloxifeno, comparada con un aumento de 47% con THS. Mujeres con riesgo alto para enfermedad coronaria, se benefician más con THS y las mujeres con riesgo alto para cáncer de mama y/o endometrio, pero bajo para enfermedad coronaria, se benefician más con raloxifeno, pero sólo si se reduce el riesgo de cáncer de mama y de endometrio.

Las diferencias significantes en las respuestas de los principales compuestos empleados, deben tenerse en cuenta para la elección del tratamiento, con base en el riesgo individual de cada mujer para fractura de cadera, enfermedad coronaria y cáncer de mama.

14. Resumen y conclusiones

- * Los SERM constituyen un grupo de compuestos nuevos, cuya principal característica común es la de comportarse como ligandos específicos de alta afinidad por los receptores estrogénicos conocidos (REa y b).

es mayor que el de los SERM.

- * Los SERM tamoxifeno y raloxifeno, tienen marcado efecto antagonista sobre la mama.
- * A diferencia de tamoxifeno y THR el raloxifeno tiene marcado efecto antagonista sobre el endometrio.
- * Aún se requieren estudios clínicos controlados para establecer el efecto de los SERM sobre el sistema nervioso central, el tracto genitourinario y el sistema mucocutáneo, entre otros.
- * El perfil de riesgo para enfermedades como el cáncer de mama y de endometrio, la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer, debe ser definido en cada paciente, con el fin de prescribir la mejor terapia de suplencia durante la posmenopausia, según las alternativas disponibles.

Se deben seguir con interés los importantes avances en el campo de los fitoestrógenos y su efecto SERM.

Los SERM representan, actualmente, muy buena alternativa para el tratamiento de aspectos específicos del cuadro climaterio-menopausia y una muy prometedora perspectiva para su manejo en el inmediato futuro.

Referencias

1. Brett KM, Madans JH: Use of postmenopausal hormone replacement therapy: Estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 536-545
2. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 852-856
3. Love RR, Newcomb PA, Wieve DA, et al: Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1990; 822: 1327-1332.
4. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson G. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-5930
5. Mosselman S, Polman J, Dijkema R: Erb identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53
6. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al. Effects of Raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 279(18): 1445-14517
7. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC. The effect of the anti-estrogen Tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3191-3195
8. Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, et al. Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 1586-1593
9. Mannucci PM, Bettega D. Chantarangkul V, et al. Effects of Tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1806-1810
10. Davies GC, Huster WJ, Lu Y et al. Adverse Events Reported by Postmenopausal Women in Controlled Trials with Raloxifene. *Obstet Gynecol*; 1999; 93: 558-65
11. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208
12. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in a post-menopausal woman. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037
13. Draper MW, et al: A controlled trial of Raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women, *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835-842
14. Cole MP, Jones CT, Todd ID: A new anti-estrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971; 25: 270-275
15. Kristensen B, Ejkersen B, Dalgaard P et al: Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients; a randomized study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 992
16. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC et al: The effect of the antiestrogen Tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99: 636-641
17. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al: Effect of Tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14: 78-84
18. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of Raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol

- concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647 Dec 4
19. Fuchs. Young R, Glasebrook AL, Draper MW et al. Raloxifene is a tissue-selective agonist/antagonist that functions through the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 355-60
 20. Fisher B, Dignam J, Bryant J et al. Five versus more than five years of Tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen-receptor positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-1542
 21. Neven P, Muylder X, Van Belle Y et al. Hysteroscopy Follow-up during Tamoxifen treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35: 235-8
 22. Gal D, Kopel S, Bashevkin M et al. Oncogenic potential of Tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer-preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 120-3
 23. Schwartz LB, Snyder J, Goldstein SR et al. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 1-6
 24. Cohen I, Altaras MM, Beyth Y et al. Estrogen and progesterone receptors in the endometrium of postmenopausal breast cancer patients treated with Tamoxifen and progestins. *Gynecol Oncol* 1997 April; 65(1): 83-8
 25. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 17-22
 26. Paganini-Hill A, Henderson WW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's Disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256-61
 27. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's Disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32
 28. Díaz H, Lorenzo A, Carrer HF et al. Time lapse study of neurite growth in hypothalamic dissociated neurons in culture: sex differences and estrogen effects. *J Neurosci Res* 1992; 33: 266-81
 29. Nilsen J, More G, Naftolin F. Raloxifene induces neurite outgrowth in estrogen receptor positive PC cells. *Menopause* 1998; 5: 211-16
 30. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlson B et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinol* 1998, Oct, 139; 10: 4252-63
 31. Grese TA, Cole HW, Magee DE et al. Conversion of the phytoestrogen into a Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) by attachment of an amine-containing side chain. *Bioorg Med Chem Lett* 1996; 6: 2683-6
 32. Col, NF, Pauker SG, Goldberg RJ et al. Individualizing therapy to prevent long term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1999, Jul 12; 159(13): 1458-66