

Eilen[®]

Raloxifeno



MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

MONOGRAFÍA DE PRODUCTO

Los síntomas vasomotores, la atrofia vaginal y la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) que se observan con la menopausia ocurren por la disminución de los niveles de estrógenos. Para ello se indica la terapia hormonal, aunque su empleo mal indicado conlleva un riesgo de cáncer de mama o endometrial, tromboembolismo o sangrado vaginal. En el tratamiento de la osteoporosis se emplean moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), agonistas parciales del receptor de estrógenos que preservan la DMO y actúan como antagonistas del receptor de estrógenos en el tejido mamario; por esta razón también se indican en la prevención del cáncer de mama en mujeres.¹

El desarrollo de tamoxifeno, hace más de 40 años, representó la primera generación de medicamentos para el tratamiento del cáncer de mama con receptor estrogénico positivo (ER+). Debido a su actividad agonista en hueso,

tamoxifeno también se emplea para preservar la DMO en mujeres postmenopáusicas, razón por la que también se consideró para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, su empleo se limita porque aumenta el riesgo de cáncer endometrial debido a que su actividad agonista en el endometrio se asocia con hiperplasia y pólipos en este tejido.¹

Un medicamento de segunda generación aprobado para el tratamiento de la osteoporosis es **Raloxifeno**, antagonista del receptor de estrógenos que, a diferencia de tamoxifeno, tiene actividad tipo antiestrogénica en el útero.¹

Las siguientes páginas ofrecen una revisión de la literatura que sustenta los beneficios de emplear **Raloxifeno** para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, así como para la disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo.



ifa
CELTICS
un equipo por la vida

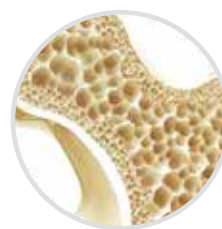
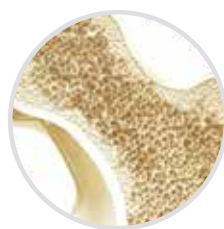
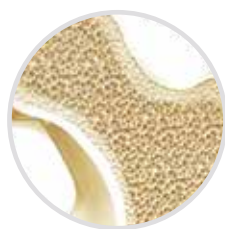
Salud Femenina



MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Osteoporosis

La osteoporosis es un problema de salud pública porque se asocia con fracturas vertebrales, radiales y de cadera las cuales son causa de morbilidad y mortalidad en las personas de edad avanzada. Estas fracturas, además de representar una gran carga económica, impactan considerablemente en la calidad de vida debido a sus consecuencias de largo plazo como dolor crónico, deformidad, depresión, discapacidad y muerte. Si bien la fractura de cadera consume grandes gastos en los sistemas de salud, las fracturas vertebrales se asocian con una morbilidad significativa debido a que en muchos casos no se diagnostican ni se tratan. De hecho, se estima que una mujer de 50 años de edad tiene un riesgo de 16% de presentar una fractura vertebral a lo largo de su vida y, de las mujeres que la presentan, de un 50% a 80% no recibe tratamiento.²



Organización Mundial de la Salud

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el diagnóstico de osteoporosis se establece cuando la DMO está 2.5 desviaciones estándar por debajo de la media de las mujeres jóvenes; esto se conoce también como una *T-score* de -2.5, ya que una *T-score* de 0 es el equivalente a la media de la población de mujeres jóvenes. Se estima que 50% de las mujeres > 50 años de edad en el Reino Unido, y 44 millones de mujeres en EEUU están en riesgo de presentar una fractura osteoporótica, principalmente de cadera, muñeca o vertebral.³

El estudio NORA (National Osteoporosis Risk Assessment) incluyó más de 200,000 mujeres postmenopáusicas de EEUU a quienes se les midió la DMO. En general, comparadas con las mujeres con DMO normal, aquellas con osteopenia u osteoporosis mostraron una tasa de fracturas 1.8 y 4 veces más alta, respectivamente. En este estudio

también se encontró que, al igual que lo reportado en la literatura, la asociación entre DMO baja y fracturas es más fuerte en los sitios que generalmente se consideran de mayor riesgo en la osteoporosis, es decir, muñeca, antebrazo, costilla, columna y cadera.⁴

En México, las mujeres > 50 años de edad muestran una prevalencia de osteoporosis en columna lumbar de 17% y en cadera de 16%, y se ha estimado que las mujeres en nuestro país tienen un riesgo de fractura de cadera de 8.5% a lo largo de la vida.⁵

> 50 años

17%



16%



ifa
CELTICS
un equipo por la vida

Salud Femenina



MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!



Cáncer de mama

El cáncer de mama es la malignidad más común y la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo. La tasa de supervivencia de cáncer de mama a 5 años varía ampliamente a nivel mundial, ya que se ha reportado de 80% en países de ingresos altos y de 40% en países de ingresos bajos.⁶

En EEUU, la probabilidad de que una mujer desarrolle cáncer de mama durante su vida es de 12.38%, es decir, una de cada ocho mujeres padecerá la enfermedad. En este país se observó una disminución en la mortalidad por cáncer de mama entre 1975 y el año 2000, atribuyéndose a las estrategias de detección y tratamiento. De hecho, la Organización Mundial de la Salud señala que la detección oportuna de cáncer de mama es la piedra angular para mejorar tanto los resultados clínicos como la supervivencia en estas pacientes.⁶

La edad de la paciente, etapa y grado histológico son factores determinantes para el tratamiento del cáncer de mama. La etapa depende de si la invasión de células malignas se limita a los tejidos mamarios o estas se diseminan una vez que han traspasado la membrana basal (metástasis). En términos generales, el cáncer de mama se clasifica en carcinoma in situ y carcinoma invasor (infiltrante). El primero a su vez se clasifica en ductal (carcinoma ductal in situ) o lobular (carcinoma lobular in situ).⁷

Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de cáncer de mama se relacionan con las características reproductivas y menstruales de la mujer, es decir, factores hormonales como la edad a la menarca, nuliparidad, añosa al momento del primer hijo nacido vivo y no haber dado lactancia materna.⁸

La menopausia se caracteriza por una disminución de los niveles de hormonas sexuales femeninas, estrógeno y progesterona, aunque también se observa un aumento de los niveles de gonadotrofinas. Debido a que los factores hormonales influyen en el desarrollo del cáncer de mama y en el inicio de la menopausia, las mujeres premenopáusicas pueden no tener los mismos factores de riesgo hormonales que las mujeres

postmenopáusicas. Se ha reportado que la menarca temprana aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, la nuliparidad aumenta el riesgo en mujeres postmenopáusicas y el nacimiento de un hijo vivo en una mujer añosa aumenta el riesgo en la pre y postmenopausia.⁸

En México, el carcinoma mamario es la neoplasia maligna invasora más común y también representa la principal causa de muerte por cáncer en la mujer, pues constituye 20-25% de todos los casos de cáncer y es causa de 15-20% de la mortalidad por cáncer en la mujer. El cáncer de mama alcanza su punto máximo de presentación en el grupo etario de 60-64 años, en el cual la tasa es de 68.05 por 100,000.⁹





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Los estrógenos y desarrollo de **Raloxifeno**

La osteoporosis es el resultado del desequilibrio entre resorción y formación óseas, de tal forma que la actividad de los osteoclastos es considerablemente mayor que la de los osteoblastos. En condiciones fisiológicas, durante la edad adulta temprana se alcanza la masa ósea máxima y luego disminuye a medida que envejece una persona. En las mujeres, este proceso se acelera en la menopausia, ya que la pérdida de estrógenos aumenta la actividad de los osteoclastos. En efecto, los estrógenos actúan por diferentes mecanismos para mantener la formación ósea cortical brindando un soporte a los osteoblastos y previniendo la resorción ósea por supresión de la formación y estimulación de la apoptosis de los osteoclastos.³

Sin embargo, los estrógenos muestran efectos adversos proliferativos en tejido mamario y endometrial. Para superar esta limitante causada por el uso clínico de las terapias de reemplazo hormonal, se desarrolló **Raloxifeno**, un SERM de segunda generación que ha demostrado sus efectos tipo estrogénicos en el sistema óseo y cardiovascular. Estudios preclínicos demostraron que **Raloxifeno** mejora la función endotelial luego de una ovariectomía, disminuye la disfunción endotelial inducida por hipertensión al reducir la producción de especies reactivas de oxígeno y aumenta la vasodilatación directa dependiente de óxido nítrico.¹⁰

Las enfermedades relacionadas con la deficiencia de estrógenos durante la postmenopausia requieren un abordaje terapéutico farmacológico efectivo, por ejemplo, con SERM. Los SERM, al unirse a los receptores estrogénicos (ER) α y β . pueden tener un efecto agonista o antagonista, dependiendo de su estructura química y del órgano sobre el cual actúan.

Los ER α y ER β se localizan en cerebro, útero, hueso, mama, ovario e hígado en diferentes proporciones⁶



Cerebro



Útero



Hueso



Mama



Ovario



Hígado

Raloxifeno es un modulador selectivo de receptores estrogénicos que bloquea la acción uterotrópica en respuesta a los estrógenos y presenta una mayor afinidad por los receptores estrogénicos en útero y mama que los estrógenos.¹²





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Mecanismos de acción de **Raloxifeno**

Si bien el mecanismo de acción de Raloxifeno aún no se esclarece por completo, estudios preclínicos y clínicos han demostrado que actúa en diferentes procesos metabólicos. Al unirse al receptor estrogénico, **Raloxifeno** produce efectos similares a los del estrógeno en hueso, es decir, disminuye la resorción y aumenta la DMO en mujeres postmenopáusicas. El mantenimiento de la masa

ósea ocurre, en parte, por medio de la regulación de genes que codifican al factor de crecimiento transformante- β 3 (TGF- β 33), una proteína de matriz que muestra propiedades antiosteoclásticas. **Raloxifeno** inhibe la capacidad proliferativa de los pre-osteoclastos debido a su efecto agonista estrogénico cuando se une al ER.¹²



Raloxifeno también suprime la actividad de la interleuquina-6 resortiva y previene la activación transcripcional de genes que modulan la respuesta estrogénica en algunos tejidos del aparato reproductor. Otro mecanismo descrito consiste en el antagonismo de los efectos estrogénicos en el tejido mamario y uterino.¹²

El efecto de los estrógenos en el tejido óseo ocurre por dos mecanismos, uno mediado directamente por los receptores estrogénicos presentes en la célula ósea y el otro involucrado en el intercambio metabólico del calcio en intestino, riñón y paratiroides. La deficiencia de estrógenos inhibe la maduración de osteoblastos y osteocitos, y acelera la apoptosis de osteoblastos. Si bien la TRH logró grandes beneficios para las pacientes con osteoporosis, los efectos colaterales en mama y cardiovasculares fueron motivo de preocupación y búsqueda de mejores estrategias terapéuticas.¹³

Los estrógenos muestran actividad agonista pura y los antiestrógenos actividad antagonista pura o selectiva. **Raloxifeno** se caracteriza por presentar actividad agonista o antagonista selectiva en distintos órganos estrogénicos blanco, por ejemplo, es agonista estrogénico en hueso y en el metabolismo lipídico, y antagonista estrogénico en mama y endometrio.¹³

El descubrimiento de una vía regulatoria de la osteoclastogénesis y resorción ósea osteoclástica, el sistema OPG/RANK/RANKL, mejoró el conocimiento de la osteoporosis y su tratamiento. OPG (osteoprotegerina) es una proteína expresada en los osteoblastos que al unirse al ligando de RANK (activador del receptor del factor nuclear KB) bloquea la diferenciación y regula la apoptosis de osteoclastos. La unión de RANK a su ligando (RANKL) inicia una vía de señalización intracelular en la que OPG atrae al RANKL para bloquear la diferenciación de osteoclastos y modular la apoptosis. La OPG es una proteína contrarreguladora de resorción ósea mediada por osteoclastos, y cuando RANKL supera a OPG, la tasa de resorción ósea es mayor y conduce al desarrollo de osteoporosis.

De acuerdo con esta vía, el efecto antiresortivo de **Raloxifeno** en la osteoporosis está mediado, en parte, por su capacidad para estimular la síntesis de OPG en osteoblastos.¹³





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Eficacia de Raloxifeno en la prevención de fracturas

Un subanálisis del estudio *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE)* investigó el efecto de **Raloxifeno** en el riesgo de fracturas vertebrales y en la DMO en 6,828 mujeres con al menos 2 años en etapa postmenopáusica y osteoporosis. Estas pacientes se dividieron en dos grupos y se asignaron aleatoriamente a recibir placebo o Raloxifeno (60 mg o 120 mg) durante 36 meses; las del grupo 1 eran pacientes con DMO del cuello femoral o columna lumbar por debajo de 2.5; las del grupo 2 presentaban DMO baja y una o más fracturas vertebrales moderadas o graves, o dos o más fracturas vertebrales leves, o al menos dos fracturas moderadas independientemente de su DMO. Las pacientes se sometieron a radiografía vertebral al inicio y a los 24 y 36 meses, y la densitometría de columna y cuello femoral se realizó anualmente. Durante el periodo de estudio, 7.4% de las pacientes presentó al menos una fractura vertebral, siendo más frecuente en quienes recibieron placebo. En la **Figura 1** se observa que el tratamiento con **Raloxifeno** disminuyó la incidencia de fracturas vertebrales de primera vez (es decir, en mujeres sin fractura previa) y de nuevas fracturas vertebrales (es decir, en mujeres con antecedente de fractura al inicio del estudio).¹⁴

Fracturas vertebrales

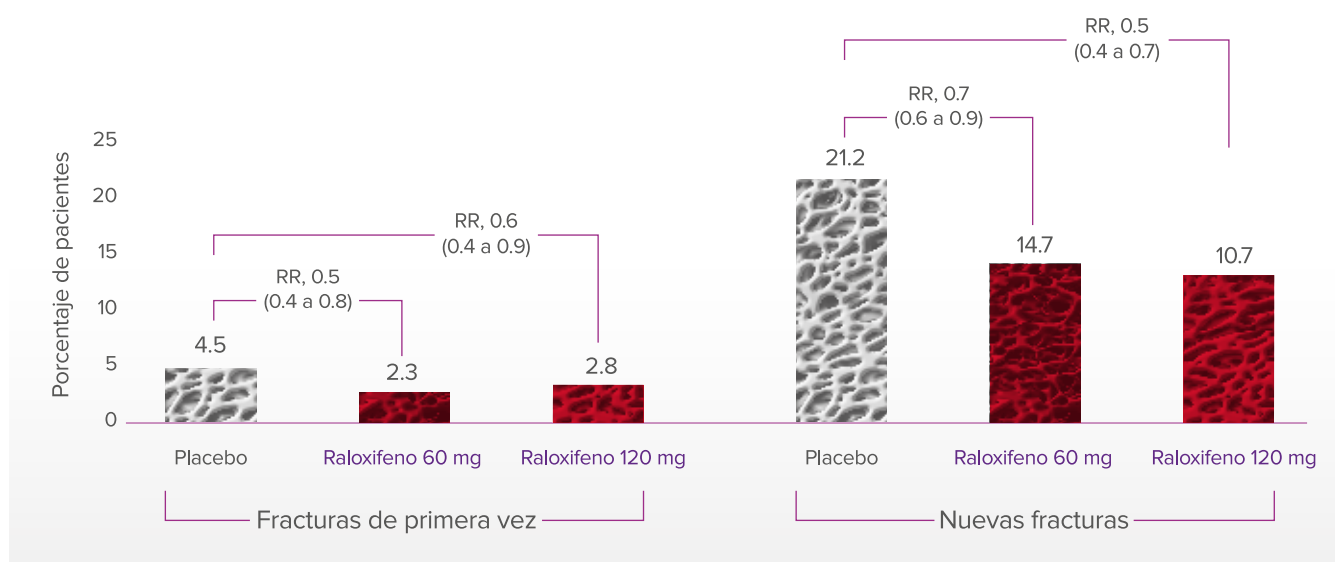


Figura 1. Reducción del riesgo de fracturas vertebrales en pacientes que recibieron **Raloxifeno** comparado con placebo.¹⁴ Adaptado de Ettinger *et al.*, 1999.





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

También se encontró que la frecuencia de fracturas no vertebrales disminuyó en las mujeres con y sin fracturas previas al estudio, aunque para este análisis se agruparon los datos de los dos grupos que recibieron **Raloxifeno**. Así, no se observó diferencia significativa entre placebo y Raloxifeno en cuanto al riesgo de fracturas no vertebrales (Fig. 2).¹⁴

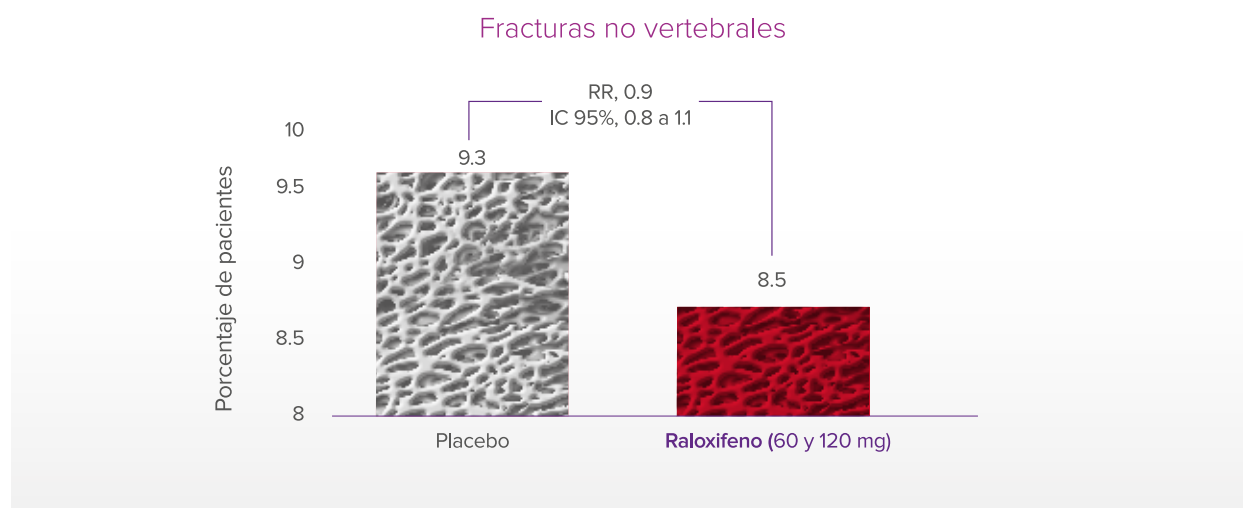


Figura 2. Reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en pacientes que recibieron **Raloxifeno** o placebo.¹⁴ Adaptado de Ettinger et al., 1999.

Al evaluar el efecto de **Raloxifeno**, ambas dosis aumentaron significativamente la DMO tanto del cuello femoral como de la columna vertebral: La DMO del cuello femoral aumentó 2.1% con **Raloxifeno** 60 mg y 2.4% con **Raloxifeno** 120 mg, mientras que la DMO de columna aumentó 2.6% y 2.7% con las dosis de 60 y 120 mg, respectivamente.¹⁴

Los resultados de este análisis indican que el tratamiento con **Raloxifeno** durante 3 años disminuyó 30 a 50% el riesgo de fracturas vertebrales, independientemente de que las pacientes tuvieran el antecedente de una fractura de este tipo. No obstante hasta 60 mg, un hallazgo interesante es que la reducción del riesgo en mujeres con fractura previa fue mayor en las que se asignaron al grupo con **Raloxifeno** 120 mg que en las del grupo con 60 mg.¹⁴





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

La consecuencia más grave de la osteoporosis son las fracturas debido a que la disminución de la DMO y el deterioro de la arquitectura ósea debilitan al tejido óseo. Entre las fracturas por osteoporosis, las vertebrales son de gran importancia por tres razones:

- a) conllevan el riesgo de fracturas subsecuentes,
- b) aumentan el riesgo de fracturas no vertebrales y
- e) tienen un impacto considerable en el dolor, calidad de vida y mortalidad.¹⁵

Una revisión sistemática de estudios clínicos aleatorizados y estudios observacionales evaluó el efecto de **Raloxifeno** en la prevención y disminución del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres japonesas con osteoporosis u osteopenia. Esta población es apropiada para tal propósito debido a que las mujeres de este país tienen una mayor incidencia de fracturas vertebrales que las caucásicas.¹⁶

De acuerdo con los resultados de los 9 estudios que evaluaron la columna lumbar, el tratamiento con **Raloxifeno** 60 mg durante 52 semanas aumentó significativamente la DMO. Los estudios controlados aleatorizados reportaron el cambio porcentual

promedio en la DMO, y los estudios observacionales reportaron el cambio promedio de la DMO expresada en gramos por cm² al final del tratamiento (Tabla 1).¹⁶

Tabla 1. Efecto del tratamiento antirresortivo en la densidad mineral ósea de la columna lumbar.¹⁶

Estudios clínicos aleatorizados

	Tratamiento	% promedio de cambio
Estudio 1	Raloxifeno	+2.9*
Estudio 2	Raloxifeno Alendronato	+2.4** +8.0**
Estudio 3	Raloxifeno Raloxifeno + Alfacalcidol	+6.3** +4.9**
Estudio 4	Raloxifeno Alfacalcidol Raloxifeno + Alfacalcidol	+3.0*** +0.7 +4.6***
Estudio 5	Raloxifeno Alfacalcidol Raloxifeno + Alfacalcidol	+2.9** -0.3 +4.1*





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Estudios observacionales

	Tratamiento	Antes	Después
Estudio 1	Raloxifeno	0.67	0.72**
Estudio 2	Raloxifeno	0.67	0.70**
Estudio 3	Raloxifeno	0.67	0.70**
Estudio 4	Raloxifeno	+2.9*	

* $p < 0.001$ frente al valor basal; ** $p < 0.01$ frente al valor basal; *** $p < 0.05$ frente al valor basal.

Los autores concluyeron que **Raloxifeno** es un tratamiento efectivo en el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas porque aumenta la DMO de la columna lumbar y disminuye la incidencia de fracturas subsecuentes.¹⁶

Raloxifeno disminuye la mortalidad por fractura vertebral



Con el envejecimiento aumenta el riesgo de fracturas vertebrales, estimándose que el riesgo de fracturas sintomáticas llega a ser de 18% en mujeres y 11% en hombres.

El panorama se complica cuando estas fracturas son dolorosas y clínicamente evidentes, pues la mortalidad aumenta más de un 15%. De acuerdo con los resultados de eficacia de Raloxifeno en la

disminución del riesgo de fracturas, surgió la hipótesis de que el tratamiento de la osteoporosis disminuye el riesgo de muerte, lo cual sería de gran trascendencia clínica.¹⁷

Con base en lo anterior se realizó un estudio retrospectivo para evaluar si el tratamiento con Raloxifeno influye en las tasas de mortalidad en mujeres postmenopáusicas con vertebroplastia por fractura vertebral. Se revisaron los expedientes de 51 pacientes que recibieron Raloxifeno 60 mg/día después del procedimiento quirúrgico y de 98 que no recibieron tratamiento para la osteoporosis.¹⁷





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Las pacientes seleccionadas tenían fractura vertebral grado 3, densitometría con T-score < -2.5, edad promedio de 74.2 años en el grupo con **Raloxifeno** y de 72.5 años en el grupo sin tratamiento. Después de un seguimiento promedio de 7.08 años 62 pacientes habían muerto, siendo mayor la supervivencia en el grupo con **Raloxifeno** ($p = 0.001$ después de ajuste). La causa más frecuente de mortalidad fue sepsis, aunque fue significativamente más baja en las pacientes del grupo con **Raloxifeno** ($p < 0.001$).¹⁷

Un factor que contribuye con la ocurrencia de fracturas subsecuentes y mayor mortalidad es que algunas pacientes no reciben tratamiento después de la vertebroplastia. Los autores demostraron que **Raloxifeno** disminuye la tasa de mortalidad en mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales por osteoporosis, manteniendo esta ventaja incluso cuando la mortalidad se ajustó para comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, pulmonar, hepática y neurológica.¹⁷

Raloxifeno disminuye los niveles de marcadores de recambio óseo

Algunos estudios han reportado que la administración de **Raloxifeno** durante 3 años a mujeres postmenopáusicas saludables disminuye el recambio óseo y lo mantiene en valores premenopáusicos. Para evaluar este efecto durante un periodo más prolongado, se realizaron dos estudios clínicos simultáneamente, de 5 años de duración cada uno, y con diseño similar en mujeres que recibieron distintas dosis de **Raloxifeno** o placebo. Participaron mujeres postmenopáusicas saludables de 45-60 años de edad que habían presentado su último periodo menstrual 2-8 años antes de inscribirse en el estudio; independientemente del grupo de tratamiento al que se asignaron, todas las pacientes recibieron calcio suplementario 400-600 mg/día.¹⁸ Después de 36 meses, ambos grupos de pacientes presentaron disminución significativa de los marcadores de recambio óseo con relación a los valores iniciales; no obstante, hubo una diferencia significativa entre los grupos, favoreciendo considerablemente a las pacientes que recibieron **Raloxifeno** (Fig. 3).¹⁸

Disminución de marcadores bioquímicos

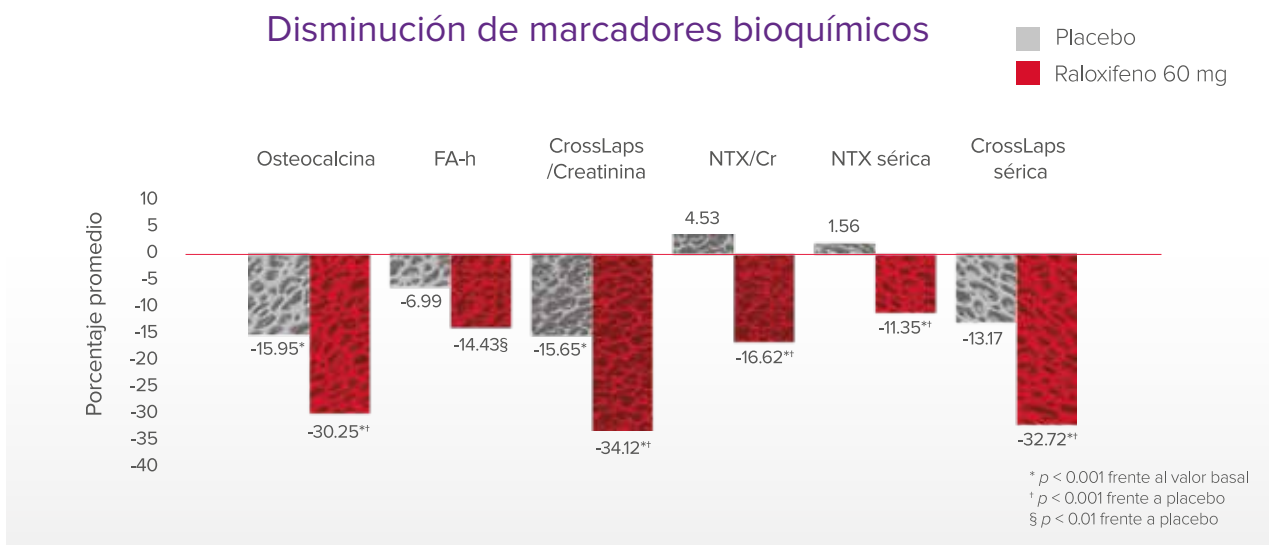


Figura 3. Cambio en los marcadores de recambio óseo después de 36 meses. FA-h, fosfatasa alcalina de hueso. Cross/Lapas, telopéptido C del fragmento del colágeno tipo 1; NTX/Cr, Telopéptido N del fragmento del colágeno tipo 1 corregido para creatinina; NTX, telopéptido N del fragmento del colágeno tipo 1.18 Adaptado de Johnston et al., 2000.



ifa
CELTICS
un equipo por la vida

Salud Femenina



MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Los autores demostraron que, en mujeres postmenopáusicas saludables relativamente jóvenes, **Raloxifeno** produce un efecto antirresortivo continuo y eficaz determinado por una disminución significativa de los marcadores de recambio óseo. Por tal razón, cabe considerar la implementación de un abordaje con **Raloxifeno**, actividad física y asesoría nutricional para la prevención a largo plazo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo de esta enfermedad.¹⁸

Endometriosis

La endometriosis afecta a 2-5% de las mujeres en edad reproductiva. Es común la recurrencia después de recibir tratamiento médico o quirúrgico, por lo que suele practicarse histerectomía y ooforectomía bilateral como tratamiento definitivo. El empleo de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) induce hipoestrogenismo y amenorrea a través de un mecanismo supresor de la secreción de gonadotropina. Si bien este tratamiento es eficaz en el alivio sintomático de la endometriosis, una de las consecuencias del hipoestrogenismo es la disminución rápida de la DMO. Por lo tanto, el tratamiento con análogos de GnRh se administra durante seis meses con la finalidad de evitar el aumento del riesgo de osteoporosis.¹⁹

Existe la necesidad de prevenir la pérdida ósea durante el tratamiento a largo plazo con agonistas GnRh: sin embargo, se dispone de poca información

acerca del uso de Raloxifeno en pacientes que reciben agonistas de GnRh. En un estudio participaron 22 pacientes con endometriosis que recibieron tratamiento durante 12 ciclos con acetato de leuprolide 3.75 mg cada 4 semanas y Raloxifeno 60 mg/día. Al final del estudio la DMO de la columna lumbar y trocánterea mejoró respecto a los valores iniciales, aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística.¹⁹

El estudio concluyó que la combinación agonista GnRh/**Raloxifeno** previene eficazmente la pérdida ósea asociada con el tratamiento a largo plazo para la endometriosis. Además de estos resultados, Raloxifeno ha demostrado que no induce proliferación endometrial, por lo que puede emplearse como tratamiento coadyuvante a los análogos GnRh en pacientes con endometriosis.¹⁹

Densidad y cáncer mamarios

En la población mexicana la menopausia ocurre, en promedio, a los 49 años de edad, aunque padecimientos asociados como osteoporosis, enfermedad cardiovascular aterosclerosa, atrofia genitourinaria y trastornos neurológicos son más frecuentes durante la postmenopausia, por lo que la calidad de vida disminuye y la morbimortalidad general aumenta.²⁰

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) representa la primera línea de tratamiento de síntomas vasomotores y genitourinarios y también para la prevención de osteoporosis. Sin embargo, durante su empleo es necesario vigilar los cambios en la densidad mamaria, ya que se ha reportado que aumenta hasta 40% en pacientes que reciben TRH combinada continua. Por el contrario, mediante el empleo de mamografía cuantitativa digitalizada se ha demostrado que **Raloxifeno** no aumenta la densidad mamaria en mujeres postmenopáusicas con DMO baja, y más aún, que el riesgo de cáncer invasor de mama disminuye 76% durante tres años de uso continuo de **Raloxifeno**.²⁰





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Un ensayo clínico, aleatorizado, controlado, doble ciego comparó el efecto de Raloxifeno 60 mg frente al de TRH en parche (estradiol 10 mg y acetato de noristerona 30 mg) durante 6 meses en la densidad mamaria de 57 mujeres mexicanas postmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia. A estas pacientes se les realizó un estudio de mamografía antes de iniciar el tratamiento y al finalizarlo. El tratamiento con **Raloxifeno** no aumentó de manera significativa la densidad mamaria e, incluso, en algunas pacientes produjo el efecto contrario, es decir, la disminuyó (Fig. 4).²⁰

Cambios en la densidad mamaria a los 6 meses de tratamiento

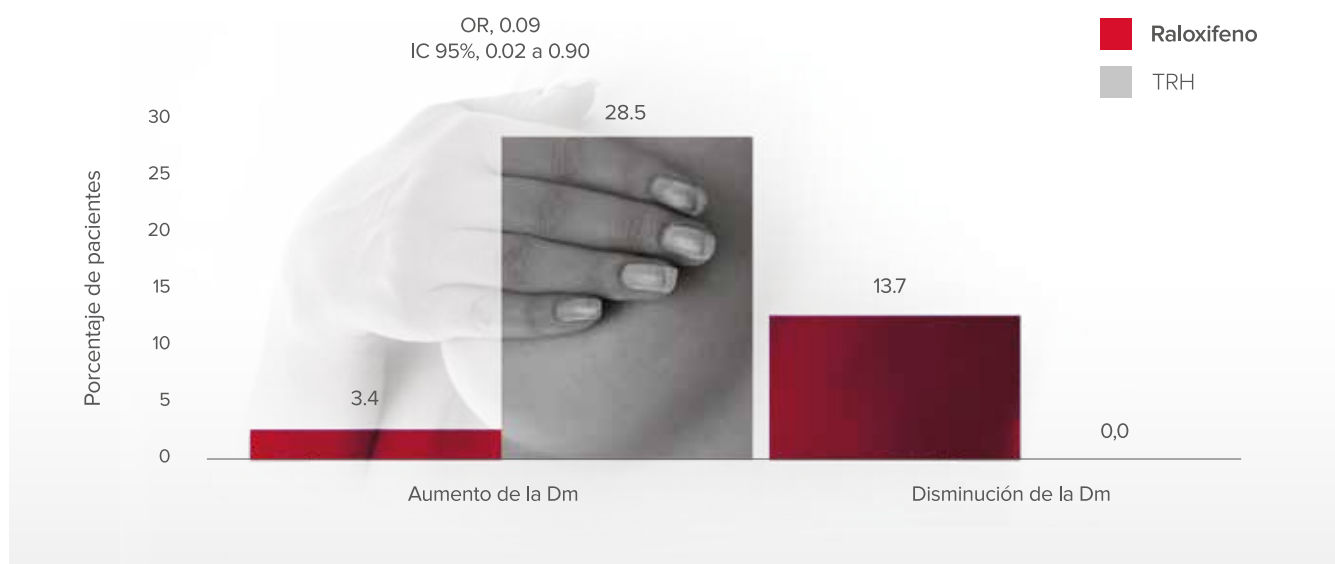


Figura 4. Efectos de Raloxifeno y terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la densidad mamaria (Dm).²⁰ Adaptado de Linares-Segovia y cols., 2008.

Los autores señalaron que en el grupo de pacientes que recibieron **Raloxifeno** la reducción absoluta del riesgo de aumento de la densidad mamaria fue de 25.2% y la reducción relativa de 87.9%. De acuerdo con los resultados, la TRH se asocia con un riesgo ocho veces mayor de aumentar la densidad mamaria comparada con **Raloxifeno**. Este hallazgo es

comparable al de un análisis de estudios clínicos controlados que incluyó a 12,000 mujeres postmenopáusicas sin antecedentes de cáncer de mama, en el cual el empleo de **Raloxifeno** durante una media de 28 meses disminuyó 58% el riesgo de cáncer de mama comparado con placebo.²⁰

Este perfil de eficacia de **Raloxifeno** en la prevención de cáncer de mama se demostró en el estudio MORE en el cual, después de una mediana de 40 meses de seguimiento, sólo 56 mujeres desarrollaron cáncer de mama, de las cuales 40 casos fueron de cáncer invasor (13 en las 5,129 pacientes que recibieron **Raloxifeno** y 27 en las 2,576 pacientes que recibieron placebo, RR 0.24).²¹

De las pacientes con cáncer invasor, sólo se pudo identificar el estado del receptor en 35 de ellas, encontrándose que 24 eran ER+ y 11 ER-. En estas pacientes, **Raloxifeno** disminuyó 76% el riesgo relativo de cáncer invasor global, 90% de cáncer ER+ y 12% el de ER- (Fig. 5).²¹





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Estado del receptor estrogénico

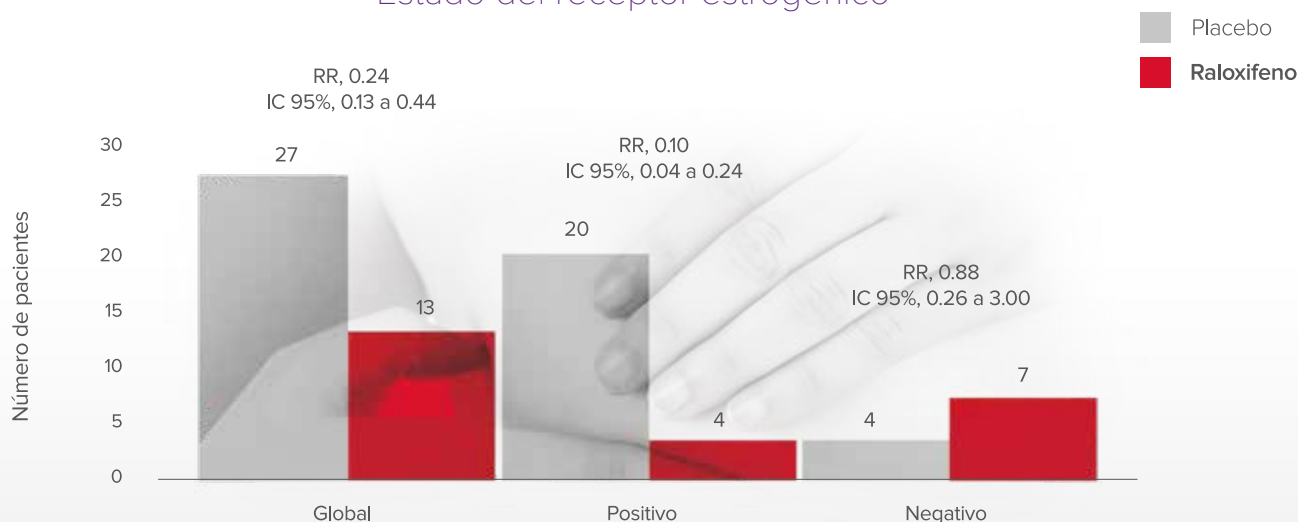


Figura 5. Riesgo relativo (RR) de cáncer de mama invasor global, receptor estrogénico positivo y receptor estrogénico negativo con **Raloxifeno** o placebo.²¹ Adaptado de Cummings *et al.*, 1999.

El cáncer de mama tarda años en alcanzar el tamaño suficiente para ser detectado clínica o radiográficamente, razón por la cual quizá las pacientes que desarrollaron cáncer ya tuvieran la enfermedad antes de comenzar el estudio MORE. Es por ello que los autores consideraron que la reducción del riesgo de cáncer de mama alcanzada en 40 meses de tratamiento en realidad significa que **Raloxifeno** indujo un efecto de supresión o regresión del cáncer subclínico.²¹

Durante más de 40 años, tamoxifeno ha sido el referente en el tratamiento del cáncer de mama temprano y avanzado, y ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de mama invasor y no invasor. Por otro lado, Raloxifeno disminuyó 66% el riesgo de cáncer invasor de mama y 76% el riesgo de cáncer invasor receptor estrogénico positivo en las mujeres que participaron en el estudio MORE y en su extensión, el estudio CORE. Con estos antecedentes, el estudio STAR (*Study of Tamoxifen and Raloxifen*) comparó la eficacia de ambos medicamentos en la reducción del riesgo de cáncer de mama invasor.²²

Después de un periodo de tratamiento máximo de cinco años, la tasa de cáncer invasor de mama fue de 4.30 por 1,000 en las mujeres que recibieron tamoxifeno 20 mg/día y de 4.41 por 1,000 en las mujeres que recibieron Raloxifeno 60 mg/día (RR, 1.02; IC 95%, 0.82-1.28; $p = 0.96$). La tasa de cáncer no invasor fue de 1.51 por 1,000 en las mujeres que recibieron tamoxifeno y de 2.11 por 1,000 en las que recibieron Raloxifeno (RR, 1.40; IC 95%, 0.98-2.00). Estos resultados confirmaron la eficacia de Raloxifeno en la reducción del riesgo de cáncer invasor de mama.²²





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

También se ha evaluado el efecto de Raloxifeno en mujeres con enfermedad coronaria o riesgo de padecerla. En efecto, uno de los objetivos del estudio RUTH (**Raloxifene Use far The Heart**) fue determinar si Raloxifeno 60 mg/día, comparado con placebo, disminuye el riesgo de cáncer invasor de mama en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida o en riesgo. Después de una mediana de seguimiento de 5.56 años y una mediana de exposición de 5.05 años, **Raloxifeno** redujo 44% la incidencia de cáncer invasor de mama (HR, 0.56; C 95%, 0.38-0.86)

principalmente debido a la disminución del cáncer con receptor estrogénico positivo. La reducción absoluta de cáncer invasor de mama fue de 1.2 casos por 1,000 mujeres y la de cáncer invasor con receptor estrogénico positivo fue de 1.2 casos por 1,000 mujeres.²³

La relevancia del estudio RUTH consiste en que el tratamiento con **Raloxifeno** durante 5 años aproximadamente no aumentó el riesgo de enfermedad coronaria pero sí redujo el riesgo de cáncer invasor de mama en mujeres postmenopáusicas.²³

Calidad de vida en pacientes que reciben **Raloxifeno**

El envejecimiento de la población se asocia con una frecuencia de osteoporosis que va en aumento, por lo que su tratamiento se ha convertido en un tema de interés desde el punto de vista médico y social. Además de aumentar el riesgo de fracturas, la osteoporosis aumenta las tasas de morbilidad y deteriora significativamente la calidad de vida de quien la padece, razón por la que es importante evaluar el impacto de los tratamientos en la calidad de vida.²⁴

Un estudio prospectivo, observacional evaluó el impacto de **Raloxifeno** 60 mg/día durante 24 semanas en la calidad de vida y el dolor en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis después de 8 y 24 semanas de tratamiento (Fig. 6).²⁴



Figura 6. Aumento promedio en la puntuación del cuestionario SF-8 a las 8 y 24 semanas con respecto al valor basal.²⁴ Adaptado de Yoh et al., 2012.





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Otra herramienta empleada para evaluar la calidad de vida fue la escala visual análoga del dolor, en la cual, 0 mm indican ausencia de dolor y 100 mm indican un dolor muy intenso. Para que el tratamiento con **Raloxifeno** se considerara clínicamente significativo en la intensidad del dolor, las pacientes debieron referir una disminución ≥ 20 mm. El tratamiento con **Raloxifeno** mejoró significativamente la puntuación de la intensidad

del dolor después de 8 y 24 semanas de tratamiento comparada con la puntuación media basal (Fig. 7). También se observó un aumento en el porcentaje de pacientes en quienes **Raloxifeno** logró una disminución ≥ 20 mm en esta escala, ya que se reportó de 32.6% en la evaluación de la semana 8 y de 39.5% en la evaluación final a las 24 semanas. (Fig. 8)²⁴

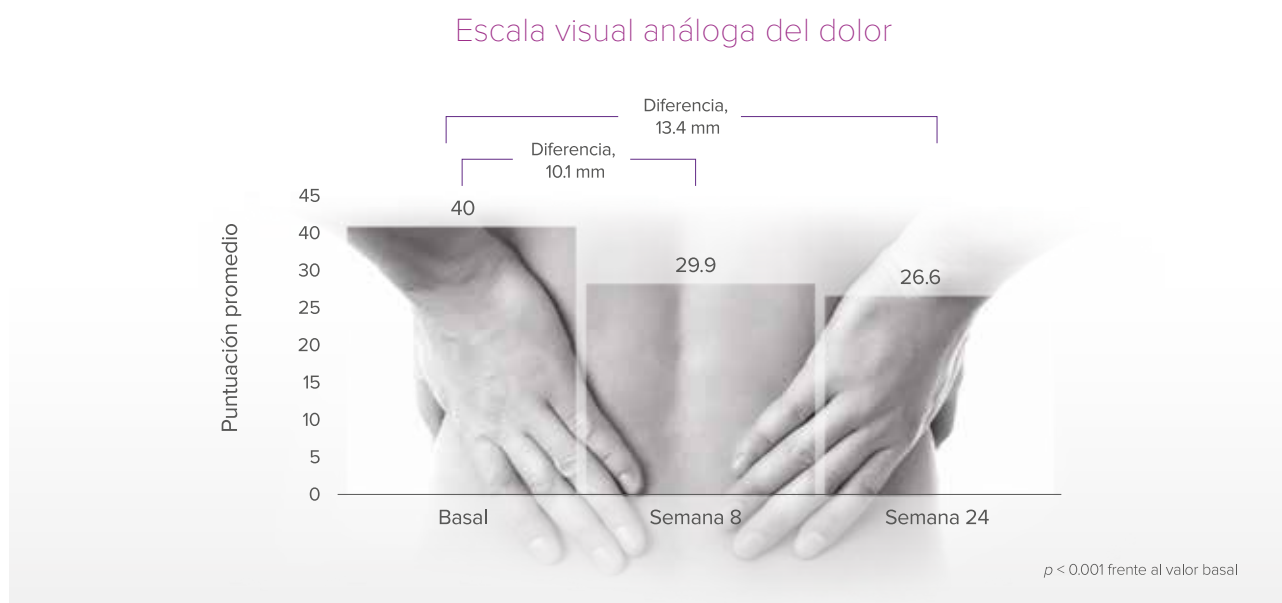


Figura 7. Reducción de la puntuación en la escala visual análoga del dolor después de 8 y 24 semanas de tratamiento con Raloxifeno.²⁴ Adaptado de Yoh et al., 2012.





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

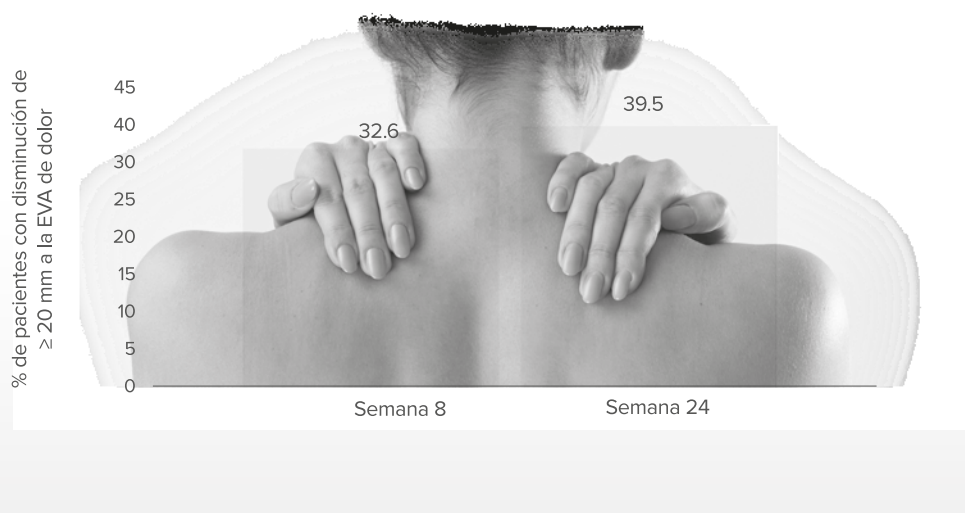


Figura 8. Aumento del porcentaje de pacientes con mejoría del dolor después de 8 y 24 semanas de tratamiento con Raloxifeno.²⁴ Adaptado de Yoh et al., 2012.

De acuerdo con la escala visual análoga del dolor, el tratamiento con **Raloxifeno** resultó eficaz en la disminución significativa del dolor en una de cada tres pacientes postmenopáusicas con osteoporosis. No se conoce por completo el mecanismo por el cual **Raloxifeno** disminuye el dolor en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Al parecer este tipo de dolor se relaciona con microfracturas y perforación o inflamación del hueso, por lo que el efecto analgésico de **Raloxifeno** sea el resultado de la disminución de la inflamación. De hecho,

Raloxifeno interfiere en la síntesis de dos mediadores clave en el proceso inflamatorio, osteoprotegerina e IL-6. Por otro lado, el dolor óseo difuso puede relacionarse con una tasa alta de recambio óseo, por lo que **Raloxifeno** resulta de utilidad ya que ha demostrado que disminuye este proceso. Los autores concluyeron que el tratamiento estándar con **Raloxifeno** mejora significativamente la calidad de vida y el dolor de las pacientes postmenopáusicas con osteoporosis.²⁴

Efecto de **Raloxifeno** en el metabolismo lipídico y riesgo cardiovascular

En el estudio RUTH, en el cual las pacientes se expusieron al tratamiento durante una mediana de 5.05 años, al primer año de tratamiento se observó un aumento de 3.6% en el nivel de colesterol-LDL en el grupo placebo, mientras que en el grupo que recibió Raloxifeno se observó una disminución de 4.4% ($p < 0.001$). En cuanto al colesterol-HDL, las mujeres que recibieron placebo presentaron un aumento de 0.9% y en las que recibieron **Raloxifeno** el aumento fue de 2.3% ($p < 0.001$).²³

El infarto de miocardio fatal y no fatal, angina grave y síndrome isquémico coronario agudo fueron algunas variables secundarias del estudio STAR. Después de un periodo máximo de tratamiento de cinco años, no se observó diferencia significativa entre tamoxifeno y Raloxifeno en la ocurrencia de estos eventos



ifa
CELTICS®
un equipo por la vida

Salud Femenina



MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

isquémicos (114 vs. 126; RR, 1.10; IC 95%, 0.85-1.43). El número de eventos de enfermedad vascular cerebral fue similar en ambos grupos de tratamiento (53 en el grupo con tamoxifeno y 51 en el grupo con **Raloxifeno**), así como en el número de eventos de isquemia cerebral transitoria (41 y 50, respectivamente). Sin embargo, si hubo diferencia significativa en cuanto a la incidencia de tromboembolismo, ya que en el grupo con tamoxifeno ocurrieron 141 casos y en el grupo con **Raloxifeno** 100 casos. es decir, **Raloxifeno** redujo 30% el riesgo de tromboembolismo (RR. 0.70; IC 95%, 0.54-0.91).²²

Seguridad de **Raloxifeno**

Los efectos colaterales de **Raloxifeno** más comunes son bochornos y calambres en las piernas. Se ha reportado que los bochornos son más comunes en mujeres postmenopáusicas saludables menores de 60 años de edad que usan **Raloxifeno**, pero no incrementa la frecuencia a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento. Por otro lado, los calambres en las piernas suelen ser de intensidad leve y no ameritan suspender el tratamiento con **Raloxifeno**.¹

En el tejido óseo, el efecto de los SERM desaparece una vez suspendida su administración, por lo que se requiere su empleo a largo plazo para prevenir la osteoporosis. Si bien el perfil riesgo-beneficio de Raloxifeno es bueno aun con el mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa que conlleva su uso clínico, es recomendable extremar precauciones cuando se prescribe este SERM con base, al igual que con cualquier medicamento, en los factores de riesgo de cada paciente.¹

El estudio MORE es muy apropiado para evaluar el perfil de seguridad a largo plazo de **Raloxifeno** debido a que comparó dos dosis de este medicamento con placebo. En general, los de eventos adversos asociados con **Raloxifeno** tuvieron una frecuencia similar a los observados en el grupo placebo, aunque algunos de ellos sí mostraron diferencia significativa entre los grupos (Fig. 9).²¹

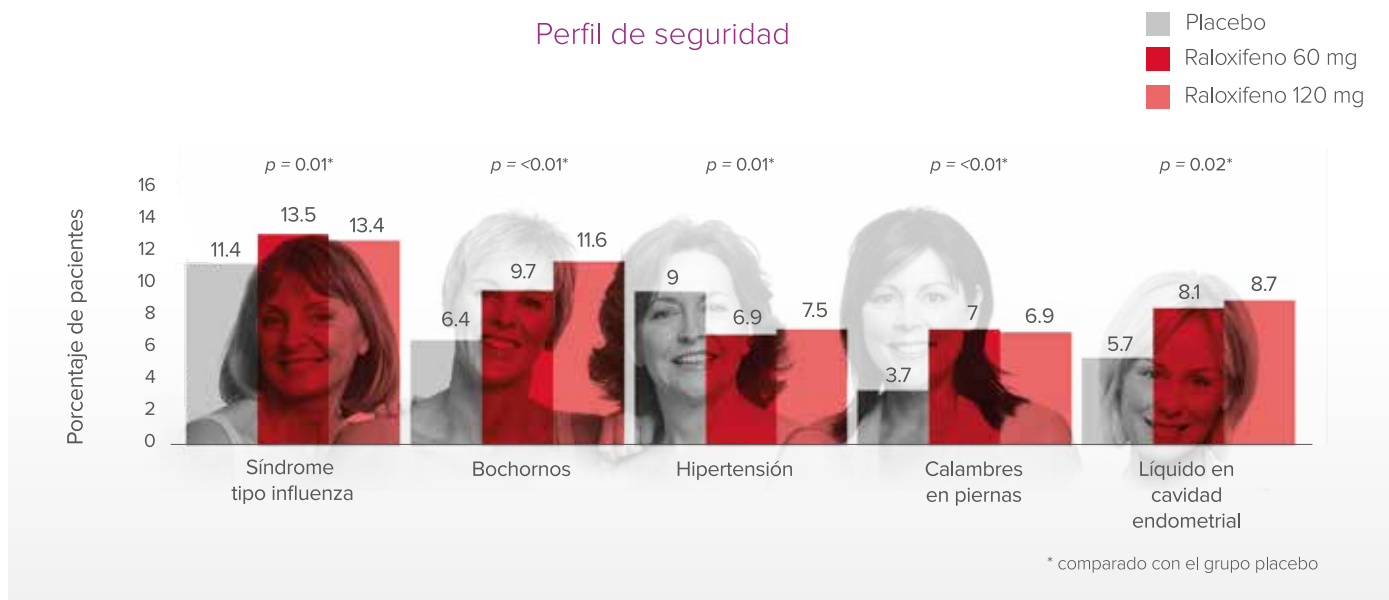


Figura 9. Eventos adversos más comunes observados en las pacientes que recibieron placebo, Raloxifeno 60 mg o Raloxifeno 120 mg.²¹ Adaptado de Cummings et al., 1999.



ifa
CELTICS
un equipo por la vida

Salud Femenina



MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa es un tema que preocupa al médico. En el estudio MORE se observó que luego de 40 meses de seguimiento la tasa de trombosis venosa profunda fue de 0.7% en el grupo con **Raloxifeno** 60 mg y de 0.2% en el grupo placebo.²¹

Este hallazgo fue similar al comparar las tasas de embolismo pulmonar (**Raloxifeno** 60 mg 0.4%, placebo 0.1%). es decir, que por cada 155 mujeres tratadas con **Raloxifeno** durante tres años ocurrió un caso de tromboembolismo venoso. Por otro lado, al comparar ambos esquemas de Raloxifeno, no se observó diferencia significativa entre ellos en cuanto al riesgo de tromboembolismo venoso.²¹

Estos datos merecen algunos comentarios: **a)** el riesgo de tromboembolismo venoso no es exclusivo de **Raloxifeno**, ya que también lo conllevan tamoxifeno y los estrógenos; **b)** en este estudio los autores reportaron todos los casos de tromboembolismo venoso y no sólo aquellos considerados como idiopáticos como lo reportan otros estudios; **e)** el riesgo atribuible a **Raloxifeno** durante tres años de uso continuo es de 0.6%, lo cual se traduce en un riesgo 3 veces mayor que con

placebo. Aunque se ha investigado el origen del tromboembolismo venoso en pacientes que reciben terapia estrogénica y la forma para identificar a las pacientes en riesgo, es recomendable no prescribir tamoxifeno, **Raloxifeno** o estrógenos en pacientes con riesgo alto de tromboembolismo venoso y suspenderlos antes de que la paciente se someta a cirugía o si permanece inmóvil durante periodos prolongados.²¹

Comentarios y conclusiones

En la segunda mitad del siglo XX se logró un gran avance en la esperanza de vida al nacimiento, principalmente de las mujeres. En México este fenómeno cobra gran relevancia porque condujo a un aumento de la población de mujeres postmenopáusicas y, en consecuencia, de la frecuencia de enfermedades crónico-degenerativas como la osteoporosis que merman significativamente la calidad de vida.

Ahora se dispone de más opciones terapéuticas para la prevención de fracturas en adultos con osteoporosis; sin embargo, el tratamiento de esta enfermedad aún muestra varias limitantes debido al perfil de seguridad de cada medicamento. Aun así, es posible ofrecer un tratamiento efectivo cuidadosamente el perfil riesgo-beneficio personal y económico de la osteoporosis.²⁵

La decisión de tratar la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas depende del riesgo de fractura y de la eficacia y seguridad de los fármacos, **Raloxifeno** es un fármaco que representa una buena opción.

Raloxifeno fue el primer SERM aprobado para disminuir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. La evidencia demuestra la conveniencia de prescribir Raloxifeno, ya que el beneficio se sustenta en distintos parámetros que evaluaron su eficacia y seguridad reflejadas en **una mejor calidad de vida para las pacientes**.





MUJER
SALUDABLE
¡SIEMPRE!

Por lo anterior, es razonable considerar la implementación de un abordaje con **Raloxifeno**, actividad física y asesoría nutricional para la prevención a largo plazo de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con riesgo de esta enfermedad.

Si bien el perfil riesgo-beneficio de **Raloxifeno** es favorable, aun con el mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa que conlleva su uso clínico, es recomendable extremar precauciones cuando se prescribe este SERM con base, al igual que con cualquier medicamento, en los factores de riesgo de cada paciente.

Sin duda, los beneficios de **Raloxifeno** son un aspecto de alto valor terapéutico que resulta de gran importancia transmitir a las pacientes.

Bibliografía:

1. Ki-Chan A Selective estrogen receptor modulators. Asian Spine J 2016; 10:787-91.
2. Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. Prz Menopauzalny 2014; 13:213-20.
3. Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. Drug Des Devel Ther 2013; 7:435-48.
4. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. JAMA 2001; 286:2815-22.
5. Reza-Albarrán AA Osteoporosis. Gac Med Mex 2016; 152 (Supl 1):84-9
6. A Sha R, Rosso K, Nathanson D. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. World J Clin Oncol 2014; 5:283-98.
7. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, et al. Breast cancer: Conventional diagnosis and treatment modalities and recent patents and technologies. Breast Cancer: Basic and Clinical Research 2015; 9(52):17-34.
8. Butt Z, Haider SF, Arif S, et al. Breast cancer risk factors: A comparison between pre-menopausal and post-menopausal women. JPMA 2012; 62:120-4.
9. Tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. 16/03/2017.
10. Posa A, Szabó R, Kuapi K, et al. Cardioprotective effect of selective estrogen receptor modulator raloxifene are mediated by heme oxygenase in estrogen-deficient rat. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2017; Article ID 2176749.
11. Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. Climateric 2012; 15:513-23.
12. D'Amelio P, Isaia GC. The use of raloxifene in osteoporosis treatment. Expert Opin Pharmacother 2013; 14:949-56.
13. Messalli EM, Scaffa C. Long-term safety and efficacy of raloxifene in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: an update. Int J Women's Health 2009; 1:11-20.
14. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. JAMA 1999; 282:45.
15. Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. Bone 2003 Sep; 33(3):293-300.
16. Fujiwara S, Hamaya E, Sato M, et al. Systematic review of raloxifene in postmenopausal Japanese women with osteoporosis or low bone mass (osteopenia). Clin Interventions in Aging 2014; 9:1879-93.
17. Fu-Mei S, Ying-Chou C, Tien-Tsai C, et al. Is raloxifene associated with lower risk of mortality in postmenopausal women with vertebral fractures after vertebroplasty?: a hospital-based analysis. BMC Musculoskeletal Dis 2015; 16:209.
18. Johnston CE, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women. Three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. Arch Intern Med 2000; 160:3444-50.
19. Cho YH, Um MJ, Kim SJ, et al. Raloxifene administration in women treated with long term gonadotropin-releasing hormone agonist for severe endometriosis: effects on bone mineral density. J Menopausal Med 2016; 22:174-9.
20. Linares-Segovia B, Rodríguez-Osario JA, Storms-Salas G, Cervantes-Villarreal E. Efecto del raloxifeno versus terapia hormonal combinada sobre la densidad mamaria. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2008; 46:55-62.
21. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281:2189-97.
22. Vogel VG, Costantino JP, Wickerman DL, et al. 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; 295:2727-41.
23. Barret-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. NEJM 2006; 335:125-37.
24. Yoh K, Hamaya E, Urushihara H, et al. Quality of life in raloxifene-treated Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a prospective, postmarketing observational study. Curr Med Res Opin 2012; 28:2257-66.
25. Reld IR. Efficacy, effectiveness and side effects of medications used to prevent fractures. J Intern Med 2015; 277:690-706.

Eilen®
Raloxifeno
Fortaleza inquebrantable



Reg. No. 040M2018 SSA IV

