

# Notas Farmacológicas

## Menopausia y nuevas alternativas terapéuticas: Raloxifeno

### Introducción

En los últimos años se ha despertado un gran interés en el manejo de las mujeres meno y post menopáusicas, con la realización de importantes estudios focalizados en el tratamiento sintomático y preventivo, fundamentalmente enfermedad cardiovascular (ECV) y osteoporosis (OP). La ECV es la principal causa de muerte en las mujeres postmenopáusicas, representando 250.000 muertes anuales en Estados Unidos. Para una mujer de 50 años el riesgo a lo largo de su vida de desarrollar ECV es del 46% y de morir por ECV es del 31%; siendo la mortalidad luego de un infarto mayor para las mujeres que para los hombres<sup>1</sup>. De aquí se desprende la importancia y el impacto que tiene una intervención preventiva sobre esta patología sobre la salud de la mujer. La osteoporosis (OP) representa un problema de salud pública, con una importante repercusión social y económica. En la menopausia, debido al déficit de estrógenos, la pérdida de masa ósea se acerca al 50% durante los primeros años, y se estima que el 33% de las mujeres puede sufrir una fractura vertebral a los 65 años y de cadera a los 90 años de edad.

En cuanto a los tratamientos preventivos, la TRH mantiene el estímulo hormonal luego de la menopausia y contrarresta los efectos perjudiciales de la pérdida de estrógenos fundamentalmente sobre el sistema óseo y el aparato cardiovascular, mejorando el perfil lipídico.

### Enfermedad CV y TRH

En diferentes estudios observacionales, de los cuales el más importante es el Nurses' Health Study, en mujeres sanas con TRH se ha observado una reducción del riesgo relativo entre un 40 y 60% en la morbilidad cardiovascular<sup>1</sup>.

Respecto a la relación entre TRH y factores de riesgo coronarios el ECCA más importante es el "PEPI"<sup>2</sup>, que demostró un efecto favorable en el perfil lipídico (aumento de la HDL-col y triglicéridos, disminución de LDL-col y fibrinógeno), a pesar del aumento de peso. Es de destacar que las mujeres que recibieron estrógenos sin oposición progestágena tuvieron mayor incidencia de hiperplasia endometrial. En los 2 estudios mencionados se observa un sesgo de selección (mujeres blancas, sanas, con alta adherencia, nivel de educación, enfermeras, etc), lo cual limita la extrapolación a la población general.

La pregunta de si la TRH es beneficiosa, en qué medida y para quiénes será contestada con un estudio que comenzó en 1992: "The Women's Health Initiative Hormone Trial", en el que participan 64.500 mujeres postmenopáusicas que reciben TRH o placebo, calcio, dieta y vitamina D con 14 años de seguimiento. Los resultados se obtendrán luego del 2005.

El primer ECCA realizado para evaluar el efecto de la TRH en mujeres con enfermedad coronaria establecida (EC) se publicó en 1998 (HERS<sup>3</sup>, ver Evidencia vol:1 num 5). Sus puntos finales fueron infarto de miocardio agudo fatal y no fatal, angina inestable, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular. A pesar que los estudios de cohortes mostraban un efecto beneficioso de la TRH sobre el riesgo de enfermedad coronaria, este estudio no demostró diferencias significativas entre el grupo placebo y el grupo de intervención (RR 0,99 IC 95% 0,8-1,22). Por el contrario, hubo un aumento de enfermedad tromboembólica y coleditiasis en el grupo de TRH.

### Osteoporosis y TRH:

Los estrógenos mejoran el balance del calcio, disminuyendo la reabsorción ósea, aumentando la absorción de calcio intestinal y la reabsorción renal.

Diferentes ECCA han demostrado que la TRH reduce la pérdida de masa ósea, cuando la administración comienza tempranamente en la menopausia. Se estima un aumento en la densidad mineral ósea entre el 1 al 3% en tres o menos años<sup>4</sup>. Independientemente de la edad de inicio de TRH, si ésta se continúa por 10 años se logra un incremento de la masa ósea de un 5 a un 10%.<sup>5</sup>

La mayoría de los estudios en prevención primaria de OP evalúan puntos finales intermedios como la medición de densidad mineral ósea, sólo 2 ECCA demostraron reducción de fracturas vertebrales con TRH. Por otra parte no hay estudios suficientemente extensos que demuestren disminución del número de fracturas periféricas<sup>4</sup>. El Nurses Health Study mostró una menor incidencia de fracturas de cadera en las pacientes tomadoras de estrógenos RR: 0,75 (IC 95%: 0,68-0,84) con una RRR del 25%<sup>1</sup>.

El riesgo más temido de TRH es su asociación con cáncer de mama.

A través de los datos obtenidos de estudios observacionales, el RR de ca de mama para las usadoras actuales o las que dejaron recientemente la TRH es de 1,02 (IC 95% 1,01-1,04) por cada año de reemplazo hormonal y de 1,35 (IC 95% 1,21-1,49) si usaron más de 5 años. Luego de 5 años de suspendida la terapia hormonal el riesgo de ca de mama no estaría incrementado<sup>5</sup>.

Ver **tabla 1** para los NNT de TRH en los puntos mencionados.

### Nuevas alternativas terapéuticas: Raloxifeno

Ultimamente se han desarrollado derivados sintéticos persiguiendo los fines beneficiosos de la terapia hormonal e intentando evitar los riesgos de los estrógenos. A este grupo de derivados sintéticos con acción estrogénica parcial, se los denomina **moduladores selectivos de los receptores de estrógeno "SERM"**, que ejercen acción estrogénica en el sistema óseo, el metabolismo lipídico y la coagulación sanguínea, e inhiben la acción estrogénica en los órganos de la reproducción (mama y útero). Uno de ellos es el Raloxifeno.

Se estima que el raloxifeno disminuye el riesgo cardiovascular (a través de la reducción en los niveles de Lpa, del colesterol total y LDL-col, sin cambios en los triglicéridos y HDL-col) pero hasta la actualidad, ha sido comprobado y aprobado para la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Una dosis de 60mg por día de raloxifeno aumenta la densidad mineral ósea total, a nivel lumbar y de la cadera (la primera con mayor evidencia<sup>7</sup>). No produce modificaciones sobre la línea endometrial y la sequedad vaginal, siendo los sofocos el efecto adverso más frecuente.

La mayoría de los trabajos realizados con raloxifeno han sido diseñados para determinar su eficacia en prevención de OP (primaria<sup>7</sup> y secundaria<sup>8</sup>) en mujeres postmenopáusicas. No obstante la mayoría de ellos miden como punto final cambios en la densidad mi-

neral ósea o marcadores bioquímicos de OP. Ahora bien, reduce el número de fracturas?.

El trabajo que mejor responde a esta pregunta es el Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) comentado en este número de Evidencia. Este estudio multicéntrico aleatorizado, se realizó para evaluar los efectos del raloxifeno sobre la incidencia de fracturas. Recientemente se publicaron los resultados con tres años de seguimiento. Se midió como punto final la fractura vertebral y también se evaluó la densidad mineral ósea<sup>8</sup>. Este trabajo reportó una reducción del riesgo de fractura vertebral en los 2 grupos raloxifeno comparado al placebo ((RR=0,7 (IC 95% 0,5-0,8) con 60 mg por día y RR=0,5 (IC 95% 0,4-0,7) con 120 mg, sin diferencias significativas entre los grupos de raloxifeno. La reducción se observó en mujeres con o sin fracturas previas. Las fracturas no vertebrales no fueron diferentes entre el placebo y raloxifeno [ RR: 0,9 (IC 95% 0,8-1,1)]. Se observó además un incremento de la densidad mineral ósea de 2,1- 2,4% en cuello de fémur y de 2,6-2,7% en columna vertebral con 60 y 120mg de raloxifeno respectivamente en comparación con el grupo placebo (p 0,0001 para todas las comparaciones). Entre los efectos adversos hubo un incremento en los eventos tromboembólicos (TVP y TEP) en los grupos raloxifeno ( 8 (0,3%) en grupo placebo, 25 (1%) y 24 (1%) con raloxifeno 60 y 120mg por día, respectivamente. [ RR=3,1 ( IC 95% 1,5-6,2), el NND es de 152].

Con respecto al riesgo CV, si bien el raloxifeno reduce el colesterol total y LDL col (sin incrementar el HDL-col) todavía no contamos con información suficiente sobre eventos CV. Queda por establecer definitivamente si además reduce del riesgo de cáncer de mama. De confirmarse estos efectos, el raloxifeno sin dudas agregaría una alternativa atractiva a las actuales estrategias de tratamiento.

Por ahora, la terapia de reemplazo hormonal (estrógenos conjugados solos o combinados) en prevención primaria y la TRH o los bifosfonatos en prevención secundaria continúan siendo los tratamientos de elección de la OP. El raloxifeno podría considerarse como alternativa para las mujeres postmenopáusicas con OP y riesgo aumentado de fracturas en quienes la TRH está contraindicada y/o presentan intolerancia a los bifosfonatos.

**Tabla 1: Número necesario para tratar con TRH durante 10 años para causar o prevenir un evento.**

Condición	NNT	RR
Enfermedad coronaria	125	0,65
Accidente cerebro vascular		0,96
Fractura de cadera	250	0,75
Cancer de mama	167	1,25
Cancer endometrial	59 (mujeres sin progestágenos)	8,2

Tomado de Grady et al.<sup>4</sup>

**Dra. Verónica Schoj**

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Dra. Vilda Disciaciati**

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Referencias

1. Grodstein D, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl med* 1996; 335(7):453-61.
2. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Trial. The Writing Group for the PEPI trial. *JAMA* 1995;273 (3):199-208.
3. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (Estudio HERS). Hulley S, Grady D, Bush T et al. *JAMA* 1998;280:605-613
4. Grady D, Rubin SM, Petitti DB et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post menopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
5. Update in Hormone replacement Therapy. *SGIM* 1999. April 29.
6. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and Hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 without breast cancer. *Lancet* 1997 (350) 1047-59.
7. Pierre D Delmas, MD, PhD; Nina H Bjarnason, MD et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl Med* 337 (23) 1997:1641-7.
8. Bruce Ettinger, MD; Dennis M Block et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282 (7): 637-45.
9. Steven R Cummings, MD; Stephen Eckent, PhD; et al. The effects of raloxifene on risk breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281 (23) : 2189-97.