

Raloxifeno

E. Caballero, M.A. Campanero, J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

1. Introducción

Raloxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, con actividad agonista o antagonista según el tejido y el contexto fisiológico en el que actúe. Aunque inicialmente su síntesis buscaba una posible actuación sobre el cáncer de mama, actualmente se ha demostrado su utilidad en la prevención de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas u ovariectomizadas. En un futuro no muy lejano es posible que se amplíen sus indicaciones al tratamiento de otro tipo de enfermedades de la mujer postmenopáusica.

2. Estructura química

Raloxifeno hidroclicídico es un derivado de las benzotiazinas con una estructura química [6-hidroxi-2-(4 hidroxifenil) benzo [b] tien-3-il]-[4-[2-(1-piperidinil) etoxi]fenil]metadona y un peso molecular de 510,05 daltons (1).

3. Mecanismo de acción

El receptor estrogénico se halla fundamentalmente en el citoplasma en un número de 10.000 por célula. El raloxifeno liga al receptor estrogénico induciendo cambios conformacionales. El complejo raloxifeno-receptor penetra en el núcleo e interacciona con secuencias específicas del DNA diferentes a las que median la respuesta clásica a estrógenos. El complejo formado con el DNA interacciona con factores de transcripción que ponen en marcha diversas modificaciones de la función celular que se traducen por sus efectos clínicos.

Raloxifeno se incluye dentro del grupo de los compuestos denominados moderadores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) (2), que poseen la capacidad de actuar como antagonistas, agonistas o agonista parcial estrogénico, dependiendo del lugar

donde actúen. En el endometrio y tejido mamario actúan como antagonistas y sobre el hueso y el metabolismo lipídico lo hacen como agonistas (3).

Se han realizado varios estudios para investigar la diferencia entre el mecanismo de acción de los estrógenos y los SERMs y así explicar por qué raloxifeno se comporta en unos tejidos como antagonista y en otros como agonista estrogénico. Tanto raloxifeno como el 17- β -estradiol, que es el estrógeno endógeno que más afinidad presenta por el receptor estrogénico, se unen por un mecanismo similar a los receptores, pero los cambios que provocan en él son diferentes, con lo que la transcripción genética final diferirá en ambos casos (4). Otros estudios muestran cómo raloxifeno se une a un complejo de proteínas diferentes al receptor estrogénico, que a su vez fija una secuencia de polipurinas denominadas "elementos de respuesta del raloxifeno" activando genes estrógeno-dependientes sin necesidad de unirse a su receptor (5).

4. Farmacocinética

El proceso de absorción se produce rápidamente, pero únicamente el 60% de la dosis administrada se absorbe realmente. Sufrir un intenso proceso de primer paso, por lo que su biodisponibilidad es del 2%.

La absorción se incrementa con la toma de comidas ricas en grasas, pero este hecho no conlleva ninguna repercusión clínica.

Raloxifeno presenta gran afinidad a proteínas plasmáticas con un elevado volumen de distribución que no depende de la dosis administrada. Se une a la albúmina, a la D1-ácido glicoproteína pero no a la globulina transportadora de hormonas esteroideas.

Se metaboliza fundamentalmente en el hígado y tras un importante fenómeno de primer paso se producen 3 metabolitos glucuronizados: raloxifeno-4-

glucurónico, raloxifeno-6-glucurónico y raloxifeno-4-6-glucurónico. Raloxifeno no es metabolizado por el citocromo P450.

El aclaramiento tras su administración vía oral se sitúa entre 40 y 60 L/Kg.h y tiene una vida media de eliminación prolongada de 27,7 horas. Raloxifeno se elimina principalmente a través de las heces y menos del 0,2% se excreta inalterado por orina.

5. Efectos farmacológicos

Masa ósea

En el hueso, raloxifeno actúa como agonista de los receptores estrogénicos, produciendo una inhibición de la reabsorción ósea, sin reducir la formación. Este proceso lleva consigo un incremento de la masa ósea que queda reflejado en el descenso de las concentraciones séricas y de excreción urinaria de marcadores implicados en el recambio óseo, como: la fosfatasa alcalina ósea, el colágeno, la osteocalcina y el calcio urinario.

En ratas ovariectomizadas tratadas con raloxifeno se comprueba como la pérdida de masa ósea en: columna lumbar, fémur distal y tibia proximal se reduce, con una eficacia similar a la terapia sustitutiva con estrógenos. En ningún caso la densidad ósea llega a ser normal. También se observa como los marcadores de recambio óseo en las ratas ovariectomizadas en tratamiento con raloxifeno son similares a las ratas de los grupos control que no han sido ovariectomizadas (6, 7).

Se ha realizado un ensayo clínico con raloxifeno randomizado, doble ciego y controlado con placebo, en mujeres postmenopáusicas con una edad media de 54 años, un periodo de menopausia de 5 años y con una densidad ósea normal o reducida en comparación con la media de las mujeres jóvenes sanas pero sin ser osteoporóticas. A todas ellas se les administraron suplementos de 400-600 mg/día de calcio (8). Tras dos años de seguimiento se observó que las mujeres que recibieron raloxifeno (60 mg/día) incrementaban su masa ósea un 1,2% en cuello femoral, y un 1,6% en columna vertebral y cadera, mientras que la masa ósea total aumentaba un 1,4%. Por otro lado las mujeres del grupo tratado con placebo y con suplementos de calcio perdieron masa ósea en el cuello femoral, columna lumbar y caderas y redujeron su masa ósea corporal entre un 0,6 y un 1,3% (8).

La reducción de los marcadores implicados en el recambio óseo se comprueba tras 3 meses de trata-

miento y tras 24 meses se aprecia la supresión de los mismos, hasta quedar en valores normales (8, 9).

Mama

Raloxifeno surgió inicialmente como un tratamiento del cáncer de mama (10). En los estudios iniciales se observó que reducía el crecimiento de las líneas celulares tumorales estrogénico-dependientes (11). Además en ensayos realizados en rata con tumores de mama inducidos artificialmente se comprobó que inhibía su crecimiento y prevenía su aparición (12, 13). Pero cuando se estudió en humanos, raloxifeno, a pesar de poseer una alta afinidad para el receptor estrogénico en pacientes con tumores de mama avanzados resistentes a tamoxifeno, no produjo una remisión total o incluso parcial del proceso maligno (14).

A pesar de todo raloxifeno parece ser útil en la prevención del cáncer de mama (13). Por ejemplo, en ratas tratadas con raloxifeno en combinación con ácido 9-cisretinoico previene este tipo de tumores (15). Otro estudio a largo plazo revela cómo después de dos años de tratamiento en mujeres postmenopáusicas parece que disminuye el riesgo de padecer cáncer. Raloxifeno podría ser una alternativa viable en aquellas mujeres con osteoporosis que no puedan recibir terapia estrogénica suplementaria debido a la predisposición familiar de padecer cáncer de mama (16, 17).

Sistema reproductor

Raloxifeno se comporta como un antagonista estrogénico a nivel del endometrio. Mientras fármacos como los estrógenos o tamoxifeno producen una hiperplasia endometrial, pólipos y aumentan el riesgo de carcinoma de endometrio (18), estudios realizados a largo plazo en mujeres postmenopáusicas evidencian que el tratamiento con raloxifeno inhibe la proliferación endometrial (19).

Efectos sobre los lípidos

La terapia estrogénica sustitutiva produce un aumento del colesterol HDL y un descenso del colesterol LDL y la lipoproteína (a). Estas acciones se producen básicamente a nivel del receptor hepático estrogénico de las moléculas LDL (20). Los cambios en el perfil lipídico sólo explican el 30% de todos los efectos beneficiosos que los estrógenos producen sobre el sistema cardiovascular, ya que producen además un efecto vasodilatador y antiaterosclerótico

NUEVOS MEDICAMENTOS

importante (21). Estudios con raloxifeno en mujeres postmenopáusicas muestran un descenso del colesterol total, colesterol LDL. En cambio los niveles de colesterol HDL y los triglicéridos totales no se modifican, por otro lado se ha observado un descenso del fibrinógeno y de la lipoproteína (a), aunque no tan acusado como el que se produce con la terapia estrogénica (22).

6. Efectos adversos

El efecto adverso más importante hallado en el tratamiento con raloxifeno es el tromboembolismo venoso, la aparición de este tipo de episodios es similar al que se produce con la terapia estrogénica y se estima que de cada 10.000 mujeres tratadas por año lo padecen 2 ó 3 de ellas. El riesgo de sufrir un episodio de tromboembolismo se produce con más probabilidad durante los 4 primeros meses de tratamiento.

Otros efectos adversos observados con mayor frecuencia aunque de menor entidad son: sofocos, calambres y ganancia de peso. Para evitar este último se recomienda a las mujeres en tratamiento con raloxifeno que modifiquen sus hábitos alimenticios y realicen ejercicio físico. En ocasiones es necesario suplementar la dieta con calcio y vitamina D.

Estudios realizados en animales contraindican el uso de raloxifeno en mujeres embarazadas. No se recomienda su utilización en pacientes bajo tratamiento estrogénico que reciban una terapia hormonal

sustitutiva, por carecer de estudios clínicos a largo plazo.

7. Interacciones medicamentosas

La administración conjunta de colestestamina reduce un 60% la absorción de raloxifeno y por consiguiente no deben administrarse simultáneamente.

La administración con warfarina disminuye un 10% el tiempo de protrombina, en caso de utilizarse conjuntamente sería necesario monitorizar el tiempo de protrombina.

8. Indicaciones

Actualmente, raloxifeno está indicado en la prevención de fracturas vertebrales no traumáticas en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de padecer osteoporosis. No existen estudios clínicos que cuantifiquen el riesgo de padecer otro tipo de fracturas en este tipo de pacientes bajo tratamiento con raloxifeno.

9. Posología y presentación

La dosis recomendada es de 60 mg al día, pudiendo administrarse en cualquier momento, sin tener en cuenta la toma conjunta de alimentos ya que ello no modifica su absorción.

Raloxifeno se comercializa como Evista (Lilly) o Optruma (Pensa), conteniendo ambas presentaciones 28 comprimidos de 60 mg, al precio de 6.232 pts.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grese TA, Sluka JP, Bryant HU, Cullinan GJ, Glasebrook AL, Jones CD, et al. Molecular determinants of tissue selectivity in estrogen receptor modulators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 14105-14110.

2. Mitlak BH, Cohen FJ. In search of optimal long-term female hormone replacement: the potential of selective estrogen receptor modulators. *Horm Res* 1997; 48: 155-163.

3. 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 Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

4. Compston JE. Designer estrogens: fact or fantasy? *Lancet* 1997; 350: 676-677.

5. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook A. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17 β -estradiol and raloxifene. *Science* 1996; 273: 1222-1225.

6. Sato M, McClintock C, Kim J, Turner CH, Bryant HU, Magee D, et al.

Dual-energy x-ray absorptiometry of raloxifene effects on the lumbar vertebrae and femora of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 715-24.

7. Turner CH, Sat M, Bryant HU. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994; 135: 2001-2005.

8. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, 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.

NUEVOS MEDICAMENTOS

9. Heaney RP, Draper MW. Raloxifene and estrogen: comparative bone-remodeling kinetics. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3425-3429.

10. Black LJ, Jones CD, Falcone JF. Antagonism of estrogen action with a new benzothiophene derived antiestrogen. *Life Sci* 1983; 32: 1031-1036.

11. Wakeling AF, Vlacaccia B, Newbould E, Green LR. Non-steroidal antiestrogens-receptor binding and biological response in rat uterus, rat mammary carcinoma and human breast cancer cells. *J Steroid Biochem* 1984; 20: 111-120.

12. Clemens JA, Bennett DR, Black LJ, Jones CD. Effects of a new estrogen, keoxifene (LY156758), on growth of carcinogen-induced mammary tumors and on LH and prolactin levels. *Life Sci* 1983; 32: 2869-2875.

13. Gottardis MM, Jordan VC. Antitumor actions of keoxifene and tamoxifen in the N-nitrosomethylurea-induced rat mammary carcinoma model. *Cancer Res* 1987; 47: 4020-4024.

14. Buzdar AU, Marcus C, Holmes F, Hug V, Hortobagyi G. Phase II

evaluation of LY156758 in metastatic breast cancer. *Oncology* 1988; 45: 344-345.

15. Anzano MA, Pcer CW, Smith JM, Mullen LT, Shrader MW, Logsdon DL, et al. Chemoprevention of mammary carcinogenesis in the rat: combined use of raloxifene and 9-cis-retinoic acid. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 123-125.

16. Cummings SR, Norton L, Eckert S, Grady D, Cauley J, Knickerbocker R, et al. Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may decrease the risk of endometrial cancer in post-menopausal women. Two-year findings from the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) trial (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol Meeting*, 1998: 3.

17. Jordan VC, Glusman JF, Eckert S, Lippman M, Powles T, Costa T, et al. Incident primary breast cancers are reduced by raloxifene: integrated data from multicenter, double-blind, randomized trials in »12,000 postmenopausal women (Abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol Meeting* 1998: 466.

18. Gottardis MM, Ricchio ME, Satyaswaroop PG, Jordan VC. Effect of steroidal and nonsteroidal anti-

estrogens on the growth of a tamoxifen-stimulated human endometrial carcinoma (EnCa 101) in athymic mice. *Cancer Res* 1990; 50: 3189-3192.

19. Boss SM, Huster WJ, Neild JA, Glant MD, Eisenhut CC, Draper MW. Effects of raloxifene hydrochloride on the endometrium of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1458-1464.

20. Ma PT, Yamamoto T, Goldstein JL, Brown MS. Increased mRNA for low density lipoprotein receptor in livers of rabbits treated with 17 α -ethinyl estradiol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 792-796.

21. Kauffman RF, Bensch WR, Roudebush RE, Cole HW, Bean JS, Phillips DI, et al. Hypocholesterolemic activity of raloxifene (LY139481): pharmacological characterization as a selective estrogen receptor modulator. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 280: 146-153.

22. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, Paul S, Farmer M, Lawrence JB, et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factor in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998; 279: 1445-1451.