

Moduladores Selectivos de Receptores de Estrógeno

Resumen. Los beneficios de la estrogenoterapia en la mujer posmenopáusica son indiscutibles, especialmente por su acción sobre el sistema óseo y cardiovascular. Presentan el inconveniente de estar asociados con un aumento moderado del riesgo de desarrollar cáncer de la mama y endometrio. En esta revisión se analizan nuevos preparados denominados moduladores selectivos de estrógeno (MSRE), que ejercen una acción estrogénica selectiva sobre ciertos sistemas y evitan la estimulación sobre el sistema reproductivo. Se analiza su mecanismo de acción, su utilización clínica y las perspectivas de desarrollo a futuro.

Summary. In the menopausal women the advantages of the estrogen therapy are undebatable, especially when it comes to the osseous and cardiovascular system. The inconvenience is that they are associated

with a moderate increase in the relative risk of developing breast and endometrial cancer. This paper reviews the new generation of estrogens known as selective estrogen receptor modulators

(SERMS). The SERMS have a selective estrogenic effect on specific target organs and do not act on the reproductive system. We analyze its mechanism of action, its clinical value and the future perspectives of this new product.

Introducción

El estado menopáusico es un factor de riesgo en la salud de la mujer. La mayor longevidad femenina alcanzada en este siglo hace que una mujer pase una buena parte de su vida en estado menopáusico. Esto ha traído como consecuencia el aumento de la prevalencia de dos trastornos crónicos: la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

No hay dudas de los beneficios de los estrógenos en la prevención de la pérdida de la masa ósea y fracturas ⁽¹⁾.

Numerosos trabajos avalan el papel protector de los estrógenos frente a la enfermedad cardiovascular ⁽²⁾ y su acción sobre el metabolismo de los lípidos.

Cada año millones de mujeres se ven enfrentadas al dilema de optar a un tratamiento estrogénico, evaluando los riesgos y beneficios.

Dr. Mario Pardo Gamboa
Unidad de Mastología
Depto. de Obstetricia y
Ginecología Hospital
Clínico de la Universidad
de Chile

Desde el inicio de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) su utilización y aceptación ha sido resistida. Las razones que limitan su utilización en la menopausia son varias; es una terapia de largo plazo, la incomodidad de los efectos secundarios (mastalgia, sangrado genital) y la preocupación por su seguridad, en especial, el temor al cáncer de mama.

TRH y riesgo de cáncer de la mama

Desde 1941 a 1997 se han publicado 71 trabajos de corte epidemiológico y 8 metaanálisis para medir el aumento del riesgo de cáncer de mama en pacientes que reciben o recibieron terapia de reemplazo hormonal (TRH). Los resultados aún cuando muestran un aumento moderado del riesgo ⁽³⁾, no son categóricos. Muchos de estos trabajos presentan fallas metodológicas, sesgos en la selección, diferentes tratamientos, etc, que cuestionan la validez estadística de sus resultados.

El beneficio de la TRH en la protección ósea es a largo plazo, sobre los 10 años de uso. Por otro lado, el riesgo de cáncer de mama aumenta cuando la terapia de reemplazo se prolonga sobre los 10 años ⁽⁴⁾. Para preservar la masa ósea, el tratamiento con estrógenos debe ser de por vida. Es aquí donde se plantea el dilema, preservar la masa ósea, aumentando el riesgo de cáncer de la mama.

Primera generación de MSRE

Aún cuando los estrógenos son la primera elección en el tratamiento de la mujer posmenopáusica, se han desarrollado nuevos productos de alternativa. Una de estas alternativas son los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (MSRE).

El primer MSRE denominado tamoxifeno, se comenzó a utilizar en 1966 como una terapia coadyuvante del cáncer de la mama ⁽⁵⁾. Es un derivado no esterooidal, un trifeniletileno. Clasificado inicialmente como un antiestrógeno, obtiene buenos resultados en el tratamiento de los tumores malignos de la mama que presentan receptor de estrógeno positivo (RE+) y receptor de progesterona positivo (RP+).

En 1984 se descubre que el clomifeno, otro trifeniletileno utilizado en el tratamiento de la infertilidad, tiene un efecto estrogénico a nivel del hueso, previniendo la pérdida de la masa ósea en ratas ooforectomizadas.

Investigaciones posteriores confirmaron la acción estrogénica del tamoxifeno. A nivel del sistema óseo ⁽⁶⁾ disminuye la resorción ósea, y en el sistema cardiovascular la acción benéfica se traduce en una disminución del colesterol total y mejoría del perfil lipídico.

El MSRE se define como un compuesto que produce agonismo estrogénico en uno o más tejidos tales como hueso, hígado, etc, junto con un antagonismo y/o agonismo estrogénico mínimo (clínicamente insignificante) en tejidos reproductivos: mama y útero ⁽⁷⁾.

El MSRE ideal es aquel que:

Mantiene la masa ósea disminuyendo la resorción.

Da protección cardiovascular por su acción a nivel del metabolismo de los lípidos.

Da protección a la mama disminuyendo el riesgo de cáncer.

No aumenta el riesgo de cáncer de endometrio.

No causa sangrado endometrial.

Bien tolerado y fácil de tomar.

El tamoxifeno es un Modulador Selectivo de Receptores de Estrógenos de primera generación. Actúa como un agonista o antagonista estrogénico dependiendo del sitio de unión. Cumple con la definición de los MSRE, pero tiene el inconveniente de carecer de selectividad a nivel del útero. Por su actividad estrogénica agonista sobre el útero y en especial sobre el endometrio, aumenta la incidencia de cáncer endometrial.

Mecanismo de acción de los MSRE

Para explicar esta actividad selectiva, debemos conocer el mecanismo de acción de los MSRE a nivel de los receptores de estrógeno (RE).

Los estrógenos ejercen su acción a través de la unión con los RE. Existen dos tipos de RE, alfa y beta ⁽⁸⁾, muy similares entre sí.

Varios órganos poseen receptores de estrógeno (huesos, sistema cardiovascular, hígado, cerebro, mama, vejiga y órganos reproductivos) y en diferentes concentraciones. La intensidad de la respuesta a los estrógenos no es proporcional al nivel de concentración de los receptores.

Los receptores, alfa y beta, están formado por una sola cadena polipeptídica. La estructura de un receptor está dividida en diferentes zonas (dominios). Cada uno de estos dominios son estructuras especiales con una misión determinada dentro del receptor.

La hormona al llegar al núcleo de la célula es reconocida por su receptor, entrando en una zona selectiva de la molécula del receptor denominado dominio de unión a la hormona.

Se forma un dímero, dos moléculas de estrógeno y dos receptores que van a identificar secuencias específicas de ADN en una región del gen denominada región promotora. A través de la ARN polimerasa se da vida al ARN mensajero (transcripción) que trasladado al ribosoma produce las proteínas que son las causantes de la función específica determinada.

Los MSRE ejercen su acción con la unión al RE. La selectividad de los MRSE para actuar en ciertos tejidos como agonistas y en otros como antagonistas se explica al revisar la activación de los receptores de estrógeno. El RE contiene dos funciones activadoras de la transcripción, (AF-1 y AF-2; esta última depende de la unión a hormonas).

El tamoxifeno se puede unir a ambos tipos de receptores de estrógenos. La unión del tamoxifeno al RE inhibe la función AF-2 y la transcripción de genes, produciendo una acción antagonista. En otros tejidos donde la función AF-1 es lo suficientemente potente como para activar la transcripción independiente de la AF-2, el tamoxifeno actúa como agonista estrogénico.

El mecanismo es complejo. Pudiera ser que la acción agonista del tamoxifeno sobre otros tejidos (óseo, cardiovascular) se explique por su acción en uno u otro tipo de RE (¿unión al RE beta?).

MSRE de mayor selectividad

Estudios preclínicos con un nuevo MSRE, el raloxifeno, han demostrado una mejor selectividad de los efectos estrogénicos.

El conocimiento del raloxifeno como un modulador selectivo se obtiene de las investigaciones en el tratamiento de la osteoporosis. A través del estudio de seguridad de estas investigaciones se aprecia que el raloxifeno tiene el mismo efecto que los estrógenos a nivel del sistema óseo, cardiovascular y metabolismo de los lípidos ⁽⁹⁾.

La molécula de raloxifeno tiene una cadena lateral básica que le confiere una capacidad de antagonista a nivel de mama y útero. Y una porción benzotíofénica que le hace actuar como agonista a nivel óseo y cardiovascular.

De acuerdo como se una al receptor de estrógeno va a producir una u otra acción a nivel del órgano efector.

En relación al riesgo de cáncer de mama, hay dos informes preliminares de seguimiento de pacientes en tratamiento con raloxifeno como agente preventivo de osteoporosis y fracturas óseas. Se evaluó el riesgo de cáncer de mama en el grupo en tratamiento con raloxifeno comparado con un grupo placebo.

El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) evaluó 7704 mujeres en tratamiento con raloxifeno y las comparó con un grupo placebo, con un seguimiento medio de 28 meses ⁽¹⁰⁾. Se aprecia en el grupo con raloxifeno una disminución de la incidencia de cáncer de mama frente al grupo placebo (Riesgo Relativo (RR) de 0,48).

En otro informe, Jordan, VC. ⁽¹¹⁾ aprecia una disminución de la incidencia de cáncer de mama invasor en pacientes tratadas con raloxifeno comparadas con un grupo placebo. Esta disminución del riesgo se da

solo en tumores con receptor de estrógeno positivo (RE+) y receptor de progesterona positivo (RP+), sin afectar la incidencia de los tumores con receptor de estrógeno negativo (ER-) y receptor de progesterona negativo (RP-). El seguimiento aún es corto con un promedio de 30 meses.

A nivel del útero el raloxifeno ha demostrado tener mejor acción en comparación al tamoxifeno como antagonista de la acción uterotrófica del estrógeno. La respuesta en el útero es mínima ⁽¹²⁾. No produce sangrado, no aumenta la incidencia de cáncer endometrial.

Hay que hacer notar que el raloxifeno no es útil para el tratamiento de los síntomas vasomotores, con respuesta similar al grupo placebo. No tiene efecto a nivel del epitelio urogenital.

Segun estos hallazgos el perfil del raloxifeno se adapta a los criterios de un MSRE ideal, produciendo en mujeres menopáusicas un perfil de selectividad. Hasta la fecha, el mecanismo de los efectos selectivos del raloxifeno en ciertos tejidos siguen siendo estudiados. Puede que la selectividad uterina del raloxifeno no sea exclusiva. Existen otros derivados análogos de los trifeniletlenos, como el droloxifeno, idoxifeno y el toremifeno

En resumen existe una gama de compuestos que tienen la particularidad de interactuar con el receptor de estrógeno, desde un antagonismo puro hasta un agonismo puro. Se caracterizan por su selectividad clínica y/o preclínica como agonistas totales en ciertos tejidos como hueso y sistema cardiovascular y como antagonistas selectivos en órganos reproductivos.

Quienes pueden recibir raloxifeno

La indicación del raloxifeno segun la Food and Drug Administration (FDA) es la osteoporosis.

En la actualidad se plantea promisorio su utilización en la protección cardiovascular y cáncer de mama.

Las alternativas de uso a futuro son:

- en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama.
- como cardioprotector por su acción benéfica sobre el metabolismo de los lípidos.
- en mujeres que necesitan una terapia de reemplazo hormonal y tienen temor al uso de los estrógenos por el aumento del riesgo de cáncer de mama.
- en pacientes que han sido operada de cáncer de mama y necesitan protección ósea y cardiovascular.

Desafíos a futuro

Se necesita un mejor entendimiento de la TRH, trabajos prospectivos, randomizados, doble ciego, que nos permitan evaluar con seguridad los riesgos y beneficios de la terapia estrogénica a largo plazo.

Quizás en el futuro el uso de los estrógenos en la mujer menopáusica no se justifique.

Puede que aparezcan nuevos estrógenos más selectivos que no tengan los riesgos oncológicos de los actuales.

Es aquí donde tienen cabida los MSRE que manifiestan una selectividad apropiada por el hueso y el metabolismo lipídico, y una acción protectora a nivel de mama y útero.

Debemos tener en cuenta los estudios actuales sobre el uso de fitoestrógenos ⁽¹³⁾, estrógenos naturales que se encuentran en la soya y legumbres.

Tomar medidas preventivas naturales como el ejercicio y la dieta para prevenir la osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y las dislipidemias, y tratar cada alteración en forma selectiva.

Aún se necesitan una serie de estudios, de alto costo. Teniendo presente la importancia de la condición menopáusica en un grupo emergente de la población femenina se hace necesario satisfacer tales interrogantes.

Referencias

1. Lindsay R, Aitken JM, Anderson JB.
Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. Lancet 1976;1:1938-41.
2. Stampfer MJ, Colditz GA.
Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA 1993; 269:2637-41.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:
Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. The Lancet 1997; 350 (11): 1047- 59.
4. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ. et al.
The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in posmenopausal women. N Eng J Med 1995; 332:1589-93.
5. Early Breast Cancer Trialists Collaborative group.
Sistemic treatment of early breast cancer by hormonal, citotoxic, or inmune therapy. Lancet 1992; 339: 71-85.
6. Furr BJA, Jordan VC.
The pharmacology and clinical use of tamoxifen. Pharmacol Ther 1984; 25: 127-205.
7. Kauffman RF, Bryant HU.
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos. DNP&P 1995; 8 (9): 531 - 39.
8. Kearney CE, Purdie DW.
Selective estrogen receptor modulators. Climateric 1998; 4; 143 - 47.
9. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al.
Effects of Raloxifene on Serum Lipids and Coagulation Factors in Healthy Postmenopausal Women. JAMA 1998; 279 (18): 1445-51.
10. Cummings SR, Norton L, Eckert S et al.
Raloxifene reduces the risk of breast cancer and may increase the risk of endometrial cancer in postmenopausal women (abstract). Two years findings from multiple outcomes of Raloxifene evaluation (MORE) trial. Proceedings of ASCO 1998; 17 May.
11. Jordan VC, Glusman JE, Eckert S et al.
Incident primary breast cancer are reduced by raloxifene: integrated data from multicenter, double-blind, randomized trials in 12.000 postmenopausal women (abstract). ASCO Thirty-Fourth Annual Meeting, 1998; May 16-19
12. 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 (4): 1641-47.
13. Dalais FS, Rice GE, Wahlquist ML et al.
Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. Climateric 1998; 1,(2)