

LOS EXPERTOS RESPONDEN

SERM

En esta sección de la revista, expertos Latino-Iberoamericanos responden preguntas preparadas por el equipo editor, acerca de un tema determinado. La opinión expresada aquí, no necesariamente es compartida por la revista.

Editor Jefe

Participantes

1. Luis Danker, MD. Ginecólogo. Presidente electo Sociedad Peruana de Menopausia. Lima, Perú. Email: edanker@hotmail.com
2. Juan José Haller, MD. Reumatólogo. Centro Reumatología & Ortopedia. Barranquilla, Colombia. Email: jaller@celcaribe.net.co

Preguntas:

1. ¿Cuál es el mecanismo más aceptado de acción de los SERM?
2. ¿A través de qué mecanismo los SERM tendrían efecto cardiovascular?
3. Efectos de los SERM sobre el sistema nervioso central.
4. Perfil de la paciente ideal para su uso.
5. Contraindicaciones del raloxifeno.

Respuestas

1. ¿Cuál es el mecanismo más aceptado de acción de los SERMS?

Dr. Haller

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM, de las siglas en inglés), han representado una aportación relevante no solo al tratamiento de la osteoporosis sino también a los conocimientos fisiopatológicos sobre la enfermedad. Son moléculas que activan el receptor estrogénico óseo a través de una vía alternativa a la del estradiol, la del 17-epiestriol. Inducen unos cambios conformacionales en el receptor, acoplando un elemento molecular específico (elemento de respuesta al raloxifeno o RRE) que induce la expresión transcripcional del mismo. Además el estudio de los SERM ha permitido identificar dos tipos diferentes de receptor estrogénico, el α y el β , con acciones diferenciadas tejido-específicas y en ocasiones antagónicas. Todo ello resulta en unas acciones de los SERM que son agonistas o antago-

nistas con respecto al estradiol en diferentes tejidos.

Hasta el momento el más conocido es el raloxifeno, que es un derivado benzotiofeno y está clasificado dentro de este grupo, basado en su mecanismo de acción, como modulador selectivo del tejido mediado por el receptor estrogénico 1-3. Un SERM es un componente el cual de forma selectiva se une y actúa a través del receptor estrogénico (ER), teniendo efectos agonistas en algunos tejidos, y actividades estrogénicas antagonistas en otros tejidos. Un receptor estrogénico (ER) es un factor de transcripción nuclear activado por ligantes, con seis dominios estructurales de funciones solapadas (marcadas A a F inclusive). Las dos funciones de activación de la tras-

cripción (AF-1 y AF-2) están situadas en los dominios A/B y E respectivamente. El enlace del ligante con el RE latente provoca cambios conformacionales que favorecen la disociación de proteínas adaptadoras, específicas a las células, con el complejo dimerizado activo.

La clasificación para estos componentes con acción parecida al estrógeno, fue recientemente definida, para describir agentes que tuvieran el efecto deseado del estrógeno en tejidos diferentes al sistema reproductivo (hueso, hígado), mientras de forma antagonista, o con poca acción agonista sobre sitios del tejido reproductivo, como el seno y el útero clínicamente insignificante 1-2.

El raloxifeno es el primer componente para la prevención de osteoporosis, en demostrar el efecto deseado de un SERM. Hay que recordar, que la mayoría, si no todos, los efectos producidos por los estrógenos a nivel endógeno son mediados a través de su ER. Sin embargo el mecanismo exacto por el cual el raloxifeno produce su actividad biológica no está totalmente entendida. Actualmente se conoce que ambos efectos estrogénicos (agonista y antagonista) del raloxifeno, depende de su alta afinidad de la interacción del raloxifeno con el ER. La teoría de la interacción del raloxifeno en donde se repartía de forma bipartita entre el ligando y el receptor, ha sido reemplazada por un esquema tripartito de actividad, en el cual se adiciona al tejido como tercer componente. Desarrollos científicos confirman que el papel del ER no es idéntico en todos blancos de acción, y al parecer es influenciado por el receptor ligando, el subtipo de ER, y el tejido (marinero transcripcional celular). De esta forma, diferentes componentes (ligando ER) actuando a través del ER puede desarrollar diferentes actividades en diferentes células⁵.

El actual modelo de mecanismo de acción en los tejidos no reproductivos (hueso, lípidos) sugerido en la transcripción genética envuelve cuatro componentes. El ligante, el receptor (se han identificado dos, ER α y ER β), proteína adaptador/cofactor que interactúa con el receptor del DNA en el punto disparador del ligante, y la secuencia blanco de DNA. Por lo tanto la vía y el resultado de acción pueden variar dependiendo de la variación del ligante, el subtipo de ER, y el contexto celular.

El raloxifeno al igual que el estrógeno, disminuyen los niveles de Interleucina 6 (IL-6). De igual forma activa el factor de crecimiento transformante B3 (TGF-B3), un importante regulador del remodelado óseo.

1. Brozowski AM. Nature 1997; 389:753-758
2. McDonnell DP. Mol Endocrinol 1999; 9: 659-669
3. Kauffman RF. Drug News and perspectives 1995;8(9): 531-539
4. Mitlak BH. Horm Res 1997; 48:155-163

5. McDonnell DP. Osteoporosis Int 1997; (suppl 1): S29-S34

6. Kauffman RF. J. Pharmacol Exp Ther 1997; 280: 146-153

Dr. Danker:

Son sustancias que atraviesan la membrana nuclear y se unen al receptor estrogénico (RE) y de ésta manera activan una serie de genes, según un patrón preestablecido. Los RE son factores de transcripción, los cuales, cuando reciben la hormona esteroidea, se activan y generan una respuesta. Tal transcripción requiere de ligandos (otras proteínas), y es así como se unen al ADN, de acuerdo a la especificidad; entonces, hablamos de un ERE (elemento de respuesta a los esteroides). Este se une al ADN y lo activa para generar un ADN mensajero y lo bloquea, generando la respuesta agonista o antagonista. El RE es una proteína con seis dominios o regiones principales. Dos de ellos, el de unión al esteroide y el de unión al complejo hormona-receptor, el cual se une al ADN, están conservados en toda familia del receptor esteroideo. Existen dos sitios, AF1 y AF2, los cuales desencadenan el factor transcripcional. El primero, en relación con la zona aminoterminal A/B, es fijo. En cambio, el AF2, es variable, dependiendo del sitio de unión del ligando. Ambos, AF1 y AF2, interactúan.

Existe un solo receptor pero dos vías de acción, ya que el estrógeno dimeriza el receptor para inducir la transcripción, mientras que el raloxifeno precisa de una proteína adaptadora para unirse al ERE.

2. ¿A través de qué mecanismos los SERM tendrían efecto cardiovascular?

Dr. Haller

El raloxifeno redujo significativamente los niveles de colesterol total y el LDL, al igual que el fibrinógeno; no produjo aumento de los triglicéridos ni del HDL. Todos estos son factores de riesgo tradicionales a nivel cardiovascular.

Otro efecto importante del raloxifeno en disminución del riesgo cardiovascular es a nivel del endotelio. La disfunción del endotelio vascular es el principal mecanismo por el cual los factores de riesgo cardiovascular promueven la arteriosclerosis en la pared arterial. La vasodilatación dependiente del endotelio es atenuada en el vaso sanguíneo con arteriosclerosis y en sujetos con factores de riesgo cardiovascular, al parecer la terapia estrogénica mejora la vasodilatación dependiente del endotelio en mujeres posmenopáusicas. Mejoría de la función endotelial vasomotora ha sido

implicada en la eficacia de las estatinas y los inhibidores de la ECA reduciendo el riesgo cardiovascular.

En un grupo de mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno 60 mg día por 6 semanas se demostró un aumento significativo en la vasodilatación dependiente del endotelio comparado con mujeres tratadas con placebo. Efectos similares del raloxifeno a nivel de la función vascular endotelial han sido reportados a nivel de la arteria coronaria en humanos y en arterias coronarias de ovejas ovariectomizadas.

Todos estos datos agrupados sugieren que, el raloxifeno, además de mejorar ciertos factores bioquímicos para la enfermedad cardiovascular, podría también tener un efecto directo a nivel de la pared vascular que podría ser favorable con respecto a los riesgos cardiovasculares.

1. Walsh. JAMA 1998; 279:1445-51
2. Vogel RA Clinic Cardiol 1997; 20:426-32
3. Lieberman EHH. Annal Inter Med 1994; 121:936-41
4. Sotirui CG. Annal Pharmacother 2000; 34:1432-9
5. Yusuf S. N Eng J Med 2000; 342:145-53
6. Sarrel PM et al. Circulation 2000; 102:II-107
7. Figtree GA, Jam Coll. Cardiology 1999; 33: 231-5
8. Zoma WD. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 251-8

Dr. Dankers

Parece que el raloxifeno actúa aumentando el óxido nítrico del endotelio, lo cual lleva a la relajación endotelial. Se sabe que disminuye el colesterol total en 7%, el LDL en 12%, la lipoproteína-a y los triglicéridos en 4% y el fibrinógeno en 10%, sin variaciones en el HDL. Disminuye, a la vez, la homocisteína, cuyo aumento implicaría aumento del riesgo de enfermedad coronaria, en 9%. El raloxifeno disminuye también la proteína C-reactiva, en 6%, otro factor importante de riesgo cardiovascular.²

1. Walsh. JAMA 1998:279:445-51
2. Ridker PM. N Eng J Med 2000; 342:836-43.
3. Efectos de los SERM sobre el sistema nervioso central.

Dr. Haller

El Raloxifeno ha demostrado un potencial y favorable efecto en el sistema nervioso central SNC en varios modelos preclínicos.¹⁻³ El raloxifeno estimula el crecimiento neuronal en células cultivadas y aumenta la actividad acetiltransfera-

sa colina a nivel del hipocampo de ratas ovariectomizadas, efecto este asociado con el mejoramiento en el aprendizaje y la memoria. El Raloxifeno también aumenta la expresión de receptores de serotonina en los cerebros de ratas, un efecto que en los humanos podría mejorar el estado de ánimo y los síntomas afectivos.

En el estudio MORE se evaluó el riesgo de presentar disminución de la función cognitiva. El análisis fue realizado durante los tres años de tratamiento y se encontró que en el test cognitivo, dos de los seis test que se realizaron; el de memoria verbal y el test de atención, en ambos el raloxifeno disminuyó el riesgo de presentar disminución en la función cognitiva.⁵

1. Nilsen et al. Menopause 1998; 5:211-16
2. Wu et al. Brain Res 1999; 847:98-104
3. Cyr et al. Neuropsychopharmacol 2000; 23: 69-78.
4. Morris MC et al., Am J Epidemiol 1999; 149:789-93
5. Yaffe K et al. N Eng J Med 2001, in press

Dr. Danker

El estudio de Jon Nilsen y Frederick Naftolin I es el primero en informar acerca del efecto neurotrófico del raloxifeno. El principal hallazgo de éste estudio en células cultivadas (PC12), fue el hecho de que Raloxifeno induce la misma respuesta que el estradiol y no fue antagonista en presencia de éste. Debe destacarse que, si éstos resultados logran darse también in vivo, podrían tener importancia en la Enfermedad de Alzheimer. Aún se desconoce si éste efecto se produce mediante receptores alfa o beta.

El trabajo de Kristine Yaffe², revela que el tratamiento con Raloxifeno, durante tres años, no alteró los datos sobre la función cognitiva en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Se sabe que el raloxifeno estimula el crecimiento neurítico de células cultivadas¹, incrementa la actividad de la acetilcolinotransferasa, en el hipocampo de ratas ooforectomizadas³ y aumenta la expresión de receptor de serotonina en el cerebro de ratas seccionadas.

1. Nilsen J. Menopause 1998; 5:211-22
2. Yaffe K. N Eng J Med 2001:344:207-13
3. Wu X. Brain Res 1999; 847:98-104
4. Cyr. Neuropsychopharmacol 2000; 22: 69-72

4. Perfil de la paciente para raloxifeno

Dr. Haller

El raloxifeno estaría indicado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, y en prevención de la osteoporosis.

En pacientes mayores de 55 años con osteopenia severa el raloxifeno ocupa un lugar importante en el arsenal terapéutico de la osteoporosis.

Podríamos decir que en todo paciente con osteopenia y/o osteoporosis en donde un antirresortivo esté indicado, el raloxifeno se puede utilizar con toda confianza, siempre y cuando no existan contraindicaciones absolutas para su uso.

Dr. Danker

Mujer posmenopáusica, con riesgo de osteoporosis, con o sin riesgo de fracturas, sin signos ni síntomas vasomotores,

con riesgo normal o leve de enfermedad cardiovascular, con riesgo alto para cáncer de mama y/o endometrio.

5. Contraindicaciones del raloxifeno

Dr. Dankers

* Embarazadas, ya que aún no se ha establecido su teratogenicidad

*Lactantes

*Mujeres que aún menstrúan

* Perimenopáusicas (pues aún desarrollan folículos de mala calidad)

* Mujeres con síntomas vasomotores

*Antecedentes o presencia actual de tromboflebitis o tromboembolismo venoso

* Hipersensibilidad al raloxifeno