



Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs): bioquímica, farmacología y aplicación clínica en ginecología

José Terán Dávila,* Alejandro D. Teppa Garrán**

RESUMEN

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) se desarrollaron inicialmente como antiestrógenos para el tratamiento del cáncer de mama; sin embargo, se han demostrado otras indicaciones para el tratamiento y prevención de otras enfermedades. Los SERMs se unen al receptor estrogénico y modulan la transcripción genética mediada por el mismo. Por ejemplo, el tamoxifeno es un tratamiento efectivo contra el cáncer de mama hormonodependiente y puede prevenirlo en mujeres con alto riesgo para este padecimiento. El raloxifeno fue aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, pero también es útil para prevenir el cáncer de mama. Con el propósito de mejorar su eficacia y reducir la toxicidad se están desarrollando otros SERMs.

Palabras clave: SERMs, estrógenos, receptores estrogénicos, elementos respuesta estrogénicos.

ABSTRACT

The selective estrogen receptors modulators (SERMs) were initially developed as antiestrogens for the treatment of breast cancer, but their unusual properties have led to their use in the treatment and prevention of other diseases as well. SERMs bind the estrogen receptor (ER) and modulated ER-mediated gene transcription. Tamoxifen is an effective treatment for hormone responsive breast cancer and can prevent breast cancer in high-risk women. Raloxifene was approved for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women, also appears to prevent breast cancer. Other SERMs are in development, with the goal of improving efficacy and reducing toxicity.

Key words: SERMs, estrogens, estrogen receptor, estrogen response elements.

RÉSUMÉ

Les modulateurs sélectifs des récepteurs œstrogéniques (MSRE) ont été développés, au début, comme des anti-œstrogènes pour le traitement du cancer du sein, mais leurs propriétés inusuelles ont conduit vers leur emploi pour le traitement et prévention d'autres maladies. Les MSRE se joignent au récepteur œstrogénique (RE) et modulent la transcription génétique effectuée par celui-ci. Le tamoxifène est un traitement effectif contre le cancer du sein hormono-dépendant et peut le prévenir chez des femmes avec cette souffrance à risque élevé. Le raloxifène a été approuvé pour la prévention et traitement de l'ostéoporose post ménopausique, mais il est aussi utile pour prévenir le cancer du sein. D'autres MSRE sont en train de se développer dans le but d'améliorer leur efficacité et réduire la toxicité.

Mots-clé : MSRE, œstrogènes, récepteurs œstrogéniques, éléments réponse œstrogéniques.

RESUMO

Os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMs) foram desenvolvidos, no começo como anti-estrogênicos para o tratamento do câncer de mama, porém as suas propriedades inusuais têm os levado ao seu uso para o tratamento e prevenção de outras doenças. Os SERMs unem-se ao receptor estrogênico (RE) e modulam a transcrição genética mediada por ele mesmo o tamoxifeno é um tratamento efetivo contra o câncer de mama hormônio-dependente e o pode prevenir em mulheres com dito padecimento de alto risco. O raloxifeno foi avaliado para a prevenção e tratamento da osteoporose pós-menopausa, todavia também é útil para prevenir o câncer de mama. Outros SERMs estão sendo desenvolvidos com o objetivo de melhorar a sua eficácia e reduzir a toxicidade.

Palavras chave: SERMs, estrogênicos, receptores estrogênicos, elementos resposta estrogênicos.

* Servicio de Investigación y Docencia. Maternidad Concepción Palacios. Caracas, Venezuela.

** Departamento de Andrología, Clínica El Ávila, Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. José Terán Dávila, catireteran@hotmail.com
Recibido: noviembre, 2004. Aceptado: julio, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) son agentes que se unen al receptor estrogénico donde simulan la actividad de los estrógenos en ciertos tejidos, mientras inhiben su acción en otros. Algunos elementos de esta nueva clase de fármacos se han utilizado clínicamente durante décadas y recientemente se demostró su especificidad tisular. La mayor parte son compuestos no esteroides con estructura terciaria, que les permite interactuar con el receptor estrogénico para poder equiparar los efectos del estrógeno sobre algunos tejidos, mientras manifiestan efectos antiestrogénicos sobre otros.

CLASIFICACIÓN DE LOS SERMS

A raíz de la intensa investigación realizada en los últimos años, se ha elaborado una cantidad impresionante de medicamentos con propiedades para interactuar selectivamente sobre los receptores estrogénicos. En un intento por facilitar su estudio, los catalogaremos en cuatro grupos (figura 1): 1) los derivados del trifeniletileno, como: tamoxifeno, citrato de clomifeno (SERMs de primera generación), toremifeno, droloxifeno, idoxifeno, TAT-59, GW 5638 y MDL 103,323 (SERMs de segunda generación); 2) otros componentes no esteroides como: raloxifeno (SERMs de segunda generación), EM-800 (SCH 57050), EM-652 (SCH 57068), arzoxifeno (LY353381.HCL), LY357489, CP336,156, ospemifeno (SERMs de tercera generación), ormeloxifeno, lasofoxifeno (CP 336,156), pipendoxifeno (ERA-923), y bazedoxifeno (TSE-424, WAY-140424); 3) componentes esteroides como: fulvestrant (ICI 182,780); y 4) fitoSERMs, como: genisteína o *Cimicifuga racemosa*.

Tamoxifeno

Se sintetizó en la década de 1960, cuando se reconoció su efecto antiproliferativo sobre el tejido mamario. Sobresalen sus acciones estrogénicas en el hueso, los lípidos séricos y el endometrio. Recientemente se comenzó a entender cómo este medicamento puede modificar la expresión genética de acuerdo con un tejido en particular y, así, aparecieron los SERMs, de los cuales el tamoxifeno es el prototipo.¹ El tamoxifeno es un SERM derivado del trifeniletileno, aprobado en

1977 por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), como tratamiento contra el cáncer de mama avanzado. Este fármaco compite con los estrógenos por la unión al receptor, aunque la afinidad de ellos es mayor, unas 100 a 1000 veces; por lo tanto, el tamoxifeno debe coexistir en los tejidos en concentraciones superiores a los estrógenos.² Sus principales metabolitos son el N-esmetiltamoxifeno y el *trans*-4-hidroxitamoxifeno, que poseen afinidad por los receptores estrogénicos más parecida al 17 β -estradiol. Su vida media prolongada alcanza valores terapéuticos en varias semanas a la dosis de 20 mg al día y persiste en los tejidos durante varios meses después de discontinuar el tratamiento.³

El complejo tamoxifeno-RE se une al ADN; sin embargo, el mensaje agonista o antagonista de estrógenos está mediado a través de elementos promotores presentes según el tipo celular. El tamoxifeno bloquea la actividad del dominio de activación del RE AF-2, por consiguiente, se manifestará como un antagonista de los estrógenos en todos los ambientes celulares sobre genes que requieran sólo al AF-2; no obstante, en los ambientes donde el AF-1 sea el activador dominante, el tamoxifeno manifestará su habilidad como agonista parcial.⁴ Con base en ello, suponemos que el tamoxifeno tendrá una respuesta mejor en los tumores con predominio de los receptores estrogénicos beta (RE β positivos). Es interesante especular si los tumores RE β positivos tratados con tamoxifeno disminuyen el número de estos receptores como un mecanismo de adaptación para su crecimiento. Se puede estudiar si los genes supresores tumorales BRCA-1 y BRCA-2 reprimen la transactivación de los receptores estrogénicos mediante interacción directa con el receptor; de esta manera, la inactivación del BRCA-1 que conlleva a cáncer de mama y ovarios podría contribuir no solamente por alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, sino también a través de la alteración del funcionamiento del receptor estrogénico. El Proyecto de Prevención del Cáncer de Mama y Colon de Estados Unidos (NSABP-P1, por sus siglas en inglés),⁵ señala que 80% de las pacientes con cáncer de mama con la mutación BRCA-1 tienen receptores estrogénicos negativos (RE -), lo cual cuestiona la posible eficacia del tamoxifeno en este grupo de pacientes. La respuesta neta de los diferentes

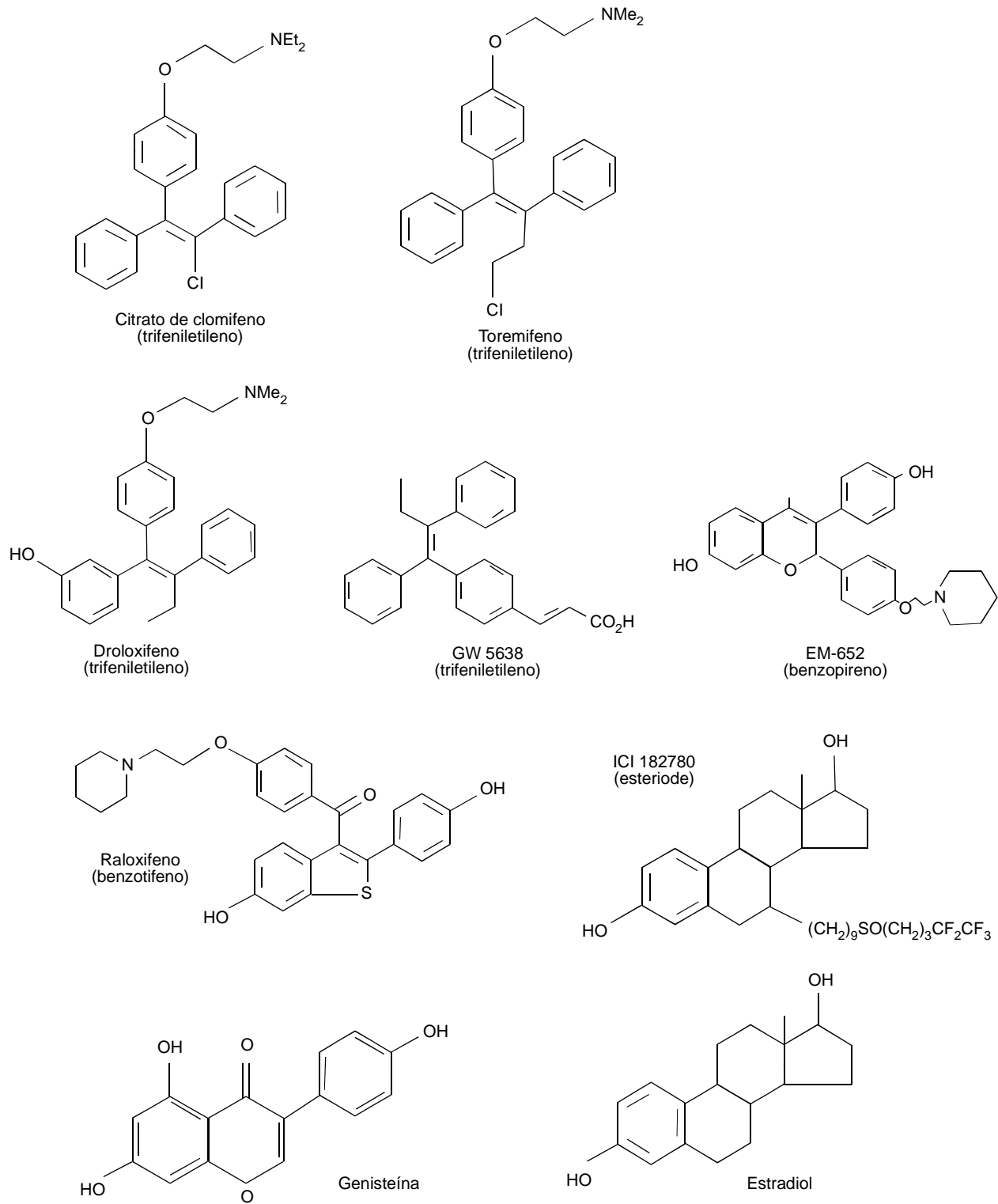


Figura 1. Estructura química de diferentes SERMs y el 17β-estradiol.

SERMs, como el tamoxifeno, puede depender del equilibrio particular de proteínas correpresoras y coactivadoras de una célula; por lo tanto, es posible inferir que en algunas células de cáncer de mama con abundancia de coactivadores, algunos SERMs, como el tamoxifeno, podrían tener mayor actividad como agonista de estrógenos y, de este modo, serían inefectivos o contraproducentes en algunos casos.

Shang y Brown⁶ demostraron que el tamoxifeno induce el reclutamiento de correpresores a los promotores de la transcripción genética en las células mamarias, pero en las células endometriales estimula el reclutamiento de coactivadores; por lo tanto, la actividad en el útero requiere de la elevada expresión del coactivador de receptores esteroides 1 (SRC-1, por sus siglas en inglés). El reclutamiento de las proteínas coactivadoras se acompaña de la acetilación de las histonas y, además, sabemos que el RE β carece de una porción larga del dominio F carboxilo terminal, que es muy importante para el efecto agonista de ciertos antiestrógenos, como el tamoxifeno.⁷ Mediante estudios de estructura molecular con cristalografía, se conoció que el tamoxifeno puede actuar como antagonista estrogénico, compitiendo con el estradiol en su unión al receptor estrogénico e induciendo cambios conformacionales que bloquean la interacción del complejo E/RE con las proteínas coactivadoras.⁶

Actúa como un agonista de los estrógenos^{3,8} en la mayor parte de los tejidos. Las acciones estrogénicas del tamoxifeno incluyen la síntesis de receptores para la progesterona (RP) y la disminución de la reabsorción ósea. Reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas clínicas posmenopáusicas en 19%; no obstante, la densidad mineral ósea (DMO) puede disminuir en mujeres premenopáusicas porque el tamoxifeno antagoniza la mayor actividad estrogénica basal. Tiene un efecto estrogénico sobre el endometrio, que amerita la estrecha vigilancia del mismo, ya que se ha reportado su asociación en 2.5 veces la posibilidad de inducir hiperplasia y cáncer endometrial de bajo grado en mujeres posmenopáusicas.⁹ Su efecto sobre el hígado es agonista, mediando una reducción de los valores séricos de colesterol total y LDL, con elevación de las concentraciones de triglicéridos, con aumento de algunos factores de la coagulación.¹⁰ También reduce la cantidad de antitrombina III, que

ocasiona un pequeño incremento en la incidencia de tromboembolismo.¹¹ En la mama, la vagina y el SNC tiene acción antiestrogénica.⁸

El tamoxifeno es ampliamente utilizado en oncología para el tratamiento del cáncer de mama con metástasis y RE +, terapia del cáncer de mama temprano, como prevención primaria en mujeres con riesgo elevado para cáncer de mama, como aquellas con antecedentes de familiares con cáncer de mama antes de los 40 años, y cáncer *in situ* o con hiperplasia atípica. Debido a su asociación con mayor riesgo de cáncer endometrial y otros efectos secundarios, como la enfermedad tromboembólica, es conveniente analizar su inocuidad para poder emplearla en mujeres sanas y en terapias prolongadas para prevenir la aparición de un posible cáncer de mama. Analizaremos brevemente los resultados de los cuatro estudios de prevención del cáncer de mama que se realizaron en mujeres sanas, de carácter multicéntrico, doble ciego, prospectivo, controlado por placebo y al azar. De ellos, los dos primeros son estudios europeos muy pequeños que muestran un riesgo reducido pero no significativo. Por contraste, el tercer ensayo que es estadounidense, y el cuarto, que es internacional, muestran las ventajas del medicamento. Uno de ellos compara a 2,700 mujeres italianas histerectomizadas sin cáncer de mama e ingiriendo 20 mg diarios de tamoxifeno durante casi cinco años, con 2,708 tomando un placebo, permitiendo a algunas de ellas recibir terapia hormonal de reemplazo (THR) para el tratamiento de los síntomas climatéricos. Se observó que en las usuarias de tamoxifeno, con riesgo reducido para cáncer de mama, no había un efecto protector significativo, a diferencia de las pacientes que recibieron THR.¹² Veronesi y colaboradores¹³ indicaron que el efecto protector del tamoxifeno es sólo en las mujeres con riesgo marcado para cáncer de mama con tumores con RE +, a diferencia de las mujeres de bajo riesgo.

El otro estudio europeo,¹⁴ realizado en el Hospital Royal Marsden de Londres, analizó la capacidad preventiva del tamoxifeno para cáncer de mama en 2,494 mujeres sanas de 30 a 70 años de edad, con historia familiar positiva, quienes ingirieron 20 mg del fármaco al día, o un placebo durante ocho años; sólo se observó la capacidad preventiva del tamoxifeno en

las usuarias de THR, pero no en el resto de las participantes. La investigación estadounidense NSABP-P1,⁹ que abarca a 13,388 mujeres, concluye una reducción global del 49% de los casos de cáncer de mama invasivo o no, en mujeres con riesgo, que tomaron 20 mg de tamoxifeno durante cinco años. El estudio Internacional (IBIS-I, por sus siglas en inglés),¹⁵ donde se administraron 20 mg diarios de tamoxifeno, durante cinco años, a 7,152 mujeres de 35 a 70 años con antecedente familiar para cáncer de mama, mostró la reducción del 25% de los casos de cáncer de mama invasivo con la quimioprevención. Además, se reportó mayor frecuencia de episodios tromboembólicos en usuarias de tamoxifeno.

En el año 2003 Cuzick y colaboradores¹⁶ evaluaron los resultados de estos estudios en conjunto y reportaron que con el uso de tamoxifeno hubo una reducción del 38% en la incidencia de cáncer de mama con RE +. Actualmente se realiza el Estudio de Tamoxifeno y Raloxifeno (STAR, por sus siglas en inglés) o NSABP-P2, el cual fue designado para resolver las controversias mostradas por las diferentes investigaciones señaladas. Este estudio comenzó en julio de 1999 en casi 500 centros estadounidenses, con el objetivo de comparar la eficacia e inocuidad del tamoxifeno a dosis de 20 mg diarios, frente al raloxifeno a 60 mg al día, en 22,000 mujeres posmenopáusicas mayores de 35 años de edad con riesgo aumentado para cáncer de mama, de acuerdo con los criterios de Gail.

El tamoxifeno también se utiliza como inductor de la ovulación, en forma muy parecida al citrato de clomifeno (CC); es decir: ciclos de cinco días, comenzando el tercero al quinto día del ciclo menstrual, con dosis crecientes de 20 mg en la medida que no se alcanza la meta de la ovulación. Boostanfar y colaboradores¹⁷ señalan que el tamoxifeno, con respecto al CC, aumenta la tasa de embarazos, disminuye los abortos, no afecta el moco cervical y reduce la disfunción de la fase lútea debido a su mayor efecto estrogénico sobre el útero.

Los estrógenos son muy efectivos para controlar los trastornos vasomotores; sin embargo, todos los SERMs actúan como antiestrógenos en los centros regulatorios hipotalámicos y producen mayor frecuencia de bochornos. El tamoxifeno incrementa la incidencia de los bochornos en 17% comparado con un placebo.¹⁸

Dhandapani y Brann¹⁹ comprobaron que el 17 β -estradiol y el tamoxifeno tienen efectos neuroprotectores al estimular la síntesis del factor de crecimiento beta 1, derivado de los astrocitos.

El IGF I y el IGF II pueden activar al receptor estrogénico directamente. En este sentido, Wong y colaboradores²⁰ determinaron que el tamoxifeno tiene la capacidad para reducir la síntesis de ADN estimulada por los IGF al actuar sobre los receptores estrogénicos.

Citrato de clomifeno

Es miembro de la familia trifeniletileno, disponible comercialmente como una sal deshidrogenada de citrato en una mezcla racémica de dos isómeros, 38% del zuclomifeno (cis) con actividad estrogénica y 62% del enclomifeno (trans) con actividad antagonista. Ésta ha sido demostrada en la vagina, cuello uterino, endometrio, hipotálamo y otras zonas del SNC.

El citrato de clomifeno es el primer SERM aprobado por la FDA para la inducción de la ovulación desde 1967. Se administra para el desarrollo folicular, con efecto antiestrogénico en el hipotálamo, que favorece la descarga de GnRH y LH, habitualmente a dosis de 50 a 200 mg durante cinco días, iniciando el tercero al quinto días del ciclo menstrual. Alrededor del 80 al 90% de las pacientes tratadas con el citrato de clomifeno ovulan y la mitad de ellas logra un embarazo.²¹

Toremifeno

Desde el punto de vista estructural difiere del tamoxifeno sólo por la presencia de un átomo de cloro en la posición cuatro. No es extraño que su perfil farmacológico y clínico sea parecido. Tiene actividad antitumoral en el carcinoma mamario, con efecto estrogénico en el útero y el hueso. Ha demostrado resistencia cruzada con el tamoxifeno en tumores mamaros resistentes, lo que indica descartar su probable indicación como agente de segunda línea en los casos de resistencia al tamoxifeno y también tiene un efecto menor sobre el hueso.²²

Droloxifeno

El 3-hidroxitamoxifeno tiene parecido estructural y espectro funcional similar al tamoxifeno, aunque con mayor afinidad por los receptores estrogénicos. En los ensayos

de fase III realizados mostró menor actividad que el tamoxifeno, lo que ocasionó la pérdida del interés en su uso clínico.²³

Idoxifeno

Es un análogo del tamoxifeno, con la sustitución de un átomo de yodo en la posición cuatro y una cadena lateral pirrolidino, lo que aumenta la afinidad por el RE. Los estudios preclínicos muestran potente supresión del crecimiento de los tumores mamarios y efectos estrogénicos en el hueso e hígado. Su probable utilidad en la prevención y tratamiento del cáncer de mama no se ha explotado debido a un insospechado e inexplicado aumento en la incidencia de pólipos y prolapsos uterinos, que provocó la discontinuación de su desarrollo clínico.²⁴

TAT-59

Derivado fosforilado del 4-hidroxitamoxifeno, desarrollado en Japón para el tratamiento del cáncer de mama, aunque actualmente está abandonado su progreso clínico.²⁵

GW 5638

Ácido carboxílico desarrollado a partir del tamoxifeno con el objetivo de alcanzar actividad antiestrogénica total en la mama y el útero, manteniendo actividad agonista en los huesos y en el sistema cardiovascular. Teóricamente el componente ácido carboxílico debe dificultar el paso del GW 5638 al SNC, lo que evitaría la aparición de trastornos vasomotores. Actualmente está en desarrollo con muy buenas perspectivas en los estudios preclínicos.²⁶

MDL 103,323

Es un SERM derivado del enclomifeno que en los estudios preclínicos aumentó la mineralización ósea de la espina lumbar en ratas ovariectomizadas.²⁷ También demostró una excelente potencia antitumoral en cáncer mamario en ratas.²⁸

Raloxifeno

Es un SERM que se desarrolló a comienzos de la década de 1980 derivado del benzotiofeno, con afinidad por los receptores estrogénicos, similar al estradiol y con actividad estrogénica manifiesta en la regenera-

ción del hueso en varios pasos del metabolismo de los lípidos séricos, lipoproteínas y fibrinógeno, pero con efectos antagonistas en los tejidos endometrial y mamario.^{29,30} El raloxifeno no parece actuar como el tamoxifeno, es decir, a través de dominios de activación AF-1 y AF-2 de los RE, sino que su selectividad tisular parece ser consecuencia de la modulación de los RE β sobre los α .⁴ Se ha identificado un elemento de respuesta específico del raloxifeno que pudiera explicar algunas de las diferencias funcionales entre ambos.³¹ Sin embargo, actúa en forma similar al tamoxifeno en las células mamarias, es decir, promoviendo el reclutamiento de correpresores de la transcripción genética, pero en las células endometriales no ocurre lo mismo, pues tiene un efecto neutral en el útero.⁶

Los resultados del estudio Evaluación de Múltiples Consecuencias del Raloxifeno (MORE, por sus siglas en inglés), realizado en 180 centros de 25 países que incluyó a 7,705 pacientes con osteoporosis, indican que el tratamiento con 60 mg de raloxifeno diarios, durante tres años, incrementó alrededor del 2 al 3% la DMO de la columna comparado con un placebo, y ofreció una reducción del riesgo relativo de fractura vertebral del 55% en las mujeres sin fractura preexistente, y en 30% de las que tenían una fractura previa en relación con el grupo placebo.³² Aunque el tratamiento durante cuatro años no afectó significativamente el riesgo de episodios cardiovasculares en la población con bajo riesgo para coronariopatías, sí lo hace en las que tienen riesgo elevado de sucesos coronarios agudos, así como para prevención secundaria.³³

El raloxifeno ha demostrado eficacia en el tratamiento y prevención del cáncer mamario con receptores positivos para estrógenos y, en el citado estudio MORE, redujo en 76% el cáncer invasor de ese órgano, en comparación con el grupo control.³⁴ El estudio MORE se realizó en pacientes posmenopáusicas de edad avanzada que no tenían mayor incremento del riesgo para cáncer de mama y, obviamente, estos resultados favorables no deben extrapolarse a las mujeres más jóvenes y con riesgo presente; no obstante, esta incógnita pronto será resuelta cuando se conozcan los resultados del estudio STAR, señalado previamente. Además, y en forma similar al tamoxifeno, disminuye la densidad mamaria.

En el grupo de pacientes del estudio MORE, evaluado con ultrasonografía transvaginal, se observó que el grupo tratado con ese medicamento presentó el mismo grosor endometrial que el grupo placebo. En el sistema cardiovascular, el tratamiento con raloxifeno también ha señalado mejoría. Barret-Connor y colaboradores³³ señalaron la disminución de sucesos cardiovasculares en 40% de 1,035 pacientes que en el estudio MORE tenían factores de riesgo cardiovascular elevados. Aunque no se sabe la razón de esta gran ventaja, es posible explicarla porque el raloxifeno disminuye las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL); y, a diferencia de los estrógenos, por vía oral, no se incrementan las concentraciones de triglicéridos.³⁵ Todo parece indicar que el raloxifeno no modifica las concentraciones de proteína C reactiva, a diferencia de los estrógenos administrados por vía oral,³⁶ el cual es un elemento bioquímico que parece predecir los episodios cardiovasculares mejor que la concentración de LDL colesterol.³⁷ Es posible que esta incógnita sea resuelta cuando se publiquen los resultados del estudio aleatorio: Uso del Raloxifeno como Cardioprotector (RUTH, por sus siglas en inglés) en más de 10,000 mujeres posmenopáusicas de 26 países, donde se evalúa si realmente el raloxifeno posee efectos cardioprotectores en pacientes posmenopáusicas con riesgo para enfermedad coronaria.³⁸

El tratamiento con estrógenos y con tamoxifeno y raloxifeno incrementa en 1.5 a 3 veces el riesgo relativo de enfermedad tromboembólica, aunque el riesgo absoluto es muy pequeño.³⁴ Neele y colaboradores,³⁹ en un estudio aleatorio controlado con placebo y doble ciego, comunicaron que el tratamiento con raloxifeno a las dosis habituales por un lapso de tres meses eleva las concentraciones de betaendorfinas. Hay que advertir a las pacientes sobre la posible aparición de calambres en las piernas y bochornos. Weisinger y colaboradores⁴⁰ observaron que el raloxifeno incrementa la DMO y disminuye los marcadores bioquímicos de resorción ósea y de LDL-colesterol, en posmenopáusicas sometidas a diálisis por osteodistrofia renal. Este hecho es muy importante porque el grupo de pacientes se encuentra en una situación de riesgo elevado para osteoporosis y dislipidemia, y en el cual el tratamiento de reempla-

zo hormonal podría estar contraindicado, especialmente en las pacientes urémicas, debido a la farmacocinética del estradiol, a diferencia de la eliminación básicamente hepática de los SERMs.

EM-800 (SCH 57050) y EM-652 (SCH 57068)

El EM-800 es la prodroga del EM-652 o acolbifeno, que proviene del benzopirano y con una elevada afinidad por los RE. En modelos preclínicos ha demostrado una potente supresión del crecimiento de tumores mamarios, efectos antiestrogénicos en el útero y actividad estrogénica en el hígado y el hueso.⁴¹ Tatchum-Talom y colaboradores⁴² reportaron que el EM-652 relaja la vasculatura mesentérica por una vía independiente del endotelio mediada por receptores estrogénicos.

Arzoxifeno

Nuevo y más potente análogo del raloxifeno que suprime eficazmente el crecimiento de células de cáncer de mama *in vitro*, con efectos agonistas sobre el hígado y el hueso, y antiestrogénicos sobre el endometrio. Al igual que con los otros nuevos SERMs, existe poca experiencia en su uso clínico; por ello se desconocen sus efectos cardiovasculares sobre el SNC, así como la dosis óptima y duración del tratamiento.^{30,43}

LY357489 y CP336,156

El LY357489 es un derivado del raloxifeno y el CP336,156 del tetrahidronaftaleno, que tienen un perfil farmacológico similar al arzoxifeno.^{30,43,44}

Ospemifeno (FC 1271a)

Trifeniletileno que proviene del toremifeno, del cual es un metabolito activo y actualmente en desarrollo para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama y la osteoporosis.^{45,46}

Fulvestrant (ICI 182,780)

Compuesto esteroideo derivado del estradiol con una larga cadena hidrofóbica en la posición 7 alfa que le otorga propiedades antiestrogénicas. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la transactivación del receptor estrogénico de ambos dominios AF-1 y AF-2, alterar la dimerización e inducir la degradación de los

receptores estrogénicos.⁴⁷ Su afinidad por los receptores estrogénicos es similar al estradiol y, por lo tanto, 100 veces mayor que la del tamoxifeno. Los estudios preclínicos muestran un claro efecto antiestrogénico en la mama y el útero, pero parece tener poco efecto en los huesos. Debido a su mecanismo de acción, su efecto sobre el hueso, hígado y otros órganos debe ser como antagonista estrogénico.⁴⁸ Debido a su estructura molecular debe tener una permeabilidad limitada al SNC, resultando en ausencia de trastornos vasomotores secundarios, que son un problema clínico importante en relación con otros SERMs.⁴⁸

FitoSERMs

La genisteína es un compuesto no esteroide derivado de las plantas con ciertas propiedades estrogénicas y antiestrogénicas.³⁵ La raíz *Cimicifuga racemosa* mostró tener varias de las acciones benéficas del 17 β -estradiol, incluyendo la reducción de las concentraciones de gonadotropinas, aumento de la mineralización ósea y efectos favorables en las vías urinarias, y sin efectos uterotróficos.⁴⁹

Ormeloxifeno y levormeloxifeno (NNC 46-0020)

El ormeloxifeno es un benzopirano usado en India durante mucho tiempo como anticonceptivo oral, mientras el levormeloxifeno es su enantiómero activo. El desarrollo clínico de éste último ha sido discontinuado debido a su relación con aumento del prolapso uterino e incontinencia urinaria.^{50,51}

Lasofoxifeno (CP 336,156)

Es un SERM naftaleno, de reciente desarrollo y sin reportes clínicos, aunque ha mostrado efectos tóxicos similares a otros SERMs.⁵⁰⁻⁵²

Pipendoxifeno (ERA-923)

Es un SERM tipo indol en desarrollo clínico para el tratamiento del cáncer de mama metastásico refractario al tratamiento con tamoxifeno.^{50,51}

Bazedoxifeno (TSE-424, WAY-140424)

Es otro derivado indol en desarrollo clínico para mejorar las cualidades del raloxifeno.^{50,51}

Nuevos SERMs

Se están desarrollando nuevos SERMs para prevenir y tratar la osteoporosis, cáncer de mama y la enfermedad cardiovascular, como: MDL 101,986, SR16234, los derivados tetrahidroisoquinolina y 2-fenilspiroindenos.^{50,51}

FARMACOCINÉTICA

El tamoxifeno y el toremifeno tienen una biodisponibilidad del 100% y los metaboliza el sistema enzimático del citocromo P450. La biodisponibilidad del raloxifeno es del 2% y es metabolizado por conjugación con glucoronidos. En cambio, la biodisponibilidad oral del fulvestrant es menor. Se administra por vía parenteral. Todos los SERMs se unen estrechamente a las proteínas plasmáticas (> 95%) y tienen tiempos de vida media prolongados (27.7 horas a siete días). La vía de eliminación es generalmente hepática y pueden interactuar potencialmente con otros medicamentos, como warfarina, inhibidores de la aromataza, esteroides, rifampicina y colestiramina.⁴⁵

FARMACODINAMIA

El mensaje agonista o antagonista de estrógenos del complejo SERMs-RE, luego de su unión al núcleo, está sujeto a la actividad de los elementos promotores presentes de acuerdo con el tipo celular. Estructuralmente los antiestrógenos tienen cadenas laterales largas y polares, a diferencia de los agonistas estrogénicos.⁵³

APLICACIONES CLÍNICAS

Tomando como base sus mecanismos de acción y su perfil farmacológico, estos compuestos tienen varios usos clínicos potenciales.

Prevención y tratamiento de la osteoporosis

El raloxifeno es una alternativa demostrada en el tratamiento de la osteoporosis, en las pacientes con contraindicación para el uso de estrógenos e intolerancia a los bifosfonatos, en las cuales se quiera beneficiar de las otras propiedades del medicamento como son: sus efectos antiestrogénicos en la mama y

útero, su acción estrogénica vascular y hepática y de bajo riesgo para enfermedad tromboembólica. Es el único SERM aprobado por la FDA para prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas.

Tanto el tamoxifeno como el toremifeno tienen una acción estrogénica débil sobre el hueso, que se comprueba con los discretos incrementos de la DMO observados en las pacientes tratadas durante dos años, afectadas por cáncer de mama.¹⁸

Prevención del cáncer de mama

Aunque los estudios clínicos no muestran resultados concluyentes, hay que considerar el uso del tamoxifeno para la prevención del cáncer de mama en las mujeres con características similares a las del ensayo NSABP, así como indicar el raloxifeno en posmenopáusicas con osteoporosis con riesgo adicional para cáncer de mama, de acuerdo con los resultados mostrados en el estudio MORE.

Tratamiento coadyuvante del carcinoma ductal *in situ*

Fisher y colaboradores,⁵⁴ mediante un estudio al azar y controlado, reportaron que el tamoxifeno disminuye la incidencia de cáncer de mama ipsi y contralateral, de pacientes con carcinoma ductal *in situ*, tratadas con tumorrectomía y radioterapia, aunque con ventajas menos transparentes en aquellas tratadas sólo con mastectomía.

Tratamiento del cáncer de mama con metástasis

La FDA ha aprobado al tamoxifeno y al toremifeno para el tratamiento del cáncer de mama avanzado.³⁵ Ambos medicamentos son capaces de mantener la regresión tumoral y estabilizar la enfermedad durante tiempos prolongados en más del 30% de las pacientes con cáncer de mama con metástasis, sean pre o posmenopáusicas.^{55,56} Ambos tratamientos son más eficaces en los tumores RE +/RP +, seguido de los RE +/RP -, con muy pocas ventajas para las pacientes con ambos receptores negativos.⁵⁵

Gradishar y colaboradores⁵⁷ usaron el raloxifeno a dosis elevadas para el tratamiento de posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado. El arzoxifeno mostró una modesta actividad en este grupo de pacientes en estudios de fase I.⁵⁸ El idoxifeno tuvo, en estudios de fase I y II, una excelente actividad clínica,

inclusive en pacientes resistentes al tamoxifeno, pero su toxicidad uterina ha limitado su uso.²⁴ El EM-800 ha producido resultados optimistas, por lo que actualmente están en desarrollo los estudios de fase III.³⁰ El ICI182,780, en estudios de fase I y II, demostró ventajas en más del 60% de las pacientes posmenopáusicas con tumores mamarios resistentes al tamoxifeno tratadas.⁵⁹

Tratamiento coadyuvante del cáncer de mama

El tamoxifeno es el único SERM aprobado por la FDA para esta indicación. Es efectivo en pacientes pre y posmenopáusicas para reducir la recurrencia y la mortalidad asociada al cáncer de mama, principalmente con tumores RE +/RP +.⁸ Un metaanálisis de 55 estudios clínicos reunió a 37,000 pacientes con cáncer de mama, con tamoxifeno como tratamiento coadyuvante durante cinco años, evidenció una disminución del 47% en la tasa de recurrencias a los cinco años y del 26% en la mortalidad a los 10 años.⁶⁰ Los mejores resultados se obtienen con el tratamiento durante cinco años, observándose, luego, una continua reducción de las ventajas, concomitante al aumento de la toxicidad. Se están realizando dos estudios con el propósito de definir la duración del tratamiento con tamoxifeno (ATLAS y ATTOM, por sus siglas en inglés).³⁵ Más de la mitad de las pacientes con cáncer de mama avanzado y RE + respondieron favorablemente al tratamiento, en contraste con sólo 5% de aquellas con RE -.⁶¹

Tratamiento médico de la leiomiomatosis uterina

La coexistencia de receptores para estrógenos y progesterona en estos tumores del músculo liso uterino ha conducido a su manipulación hormonal. Rivera y colaboradores⁶² comunicaron el uso de SERMs en casos de leiomiomas benignos metastásicos.

CONCLUSIONES

Las acciones nucleares específicas de los estrógenos y los SERMs están determinadas por su estructura, la isoforma del receptor estrogénico al que se unen, los cambios conformacionales de éste inducidos por el ligando, las características del gen promotor activado y el equilibrio de coactivadores y correpresores que modulan la respuesta transcripcional final. Cuando

un agonista estrogénico se une al receptor estrogénico, recluta a su vez proteínas coactivadoras que permiten al receptor transmitir su información al aparato transcripcional; pero, por contraste, cuando el receptor estrogénico es ocupado por un antagonista, se reclutan proteínas correpressoras. Adicionalmente a la vía clásica de activación de la transcripción del receptor por unión a su ligando, estos receptores pueden activarse en ausencia de su ligando natural por factores de crecimiento u otros agentes que elevan las concentraciones intracelulares de adenosin monofosfato cíclico (AMP_c), mediante acciones de fosforilación o, inclusive, por un mecanismo no genómico. Como resultado, el receptor estrogénico parece ser un punto de convergencia de señales provenientes de múltiples vías, lo que complica los estudios de farmacodinamia de los estrógenos, los antiestrógenos y los SERMs, los cuales son compuestos que representan un gran avance terapéutico para la práctica clínica debido a su especificidad tisular. Las características únicas de estos agentes están determinadas por la expresión diferencial relativa de las proteínas coactivadoras y correpressoras, así como por la síntesis heterogénea de los RE presentes en los tejidos.

Cuando se conozcan con más detalle los procesos involucrados en el funcionamiento de los receptores estrogénicos y los mecanismos de acción moleculares de los SERMs, ayudará a explicar muchas de sus propiedades. Proveerá las bases para el desarrollo de nuevos SERMs, reemplazando el método empírico actual, como hemos visto en esta revisión, donde la mayor parte de ellos son derivados, por simples sustituciones moleculares, del tamoxifeno y el raloxifeno, y es posteriormente cuando se delimitan sus propiedades resultantes. Dentro de poco se dispondrá de nuevos fármacos que expresarán selectivamente las acciones estrogénicas favorables sobre unos tejidos, mientras se suprimen sus efectos indeseables en otros. Estos agentes se utilizarán cada vez más en el futuro. Meegan y Lloyd⁶³ han propuesto el término de moduladores selectivos de los subtipos de los receptores estrogénicos (SERMs), para unos nuevos agentes en progreso, con actividad aún más específica que la de los SERMs.

REFERENCIAS

1. Top S, Vessieres A, Pigeon P, Rager MN, Huche M, Salomon E, et al. Selective estrogen-receptor modulators (SERMs) in the cyclopentadienylrhenium tricarbonyl series: synthesis and biological behaviour. *Chembiochem* 2004;5:1104-13.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
3. Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen: A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 1989;37:451-90.
4. Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor beta-isoform (ER beta) of the human estrogen receptor modulates ER alpha transcriptional activity and is a regulator of the cellular response to estrogen and antiestrogens. *Endocrinology* 1999;140:5566-78.
5. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA-1 and BRCA-2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1). *Breast Cancer Prevention Trial. JAMA* 2001;286:2251-6.
6. Shang Y, Brown M. Molecular determinants for the tissue specificity of SERMs. *Science* 2002;295:2465-8.
7. Montano M, Muller V, Trobaugh A. The carboxy-terminal F domain of the human estrogen receptor: Role in the transcriptional activity of the receptor and the effectiveness of antiestrogens as estrogen antagonists. *Mol Endocrinol* 1995;9:814-25.
8. Osborne CK, Zhao HH, Fuqua SAW. Selective estrogen receptor modulators: structure, function, and clinical use. *J Clin Oncol* 2000;18:3172-86.
9. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.
10. Koshizuka K, Serizawa M, Hasuda N, Furuya K, Mouri N, Takano K, et al. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia-report of 3 cases. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004;31:1109-12.
11. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1991;9:286-91.
12. Veronesi U, Maisonneuve P, Sacchini V, Rotmensz N, Boyle P and the Italian Tamoxifen Study Group. Tamoxifen for breast cancer among hysterectomised women. *Lancet* 2002;359:1122-4.
13. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, Costa A, Sacchini V, Travaglini R, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:160-5.
14. Powles TJ, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
15. International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I). First results from the IBIS-I: a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-24.
16. Cuzick J, Powles TJ, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley

- S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
17. Boostanfar R, Jain JK, Mishell DR, Paulson RJ. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. *Fertil Steril* 2001;75:1024-26.
 18. Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1158-62.
 19. Dhandapani K, Brann D. Neuroprotective effects of estrogen and tamoxifen in vitro: a facilitative role for glia? *Endocrine* 2003;21:59-66.
 20. Wong C, Lai T, Hilly JM, Stewart CE, Farndon JR. Selective estrogen receptor modulators inhibit the effects of insulin-like growth factors in hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132:998-1006.
 21. Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effects on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982;37:161-7.
 22. Vogel CL, Shemano L, Schoenfelder J. Multicenter phase II efficacy trial of toremifene in tamoxifen-refractory patients. *J Clin Oncol* 1993;11:345-50.
 23. Rauschnig W, Pritchard KI. Droloxifeno, a new antiestrogen: Its role in metastatic breast cancer. *Breast cancer Res Treat* 1994;31:83-94.
 24. Chander SK, McCague R, Luqmani Y. Pyrrolidino-4-iodotamoxifen and 4-iodotamoxifen, new analogues of the antiestrogen tamoxifen for the treatment of breast cancer. *Cancer Res* 1999;51:5851-8.
 25. Toko T, Sugimoto Y, Matsuo K, Yamasaki R, Takeda S, Wierzba K, et al. TAT-59, a new triphenylethylene derivative with antitumor activity against hormone-dependent tumors. *Eur J Cancer* 1990;26(397-404).
 26. Wilson TM, Henke BR, Momtahan TM. 3-(4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenyl)acrylic acid: A non-steroidal estrogen with functional selectivity for bone over uterus in rats. *J Med Chem* 1994;37:1550-2.
 27. Ammann P, Bourrin S, Bonjour JP, Brunner F, Meyer JM, Rizzoli R. The new selective estrogen receptor modulator MDL 103,323 increases bone mineral density and bone strength in adult ovariectomized rats. *Osteoporos Int* 1999;10:369-76.
 28. Bitonti AJ, Baumann RJ, Bush TL, Cashman EA, Wright CL, Prakash NJ. Antitumor and chemopreventive effects of a clomiphene analog, MDL 103,323, in mammary carcinoma. *Anticancer Res* 1996;16:2553-7.
 29. Black LJ, Jones CD, Folcone JF. Antagonism of estrogen action with a new benzothiophene-derived antiestrogen. *Life Sci* 1983;32:1031-6.
 30. Dhingra K. Antiestrogens: Tamoxifen, SERMs and beyond. *Invest New Drugs* 1999;17:285-311.
 31. Yang NN, Venugopalan M, Hardikar S, Glasebrook AL. Identification of an estrogen response element activated by metabolites of 17-beta-estradiol and raloxifene. *Science* 1996;273:1222-5.
 32. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
 33. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
 34. Cummings SR, Eckert SE, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, 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.
 35. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators. Mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:518-29.
 36. Walsh BW, Paul S, Wild RA, Dean RA, Tracy RP, Cox DA, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:214-8.
 37. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
 38. Mosca L, Barrett-Connor E, Wenger NK, Collins P, Grady D, Komitzer M, et al. Design and methods of the Raloxifene Use for the Heart (RUTH) study. *Am J Cardiol* 2001;88:392-5.
 39. Neele SJ, Evertz R, Genazzani AR, Luisi M, Netelenbos C. Raloxifene treatment increases plasma levels of beta-endorphin in postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2002;77:1110-7.
 40. Weisinger JR, Heilberg IP, Hernández E, Carlini R, Bellorin-Font E. Selective estrogen receptor modulators in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 2003;Jun:62-65.
 41. Labrie F, Labrie C, Belanger A, Simard J, Gauthier S, Luu-The V, et al. EM-652 (SCH 57068), a third generation SERM acting as pure antiestrogen in the mammary gland and endometrium. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1999;69:51-84.
 42. Tatchum-Talom R, Martel C, Labrie F, Marette A. Acute vascular effects of the selective estrogen receptor modulator EM-652 (SCH 57068) in the rat mesenteric vascular bed. *Cardiovasc Res* 2003;57:535-43.
 43. Palkowitz AD, Glasebrook AL, Thrasher KJ, Hauser KL, Short LL, Phillips DL, et al. Discovery and synthesis of [6-hydroxy-3-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenoxy]-2-(4-hydroxyphenyl)]benzo[b]thiophene: a novel, highly potent, selective estrogen receptor modulator. *J Med Chem* 1997;40:1407-16.
 44. Ke HZ, Paralkar VM, Grasser WA, Crawford DT, Qi H, Simmons HA, et al. Effects of CP-336,156, a new, nonsteroidal estrogen agonist/antagonist, on bone, serum cholesterol, uterus, and body composition in rats models. *Endocrinology* 1998;139:2068-76.
 45. Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:361-72.
 46. Komi J, Heikkinen J, Rutanen EM, Halonen K, Lammintausta R, Ylikorkala O. Effects of ospemifene, a novel SERM, on biochemical markers of bone turnover in healthy postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2004;18:152-8.
 47. Wakelin AE. Use of pure antiestrogens to elucidate the mode of action of oestrogens. *Biochem Pharmacol* 1995;49:1545-9.
 48. Wakelin AE. The future of new pure antiestrogens in clinical breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25:1-9.
 49. Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, et al. Phytoestrogens: endocrine disruptors or

- replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 2003;44:S9-S20.
50. Renaud J, Bischoff SF, Buhl T, Floersheim P, Fournier B, Halleux C, et al. Estrogen receptor modulators: Identification and structure-activity relationships of potent ER alpha-selective tetrahydroisoquinoline ligands. *J Med Chem* 2003;46:2945-57.
 51. Blizzard TA, Morgan JD, Mosley RT, Birzin ET, Frisch K, Rohrer SP, et al. 2-Phenylspiroindenes: a novel class of selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Bioorg Med Chem Lett* 2003;13:479-83.
 52. Ozolins TR, Gupta U. Embryo/fetal toxicity assessment of lasofoxifene, a selective estrogen receptor modulator (SERM), in rats and rabbits. *Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol* 2004;71:161-70.
 53. Zhang JX, Labaree DC, Mor G, Hochberg RB. Estrogen to antiestrogen with a single methylene group resulting in an unusual steroidal selective estrogen receptor modulator. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3527-35.
 54. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993-2000.
 55. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, et al. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: Results of a prospective Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10:1284-91.
 56. Vogel CL. Phase II and III clinical trials of toremifene for metastatic breast cancer. *Oncology* 1998;12:9-13.
 57. Gradishar WJ, Glusman FE, Vogel CL. Raloxifene HCL, a new endocrine agent, is active in estrogen receptor positive (ER +) metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;46:53 (abstr 209).
 58. Münster PN, Buzdar A, Dhingra K, Enas N, Ni L, Major M, et al. Phase I study of a third-generation selective estrogen receptor modulator, LY353381.HCL, in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:2002-9.
 59. Howell A, Robertson J. Response to a specific antioestrogen (ICI 182780) in tamoxifen-resistant breast cancer. *Lancet* 1995;345:989-90.
 60. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
 61. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
 62. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3183-8.
 63. Meegan MJ, Lloyd DG. Advances in the science of estrogen receptor modulation. *Curr Med Chem* 2003;10:181-210.

El periodo de dilatación es generalmente más lento que en el parto de vértice. Como la presentación permanece elevada, no obra como agente dilatador; la bolsa de las aguas es la única que representa este papel, y por eso hay que preservarla.

La ruptura espontánea prematura es frecuente, por desgracia.

Cuando la dilatación es completa, el período expulsivo se divide, como en el parto de vértice, en tres tiempos: encajamiento, descenso y liberación o desprendimiento.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:218.