

Efecto del raloxifeno versus terapia hormonal combinada sobre la densidad mamaria

Benigno
Linares-Segovia,¹
José Antonio
Rodríguez-Osorio,²
Germán
Storms-Salas,³
Enrique
Cervantes-Villarreal³

¹Maestro en Investigación Clínica. Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, IMSS, Guanajuato
²Médico residente de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, Salamanca, Guanajuato
³Ginecoobstetra. Hospital Regional de Petróleos Mexicanos, Salamanca, Guanajuato

Comunicación con:
Benigno
Linares-Segovia.
Tel: (477) 714 5859, extensión 202.
Fax: (477) 714 5859, extensión 114.
Correo electrónico: blinares@salud.gob.mx

RESUMEN

Objetivo: comparar el efecto del clorhidrato de raloxifeno *versus* terapia hormonal de reemplazo sobre la densidad mamaria en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia.

Material y métodos: ensayo clínico controlado doble ciego en 57 mujeres posmenopáusicas mayores de 55 años de edad, con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia. Se dividieron en forma aleatoria en grupo control (GC) con terapia hormonal de reemplazo, estradiol 10 mg y acetato de noristerona 30 mg, en aplicación cutánea (parches) durante seis meses; grupo intervenido (GI), tratado con clorhidrato de raloxifeno 60 mg vía oral. Se realizó mamografía pre y postratamiento para evaluar densidad mamaria de acuerdo con los criterios de BIRADS.

Resultados: 28 pacientes integraron el grupo GC y 29 el GI. En ocho (28.5 %) del grupo GC y una (3. %) del GI se incrementó la densidad mamaria; mientras que en ninguna del primero y cuatro (13.7 %) del segundo disminuyó la densidad mamaria ($p = 0.01$).

Conclusiones: el clorhidrato de raloxifeno en mujeres posmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis no incrementa la densidad mamaria.

SUMMARY

Objective: to compare in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia the effect of hydrochlorate of raloxifene *versus* hormone replacement therapy on the mammary density.

Method: a double blind, randomized clinical trial was conducted in 57 postmenopausal women older than 55 years with osteoporosis or osteopenia. Participants were randomly allocated in two groups: the intervention group (IG) received hydrochlorate of raloxifene and the control group (CG) received hormone replacement therapy during 6 months. A mammography to evaluate the change of the mammary density, according to the BIRADS criteria, was made before and after the treatment.

Results: twenty-eight patients received hormone replacement therapy and 29 hydrochlorate of raloxifene. Eight (28.5 %) patients of the IG and one (3.0 %) of the CG showed an increased mammary density; whereas in none of IG patients and in four (13.7%) of the CG, the mammary density decreased ($p = 0.01$).

Conclusions: the hydrochlorate of raloxifene in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia does not increase the mammary density.

Recibido: 10 de abril de 2006

Aceptado: 29 de marzo de 2007

Introducción

La menopausia constituye un evento único en la vida de las mujeres y corresponde a la última menstruación. Se presenta por la disminución de la función hormonal y gametogénica de los ovarios y marca la transición entre la etapa reproductiva y la no reproductiva. En las mujeres mexicanas la menopausia ocurre en promedio a los 49 años de edad, siendo precedida por un periodo variable durante el

cual pueden presentarse los síntomas y signos del síndrome climatérico, que en ocasiones demandan atención médica. Por otra parte, varios padecimientos cronicodegenerativos como la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular aterosclerosa, la atrofia genitourinaria y algunas alteraciones neurológicas inciden con más frecuencia durante la etapa posmenopáusica, originando deterioro de la calidad de vida e incremento de la morbilidad general.¹

Palabras clave

- ✓ raloxifeno
- ✓ mamas
- ✓ terapia hormonal de reemplazo
- ✓ osteoporosis
- ✓ osteopenia
- ✓ posmenopausia

Key words

- ✓ raloxifene
- ✓ breast
- ✓ hormone replacement therapy
- ✓ osteoporosis
- ✓ osteopenia
- ✓ postmenopause

Para el tratamiento de la osteoporosis se debe instituir tratamiento hormonal o farmacológico. La terapia hormonal de reemplazo (THR, estrógenos con o sin progestinas) además de ser la primera línea para aliviar los síntomas vasomotores y genitourinarios, lo son también para la prevención de la osteoporosis.¹

Un aspecto a tener en cuenta durante la THR es la densidad mamaria, que puede ser determinada mediante una mamografía. En 1992, el Colegio Americano de Radiología, en acuerdo con el Colegio Americano de Patólogos, propuso un sistema de informe mamográfico estandarizado conocido como BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) que incluye cinco categorías: 1) ninguna anomalía, 2) certeza de benignidad, 3) benignidad probable, 4) sospecha de malignidad y 5) malignidad segura. En cuanto a la densidad radiográfica del tejido mamario, este sistema incluye cuatro categorías: 1) completamente grasa, 2) grasa con tejido fibroglandular, 3) densa de forma heterogénea y 4) extremadamente densa.²

Lundström y colaboradores³ observaron aumento de densidad mamaria en 40 % de quienes tomaron TRH combinada continua, lo cual fue mucho más común que en quienes recibieron estrógenos orales (6 %) o estrógenos transdérmicos (2 %). Cuando se indica THR hay que tener en cuenta la dosis de estrógenos, ya que en un estudio de Dupont y Page se concluye que a dosis de 0.625 mg de estrógenos conjugados el riesgo relativo de cáncer de mama es de 0.8, pero si esta dosis se eleva a 1.25 mg por día, el riesgo relativo se duplica.⁴

El clorhidrato de raloxifeno, de la familia de los SERM (modulador selectivo de los receptores estrogénicos), está indicado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis.¹ El clorhidrato de raloxifeno tiene efecto antiestrogénico en la mama, tejido endometrial y hueso, y afecta favorablemente al metabolismo lipídico. Freedman encontró que el clorhidrato de raloxifeno no incrementa la densidad mamaria, evaluada por mamografía cuantitativa digitalizada en mujeres posmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis.⁵ Además, se ha demostrado que en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el riesgo de cáncer invasor de mama disminuyó en 76 % durante los tres años de tratamiento con raloxifeno.⁶

No se cuenta con estudios en población mexicana del efecto de la terapia hormonal de reemplazo (TRH) sobre la densidad mamaria, ni del riesgo que representa la TRH para cáncer de mama. En el presente estudio esperamos determinar el efecto de dos fármacos (uno hormonal y otro no hormonal) sobre la densidad mamaria en población mexicana y contribuir a optimar el tratamiento de la osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. El objetivo es comparar el efecto del clorhidrato de raloxifeno *versus* terapia hormonal de reemplazo sobre la densidad mamaria en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia.

Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico controlado doble ciego en 64 mujeres mayores de 55 años, posmenopáusicas, con diagnóstico de osteoporosis u osteopenia, de la clínica de climaterio del Hospital Regional de Pemex en Salamanca, Guanajuato, México. Las pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron divididas en forma aleatoria en dos grupos: I, recibió tratamiento con terapia hormonal de reemplazo (THR), estradiol 10 mg y acetato de noristerona 30 mg, en aplicación cutánea (parches); II, con clorhidrato de raloxifeno (CR), 60 mg vía oral; los tratamientos con ambos fármacos duraron 6 meses y fueron proporcionados por la farmacia del hospital. Se calculó un tamaño de muestra de 32 pacientes por grupo para poder detectar una diferencia de al menos 20 % en la frecuencia de casos entre los grupos con un error alfa de 0.05 y una potencia de 80 % y considerando una frecuencia reportada en el grupo control de 80 %.

El protocolo se aprobó por el Comité de Investigación del Hospital. Las pacientes incluidas fueron informadas de la naturaleza del mismo y firmaron consentimiento informado.

Para evaluar la densidad mamaria se realizó mamografía con mastógrafo modelo Giotto HT (*Internationale Medico Scientifica*), interpretada por un radiólogo experto, cegado para el tratamiento. Se consideró como cambio (aumento o disminución) de la densidad mamaria cuando el reporte de mamografía pasó de una

categoría a otra de la clasificación de BIRADS para la densidad del tejido mamario.²

Las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión se citaron para realizar mamografía, previo al tratamiento y a los 6 meses del mismo. Los grupos estuvieron cegados al investigador principal y al radiólogo responsable de la interpretación de las mamografías. Las participantes se evaluaron por un tercer observador que conocía el grupo al que pertenecía la paciente y llevó su control en la consulta externa durante el tiempo que duró el estudio.

Los resultados se reportan como medias $\pm$ desviación estándar, en caso de corresponder a variables cuantitativas y como frecuencias absolutas y relativas cuando fueron cualitativas. La comparación entre grupos se efectuó mediante *t* de Student no pareada y prueba exacta de Fisher, dependiendo del tipo de variable; un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Determinamos el riesgo relativo para cada tratamiento con respecto al incremento en la densidad mamaria como variable de desenlace.

Resultados

Se asignaron 32 participantes por grupo, cuatro del grupo I y tres del grupo II abandonaron el estudio. La muestra final fue de 57: 28 (49.1 %) del grupo I y 29 del II. No se encontró diferencia significativa en la edad, el índice de masa corporal, en los diagnósticos de osteopenia, osteoporosis ni en el diagnóstico de las mamografías iniciales (cuadro I).

Las mamografías realizadas a los 6 meses de tratamiento mostraron que en una de las pacientes del grupo CR y en 8 de las tratadas con THR se incrementó la densidad mamaria (OR = 0.09, IC 95 % 0.02-0.90); la tasa de episodios en el grupo CR fue de 3.4 % y de 28.6 para el grupo THR, la reducción absoluta y relativa del riesgo fue de 25.2 % y 87.9 %, respectivamente. El número de pacientes a tratar para evitar un caso de incremento en la densidad mamaria fue de 4. Por otro lado, en 4 (13.7 %) pacientes del grupo CR y en ninguna de las pacientes del grupo THR la densidad mamaria disminuyó.

Discusión

El incremento de la esperanza de vida al nacimiento en la población, particularmente de las mujeres, ocurrido en la última mitad del siglo XX, condicionó que un mayor número de mexicanas alcancen la edad promedio de la menopausia y pasen una importante parte de su vida en la condición posmenopáusica. Varios padecimientos crónico-degenerativos como la osteoporosis, inciden con más frecuencia durante la etapa posmenopáusica, originando deterioro de la calidad de vida. Diversos esquemas terapéuticos contemporáneos han demostrado ser efectivos en la prevención y control de la osteoporosis y algunos otros no han demostrado efectividad en la población mexicana.⁷

En nuestro estudio evaluamos dos de ellos: uno hormonal, terapia hormonal de reemplazo y otro no hormonal, clorhidrato de raloxifeno. Los resultados sugieren que la terapia hormonal de reemplazo representa hasta ocho veces más riesgo de incremento en la densidad mamaria, en comparación con el clorhidrato de raloxifeno, que incluso llega a disminuirla en más de 13 % de los casos. Estas cifras concuerdan con lo reportado en estudios previos.^{3,8}

En estudios experimentales, el raloxifeno parece actuar sobre las células mamarias como un antagonista estrogénico, ya que se ha observado *in vitro* que inhibe la unión del estradiol al re-

Cuadro I
Características de 52 mujeres posmenopáusicas que recibieron
tratamiento por osteopenia u osteoporosis

Variable	CR <i>n</i> = 29	THR <i>n</i> = 28	<i>p</i>
Edad (años)	59.2 $\pm$ 2.7	58.4.5 $\pm$ 2.4	ns
IMC (kg/m ²)	27.4 $\pm$ 2.4	28.2 $\pm$ 3.7	ns
Diagnóstico de osteopenia	28 (96.6 %)	26 (92.9 %)	ns
Diagnóstico de osteoporosis	1 (3.4 %)	2 (7.1 %)	ns
Mamografía basal			
Completamente grasa	15 (51.7 %)	19 (67.9 %)	
Grasa con tejido fibroglandular	13 (44.8 %)	9 (32.1 %)	
Densa de forma heterogénea	1 (3.5 %)	0	
Extremadamente densa	0	0	ns

CR = clorhidrato de raloxifeno, THR = terapia hormonal de reemplazo
IMC = índice de masa corporal, ns = no significativo

ceptor estrogénico, y la proliferación de las líneas celulares tumorales dependientes del estradiol.⁹ Se ha observado *in vivo* que en roedores es capaz de inhibir el crecimiento de los tumores mamaros inducidos por los estrógenos.^{10,11}

En cuanto a su efecto en la mama de la mujer posmenopáusica, y según una recopilación de datos pertenecientes a 12 000 mujeres posmenopáusicas sin antecedentes de cáncer de mama participantes en ensayos clínicos con raloxifeno,¹² el tratamiento con raloxifeno durante una media de 28 meses se asoció, en comparación con el placebo, a una disminución del riesgo de cáncer primario de mama de 58 %. Más prometedores aún son los resultados del análisis a tres años del ensayo clínico MORE.⁶ Según los autores, el tratamiento con raloxifeno, en comparación al placebo, se asocia en 65 % a una disminución del riesgo de cáncer de mama. Esta disminución parece deberse a que el tratamiento con raloxifeno se asociaría principalmente a una disminución del riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, ya que no se observó con este tratamiento ninguna disminución significativa del riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos negativos. Esto parece confirmar que el raloxifeno actuaría en el tejido mamario de la mujer posmenopáusica como antagonista estrogénico, inhibiendo competitivamente la transcripción del ADN inducida por los estrógenos, lo que explicaría los hallazgos obtenidos en el presente estudio.

De tal forma, el clorhidrato de raloxifeno podría ser considerado tratamiento de elección en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis u osteopenia. Sin embargo, las diferencias significativas en los efectos que producen estos medicamentos implican que la elección del tratamiento debe basarse en el riesgo individual de cada mujer de sufrir fractura de cadera, enfermedad coronaria y cáncer de mama.

Referencias

1. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002, Prevención y control en la perimenopausia y posmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la

- atención médica. México: Diario oficial de la Federación 18 de septiembre del 2003.
2. American College of Radiology (ACR). Illustrated Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS). 3rd ed. Reston, USA: American College of Radiology; 1998.
3. Lundstrom E, Wilczek B, Von-Palffy Z, Soderqvist G, Von-Schoultz B. Mammographic breast cancer density during hormone replacement therapy: effects of continuous combination, unopposed transdermal and low-potency estrogen regimens. *Climacteric* 2001;4:42-48.
4. Dupont W, Page D. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991;151:67-72.
5. Freedman M, Martin JS, O' Gorman J, Rckert S, Lippman ME, Lo SC, et al. Digitized mammography: a clinical trial of post-menopausal women randomly assigned to receive raloxifeno, estrogen, or placebo. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:51-56.
6. Cummings SR, Eckert S, Krueger K, Grady D, Powles TJ, Cauley J, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
7. Ortiz-Núñez DA, Mengchún-López G, Hernández-Marín I, Mendoza R, Ayala-Ruiz AR. Ausencia de efecto antiosteopénico de la terapia hormonal de reemplazo en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2004;72:349-355.
8. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, et al. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. *Ann Intern Med* 1999;130:262-269.
9. Wakeling AE, Valcaccia 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.
10. 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.
11. Anzano MA, Peer 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.
12. Jordan VC, Glusman JE, Eckert S, Lippman M, Powles T, Costa A, et al. Raloxifene reduces incident primary breast cancer: integrated data from multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trials in postmenopausal women. 21st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstracts. *Breast Can Res Treat* 1998;50:227. **rm**