

# Raloxifeno, lipoproteínas y eventos cardiovasculares. Revisión de la literatura

**S. López Sánchez, L. Fernández Gómez, MA. Checa Vizcaíno, R. Carreras Collado**  
Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona.

### Resumen

Los *SERMs* (Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos) pueden actuar como agonistas estrogénicos en unos tejidos y como antagonistas en otros.

El *Raloxifeno* se utiliza para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, pero puede presentar efectos sobre las apolipoproteínas y el sistema cardiovascular.

En la mayoría de trabajos evaluados en la literatura, se observa una reducción significativa del LDL entre 5-15% y una disminución del colesterol total que oscila entre el 0,2% y el 8,5%. Sin embargo, no aparecen cambios significativos en los niveles de HDL y triglicéridos.

Al evaluar propiamente la aparición de eventos cardiovasculares, sólo hayamos una reducción de los mismos en las pacientes osteoporóticas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, en el resto de pacientes el raloxifeno muestra un efecto neutro. Serán necesarios estudios futuros que demuestren si el raloxifeno es efectivo para la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares.

**Palabras clave:** Raloxifeno. Enfermedad cardiovascular. Lipoproteínas de baja densidad (LDL). Lipoproteínas de alta densidad (HDL).

### Summary

SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators) can act as estrogenic agonists in some tissues, and as antagonists in others.

Raloxifene is used to prevent and treat osteoporosis, but other effects on cardiovascular system and on apolipoproteins serum levels are described in the literature.

A significant reduction by 5-15% in LDL-chol serum levels was observed in most of the studies evaluated, as well as a reduction by 0.2-8.5% in total cholesterol levels. No significant changes in HDL-chol and triglycerids levels were observed.

Raloxifene was found to reduce the number of cardiovascular events only in osteoporotics women with an increased cardiovascular risk.

There is a need for further studies to demonstrate that raloxifene is effective for the secondary prevention of cardiovascular events.

**Key words:** Raloxifene. Cardiovascular disease. Low density lipoproteins (LDL). High density lipoproteins (HDL).

## Introducción

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs) son unos compuestos que pueden actuar como agonistas estrogénicos en unos tejidos y como antagonistas en otros<sup>1</sup>. Actúan difundiendo al interior de la célula y uniéndose al receptor estrogénico en la misma región que los estrógenos. El mecanismo de unión y el cambio de conformación que inducen sobre dicho receptor son diferentes según si el SERM actúa como agonista o como antagonista estrogénico<sup>1,2</sup>. Lo que se consigue es activar o suprimir la transcripción de genes estrogénicos<sup>1,2</sup>.

Los SERMs pueden ser clasificados en dos grupos químicos<sup>1</sup>:

- Trifeniletílenos = tamoxifeno, tremifeno, idoxifeno, droloxifeno, ospenifeno y MDL.
- Benzotiofenos = lasofoxifeno, LY353381 y raloxifeno.

El tamoxifeno es el 2º SERM en el mercado después del clomifeno<sup>3</sup>. Se utiliza principalmente en el tratamiento del cáncer de mama<sup>1</sup>, aunque también ha demostrado tener propiedades antiosteoporóticas y capacidad para disminuir el colesterol en mujeres posmenopáusicas<sup>3</sup>. Sin embargo, el uso prolongado del tamoxifeno puede originar cáncer de endometrio, debido a la actividad estrogénica que este SERM tiene en dicho tejido<sup>1,3</sup>. Otro SERM ampliamente utilizado es el raloxifeno. Se emplea para el tratamiento de la osteoporosis, carece de actividad estrogénica en el útero y mejora el perfil lipídico de la mujer postmenopáusica<sup>1,3,4</sup> pero tiene efectos secundarios: por un lado aumenta el número de complicaciones tromboembólicas, y por otro, la incidencia de síntomas vasomotores como los sofocos<sup>1,3,4</sup>.

La investigación se dirige a obtener un SERM con efecto estrogénico en el hueso y el sistema cardiovascular, efecto neutro en el útero y efecto antiestrogénico en la mama, aunque todavía no se ha logrado. El SERM modelo debería tener además un efecto positivo, o cuanto menos, neutral, sobre las capacidades cognitivas especialmente en la enfermedad de Alzheimer<sup>1,5</sup>.

## SERMs y salud cardiovascular

La enfermedad cardiovascular constituye la afección crónica más frecuente en la mujer postmenopáusica<sup>1</sup>. La enfermedad coronaria será causa de muerte en una de cada tres mujeres posmenopáusicas, y el accidente vascular cerebral lo será en una de cada seis<sup>6</sup>. El riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular se incrementa con la menopausia, mientras que en la mujer premenopáusica, el desarrollo y la progresión de la arteriosclerosis es menos severo que en un hombre de su misma edad<sup>7</sup>. Todo ello conduce a la hipótesis de que dicha enfermedad se asocia a una deficiencia estrogénica<sup>1,4,6-8</sup>.

A pesar de los efectos prometedores de la terapia hormonal sustitutiva (THS) sobre la función vascular, los niveles de lipoproteínas y otros factores de riesgo coronario, estudios recientes no han demostrado beneficio alguno en ninguno de dichos campos en la mujer postmenopáusica<sup>7</sup>. Los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI), recientemente publicados, demuestran que la mujer posmenopáusica, después de una exposición prolongada a THS, ve incrementado el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, comparado con placebo<sup>9</sup> y sugieren, por tanto, que la THS combinada (estrógenos y progesterona) no debe ser utilizada con el objetivo de la cardioprotección en la mujer postmenopáusica<sup>7,9</sup>. Sin embargo, estos resultados no se pueden extrapolar a mujeres posmenopáusicas jóvenes, puesto que la media de edad en el estudio WHI es de 63,3 años, y un tercio de la población reclutada sigue tratamiento antihipertensivo<sup>9</sup>. Además, tipos diferentes de estrógenos, diferentes dosis y distintas vías de administración, podrían tener efectos distintos en el perfil lipídico de la mujer.

Así mismo, los estudios HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) I y II también han puesto en entredicho la eficacia de la THS en la prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>. El estudio HERS I demostró que, después de 4 años de administración de THS, disminuía el riesgo de un segundo accidente cardiovascular<sup>9</sup>, pero, por otro lado, el estudio HERS II, que se llevó a cabo durante 2,7 años más, demostró que la THS no era útil para la prevención secundaria<sup>4,9</sup>.

Estos sorprendentes resultados han despertado un enorme interés en desarrollar nuevos regímenes terapéuticos con los efectos beneficiosos de la tradicional THS, pero sin sus indeseables efectos secundarios<sup>3</sup>. Los SERMs, agentes no hormonales con capacidad tanto estrogénica como antiestrogénica son unos de los más estudiados.

En el estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), se demostró que el raloxifeno, por un lado aumentaba la densidad mineral ósea y disminuía el riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>10</sup> y, por otro, poseía un efecto beneficioso para el sistema cardiovascular de las mujeres postmenopáusicas<sup>7</sup>. En la mayoría de estudios publicados se ha observado que 60 mg de raloxifeno diarios disminuyen los niveles de LDL y de colesterol total, pero, en cambio, no modifican los niveles de HDL ni de triglicéridos<sup>1,3,4,6-9</sup>. También disminuyen los niveles de homocisteína que, en cantidad elevada, supone un importante factor de riesgo para la arterioesclerosis<sup>1,4</sup>.

A pesar de todos estos datos, la capacidad del raloxifeno para prevenir la enfermedad cardiovascular todavía no está plenamente demostrada. El estudio *Raloxifene Use for The Heart* (RUTH) investiga el efecto cardioprotector del raloxifeno en mujeres posmenopáusicas, y está previsto que sea concluido a lo largo del 2005<sup>1</sup>.

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed con la palabra clave “*Raloxifene*” apareciendo 1446 citas. Se centró dicha búsqueda en “*Raloxifene and lipids*” y sólo aparecieron 190 trabajos de los cuales se seleccionaron los randomizados o a doble ciego evaluando un total de 21 artículos.

## Resultados

A continuación se muestran los resultados obtenidos en los distintos estudios publicados en cuanto a la modificación de las lipoproteínas séricas en mujeres posmenopáusicas en tratamiento con raloxifeno.

### LDL

Las lipoproteínas de baja densidad se dedican al control del transporte del colesterol a los lugares de depósito en las células tisulares. Una concentración elevada de colesterol en forma de lipoproteínas de baja densidad es el factor más importante que provoca aterosclerosis y, por tanto, un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>11</sup>.

La disminución de LDL en las mujeres que utilizan raloxifeno oscila entre un 15% en el trabajo de Vicenzo de Leo, *et al* (n =45) y un 5,9% en el estudio a doble ciego de G.V. Smolders, *et al*. cabe destacar reducciones significativas con distintas dosis de raloxifeno después de 36 meses de seguimiento en el estudio de C. Conrad Johnston, *et al*. con 1145 pacientes (Tabla 1).

Autor	Estudio	Tiempo meses	n	Media años	Dosis Tto mg/día	LDL Basemg/dl	% cambio	p
Ian R. Reid, <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Análisis por intención de tratar Randomizado	36	619	53	60 150	151 151	-7,2 - 12	<0,001 vs placebo
KA. Griffiths, <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Randomizado Doble ciego cruzado	5	33	66	60	104	-0,2	NS
AWC. Kung, <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Randomizado Doble ciego	6	968	57	60	143	-7,69	<0,05
N. Colacurci, <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Randomizado Doble ciego	4	60	56	60	174	-21	0,001
Hernández, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Randomizado Prospectivo Doble ciego	12	50	63	60	138	-12	<0,01
E. Barrett-Connor, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Randomizado Doble ciego	48	7705	67	60 120	156 154	-8 -9	<0,01#
KS. Tsai, <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Randomizado Doble ciego	12	116	57	60	131	-14	<0,001
GV. Smolders, <i>et al.</i> <sup>4</sup>	Doble ciego	24	95	51	60 150	102 159	-5,9 -7,2	<0,02
C. Conrad Johnston, <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Paralelo Randomizado Doble ciego	36	1145	54	30 60 150	145 144 148	-6,9 -7,64 -12,13	<0,001*
Pamela W. Anderson, <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Doble ciego Randomizado Paralelo	6	390	59	60 120	172 172	-10 -9	<0,001*
Vincenzo De Leo, <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Randomizado	12	45	66	60	138	-15	0,05
Brian W. Walsh, <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Doble ciego Randomizado Paralelo	6	390	59	60 120	151 145	-11 -11	<0,001#
Pierre D. Delmas, <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Multicéntrico Doble ciego	24	601	55	30 60 150		-6,2 -10,1 -14,1	<0,05#
Draper, <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Randomizado Doble ciego	2	251	53	200 600	139 146	-9,5 -12,6	<0,05

n= número muestra, #p < x vs placebo, \* p < x vs basal

**Tabla 1.** Relación variación LDL en sangre dependiendo dosis de raloxifeno en los estudios escogidos

En el estudio MORE, con 48 meses de seguimiento, en pacientes osteoporóticas (n=7705) se consigue una disminución significativa del 8% en los niveles de LDL (Tabla 1).

## HDL

Las lipoproteínas de alta densidad se forman principalmente en el hígado y, en mayor grado, en el epitelio intestinal durante la absorción de las grasas en el intestino. Se cree que pueden absorber cristales de colesterol que se estén empezando a depositar en las paredes arteriales<sup>11</sup>. Por tanto, existe una relación inversa entre la incidencia de coronariopatía y los niveles de HDL<sup>21</sup>.

En general, los resultados no son significativos en cuanto a la modificación de colesterol HDL en el tratamiento con raloxifeno. Sólo aparece una disminución del HDL del 2,15% respecto a los niveles basales y no frente al placebo en el trabajo randomizado a doble ciego de C. Conrad Jonhston, *et al.* (Tabla 2).

### Colesterol total

Junto al colesterol que se absorbe cada día en el tubo digestivo, llamado colesterol exógeno, se forma una cantidad importante en las células del cuerpo, que se llama

**Tabla 2.**  
Relación variación HDL en sangre dependiendo dosis de raloxifeno en los distintos estudios escogidos

Autor	Estudio	Tiempo meses	n	Media años	Dosis Tto mg/día	LDL Base mg/dl	% cambio	p
Ian R. Reid, <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Análisis por intención de tratar Randomizado	36	619	53	60 150	58 58	-3,5 -4	<0,001
KA. Griffiths, <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Randomizado Doble ciego Cruzado	5	33	66	60	53	-0,08	NS
AWC. Kung, <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Randomizado Doble ciego	6	968	57	60	50	+ 2,67	NS
N. Colacuri, <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Randomizado Doble ciego	4	60	56	60	58	0	NS
Hernández, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Randomizado Prospectivo Doble ciego	12	50	63	60	36,3	45,3 post tto	<0,05
Elizabeth Barrett-Connor, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Randomizado Doble ciego	48	7705	67	60 120	60 60	+ 4,1 +3,9	NS
KS. Tsai, <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Randomizado Doble ciego	12	116	57	60	47	+6,5	NS
C. Conrad Johnston, <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Paralelo Randomizado Doble ciego	36	1145	54	30 60 150	59 59 59	- 3,13* - 2,02 - 2,15*	<0,01*
Pamela W. Anderson, <i>et al.</i> <sup>17</sup>	Doble ciego Randomizado Paralelo	6	390	59	60 120		+ 1 + 4	NS
Vincenzo, De Leo, <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Randomizado	12	45	66	60	65	-0'1	NS
Brian W. Walsh, <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Doble ciego Randomizado Paralelo	6	390	59	60 120	52 53	+ 1 + 4	<0,001&
Pierre D. Delmas, <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Multicéntrico Doble ciego	24	601	55	30 60 150		- 3,1 - 3,7 - 4,5	NS
Draper, <i>et al.</i> <sup>9</sup>	Randomizado Doble ciego	2	251	53	200 600	55 56	+5,7 +1,5	< 0,05 \$

n: número muestra, #  $p < x$  vs placebo, &  $p < x$  vs THS, \$  $p < x$  vs estrógenos, NS: No Significativo

colesterol endógeno. Casi todo el colesterol endógeno que circula en las lipoproteínas del plasma se forma en el hígado. La correlación entre el colesterol sérico y la incidencia de cardiopatía coronaria es evidente a partir de los estudios epidemiológicos e investigaciones experimentales que demuestran la posibilidad de provocar aterosclerosis en algunas especies animales aumentando el contenido en grasa de la dieta<sup>11</sup>.

En la mayoría de estudios con raloxifeno, encontramos una disminución significativa del colesterol total. En el estudio con más pacientes (Elizabeth Barret Connor, *et al.*) con n= 7705 se observa una disminución del 5-6% respecto al placebo tras 48 meses de seguimiento. No obstante, el estudio que presenta mayor reducción es el de Vincenzo de Leo, *et al.* con una disminución del 8,5% pero con una n=45 y sólo un año de seguimiento (Tabla 3).

### Triglicéridos

La mayor parte de la síntesis de triglicéridos se produce en el hígado, pero también el tejido adiposo sintetiza cantidades mínimas. Los triglicéridos formados en el hígado se transportan principalmente en las lipoproteínas de muy baja densidad hasta el tejido adiposo.

Autor	Estudio	Tiempo meses	n	Media años	Dosis Tto mg/día	LDL Base mg/dl	% cambio	p
Ian R. Reid, <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Análisis por intención de tratar Randomizado	36	619	53	60 150	232 232	- 4,7 - 7,2	< 0,05#
KA. Griffiths, <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Randomizado Doble ciego Cruzado	5	33	66	60	181	-0,2	NS
AWC. Kung, <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Randomizado Doble ciego	6	968	57	60	219	-4,64	<0,05
Hernández, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Randomizado Prospectivo Doble ciego	12	50	63	60	197	189 post tto	NS
Elizabeth Barrett-Connor, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Randomizado Doble ciego	48	7705	67	60 120	239 236	-5 -6	<0,01#
KS. Tsai, <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Randomizado Doble ciego	12	116	57	60	206	-4,9	<0,001
C. Conrad Johnston, <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Paralelo Randomizado Doble ciego	36	1145	54	30 60 150	225 227 230	-5,96 -5,89 -7,61	<0,001*
Vincenzo De Leo, <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Randomizado	12	45	66	60	225	-8,5	<0'05
Pierre D. Delmas, <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Multicéntrico Doble ciego	24	601	55	30 60 150	239 238 241	-5,2 -6,4 -9,7	<0'05#
Draper, <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Randomizado Doble ciego	2	251	53	200 600	223 229	-5,3 -9,7	<0,05

n: número muestra, # p < x vs placebo, \* p < x vs basal, NS: No Significativo

**Tabla 3.**

Relación variación colesterol total en sangre dependiendo dosis de raloxifeno en los distintos estudios escogidos

En la mayoría de trabajos no se muestra una disminución significativa de los triglicéridos en las pacientes que utilizan raloxifeno, exceptuando el estudio MORE en el cual aparece un ligero aumento de aproximadamente 1,5%. En el estudio de Conrad con 1145 pacientes también aparece un aumento significativo (Tabla 4).

## Discusión

Actualmente, las enfermedades cardiovasculares son una de las causas más importantes de mortalidad posmenopáusicas. Tradicionalmente, el screening utilizado siempre ha incluido el colesterol total, los niveles de LDL, HDL y triglicéridos. El principal factor predictivo de enfermedad coronaria en las mujeres es un bajo nivel de colesterol HDL pero la mayor parte de esta patología es consecuencia de la aterosclerosis en los grandes vasos y uno de los factores más importantes implicados en ésta es la oxidación de la lipoproteína de baja

**Tabla 4.**  
Relación variación triglicéridos en sangre dependiendo dosis de raloxifeno en los distintos estudios escogidos

Autor	Estudio	Tiempo meses	n	Media años	Dosis Tto mg/día	LDL Basemg/dl	% cambio	p
Ian R. Reid, <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Análisis por intención de tratar Randomizado	36	619	53	60150	10697	+ 4,9 + 8	NS
KA. Griffiths, <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Randomizado Doble ciego Cruzado	5	33	66	60	168	+ 0,1	NS
AWC. Kung, <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Randomizado Doble ciego	6	968	57	60	111	-1,56	NS
N. Colacurci, <i>et al.</i> <sup>13</sup>	Randomizado Doble ciego	4	60	56	60	141	1.7 pre 1.2 post	0,05
Hernández, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	Randomizado Prospectivo Doble ciego	12	50	63	60	179,6	190 post	NS
Elizabeth Barrett-Connor, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	Randomizado Doble ciego	48	7705	67	60 120	113 111	+1,1 +1,5	<0,005
KS. Tsai, <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Randomizado Doble ciego	12	116	57	60	108	+3,2	NS
C. Conrad Johnston, <i>et al.</i> <sup>16</sup>	Paralelo Randomizado Doble ciego	36	1145	54	30 60 150	91 90 93	-4,26* +1,82* +2,91	<0,05*
Vincenzo De Leo, <i>et al.</i> <sup>18</sup>	Randomizado	12	45	66	60	110	-2	NS
Brian W. Walsh, <i>et al.</i> <sup>19</sup>	Doble ciego Randomizado paralelo	6	390	59	60 120	97 95	-40	<0,001&
Pierre D. Delmas, <i>et al.</i> <sup>20</sup>	Multicéntrico Doble ciego	24	601	55	30 60 150		0 +3,2 +0,5	NS

n: número muestra, # p < x vs placebo, & p < x vs THS, NS: No Significativo

densidad LDL. Su mecanismo consiste en disminuir la movilidad de los macrófagos que quedan atrapados en el endotelio vascular produciendo lesión y muerte celular, causantes de posteriores placas arterioscleróticas. Por lo tanto, el primer paso de la formación de la placa (la transformación de macrófagos en células espumosas) está íntimamente relacionado con los niveles altos de colesterol total y colesterol LDL en la circulación.

Existen en la literatura básicamente dos trabajos que evalúan la presencia de eventos cardiovasculares en pacientes usuarias de raloxifeno. El trabajo de Connor publicado en el año 2002 y el estudio de Cheryl publicado este año 2005 que es un reanálisis del anterior.

En el primer trabajo publicado en el *JAMA* que evalúa un total de 7705 pacientes osteoporóticas con un seguimiento de 4 años no aparecen diferencias significativas entre el placebo y el grupo de raloxifeno, en el número de eventos coronarios ni eventos cerebrovasculares. Sin embargo, si evaluamos un subgrupo de pacientes que basalmente presentaban riesgo de enfermedad cardiovascular (pacientes con infartos previos, reperfusión cardíaca, Diabetes Mellitus, edades superiores a 70 años, hipertensión arterial e hiperlipidemia), es aquí donde aparecen diferencias y es el grupo que recibe raloxifeno donde se producen menos eventos cardiovasculares en general, aunque si intentamos evaluar por separado los eventos cerebrales y cardíacos no encontramos diferencias.

En el segundo reanálisis post hoc publicado recientemente se evalúan 4457 mujeres de bajo riesgo y 676 de alto riesgo provenientes del estudio MORE, en las mujeres osteoporóticas de bajo riesgo cardiovascular no parece presentar el raloxifeno un efecto protector, mientras que en las mujeres de alto riesgo aparece un RR de 0.60 IC 95% (0.38-0.95); por lo tanto, las pacientes presentarían menos riesgos de eventos cardiovasculares. En este reanálisis se evalúa el efecto del raloxifeno año tras años para identificar si al igual que sucedía en estudios previos como el HERS o el WHI estos eventos se producían en unos años en concreto y en el resto no, y se demuestra que el efecto protector es sostenido año a año y no sólo en el global de los 4 años. Y en el grupo de bajo riesgo tampoco aparecen más eventos cardiovasculares en ninguno de los 4 años de seguimiento. Estos resultados nos muestran que en pacientes osteoporóticas con riesgo cardiovascular el raloxifeno disminuye los eventos cardiovasculares, mientras que en el resto de pacientes osteoporóticas no aumenta ni disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular por el hecho de utilizar raloxifeno.

## Conclusiones

Después de evaluar los diferentes trabajos que han aparecido en la literatura sobre Raloxifeno y enfermedad cardiovascular o marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular, hemos observado que la utilización del raloxifeno disminuye los niveles de lipoproteínas LDL y colesterol total y no modifica en general el resto de lipoproteínas ni de los triglicéridos, confiriéndole por tanto un buen perfil frente a la protección sobre los eventos cardiovasculares, sin embargo al evaluar propiamente la aparición de estos eventos solo hayamos una reducción de los mismos en las pacientes osteoporóticas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular, en el resto de pacientes el raloxifeno muestra un efecto neutro. Serán necesarios estudios futuros como el estudio RUTH que demuestren si el raloxifeno es efectivo para la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares.

## Bibliografía

1. Morello KC, Wurz GT, Degregorio MW. SERMs: current status and future trends. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002; 43:63-76.
2. De Valk-de Roo GW, Stehouwer S, Meijer P, et al. Both Raloxifene and Estrogen reduce major cardiovascular risk factors in health postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1996;45:435-41.
3. Bloch-Thomsen A, Silvestri S, Christiansen C, et al. Associated response in bone mineral density and atherogenic lipid profile during estrogen receptor modulators: levormeloxifene and raloxifene. *Climateric* 2003;6:159-67.
4. Smolders RGV, Vogelvang TE, Mijatovic V, et al. A 2-year, randomized, comparative, placebo-controlled study on the effects of raloxifene on lipoprotein(a) and homocysteine. *Maturitas* 2002;41:105-14.
5. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, et al. A Controlled Trial of Raloxifene (LY139481) HCl: Impact on Bone Turnover and Serum Lipid Profile in Healthy Postmenopausal Women. *J Bone Miner Res* 1996;11:835-42.
6. Jordan VC. Estrogen, Selective Estrogen Receptor Modulation, and Coronary Heart Disease: Something or Nothing. *Journal of the National Cancer Institute* 2001;93:2-4.
7. Griffiths KA, Sader MA, Skilton MR, et al. Effects of Raloxifene on Endothelium-Dependent Dilation, Lipoproteins and Markers of Vascular Function in Postmenopausal Women With Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:698-704.
8. Tsai KS, Yen ML, Pan HA, et al. Raloxifene Versus Continuous Combined Estrogen/ Progestin Therapy : Densitometric and Biochemical Effects in Healthy Postmenopausal Taiwanese Women. *Osteoporos Int* 2001;12:1020-5.
9. Creatsas G, Christodoulakos G, Lambrinouadaki I, et al. Serum lipids and apolipoproteins Greek postmenopausal women: Association with estrogen, estrogen-progestin, tibolone and raloxifene therapy. *J Endocrinol Invest* 2003;26:545-51.
10. Kung AWC, Hsiang-Tai Chao, Ko-En Huang, et al. Efficacy and Safety of Raloxifene 60 milligrams/Day in Postmenopausal Asian Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3130-6.
11. Guyton AC, May JE. Metabolismo de los lípidos. En: *Tratado de Fisiología médica*. Editorial Mc Graw- Hill Interamericana. 9ª edición 1997:949.
12. Reid IR, Eastell R, Fogelman I, et al. A Comparison of the Effects of Raloxifene and Conjugated Equine Estrogen on Bone and Lipids in healthy Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* 2004;164:871-9.
13. Colacurci N, Manzella D, Fornaro F, et al. Endothelial Function and Menopause: Effects of Raloxifene Administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2135-40.
14. Hernández E, Valera R, Alonzo E, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney International* 2003;63:2269-74.
15. Barrett-Connor E, Grady D, Sashegy A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: 4-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-57.
16. Conrad Johnston C, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term Effects of Raloxifene on Bone Mineral Density, Bone Turnover, and Serum Lipid Levels in Early Postmenopausal Women. *Arch Intern med* 2000;160:3444-50.
17. Anderson PW, Cox DA, Sashegy A, et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on markers of serum atherogenicity in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39:71-7.
18. De Leo V, La Marca A, Morgante G, et al. Randomized control study of the effects of raloxifene on serum lipids and homocysteine in older women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:350-3.
19. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. Effects of Raloxifene on Serum Lipids and coagulation factors in healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
20. 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;337:1641-7.
21. Sanz Romero GA. Cardiopatía isquémica. En: *Medicina Interna*. Farreras-Rozman. Editorial Harcourt Brace, 1998;Vol. I:535.