

BACEDOXIFENO: INFORME TÉCNICO

Preámbulo.-

La osteoporosis es una enfermedad sin sintomatología, caracterizada por baja densidad mineral ósea y pobre “calidad del hueso”. Estas son las manifestaciones bioquímicas de una menor fortaleza ósea; y su traducción clínica es la mayor probabilidad de fracturas por sobrecargas escasamente traumáticas.

Se estima que la tercera parte de las mujeres entre 60 años y 70 años tienen osteoporosis; y hasta dos terceras partes de las mujeres con edades ≥ 80 años.

Alrededor del 30% de todas las mujeres con edades > 50 años, y el 20% de los hombres de más de 50 años, tendrán, al menos una fractura osteoporótica el resto de sus vidas.

Las fracturas vertebrales y de cadera conllevan mayor morbilidad y mortalidad.

Selección del fármaco para tratamiento de la osteoporosis.-

Los medicamentos para tratamiento de la osteoporosis se clasifican, en función de la acción predominante sobre la remodelación ósea, en:

1. Anticatabólicos (anti-resortivos):
 - a. Estrógenos.
 - b. Bisfosfonatos.
 - c. Calcitonina (de salmón, anguila).
 - d. “Moduladores selectivos del receptor estrogénico” (la FDA propone la nueva denominación: “agonistas/antagonistas estrogénicos”).
 - e. Denosumab (primer anticuerpo monoclonal).
2. Anabólicos:
 - a. Parathormona de origen recombinante (rhPTH) y sus versiones acortadas (Teriparatida [1 \leftrightarrow 34 aminoácidos]).
 - b. Ranelato de estroncio (en general cualquier catión divalente de mayor peso atómico que el Ca^{2+}).

Los bisfosfonatos continúan siendo (marzo, 2011) la primera línea de tratamiento para la osteoporosis debido a la amplia experiencia de uso, a pesar de algunos efectos adversos y del exigente protocolo para su administración oral. Las formulaciones para una única administración semanal o mensual han aumentado la aceptación por los pacientes.

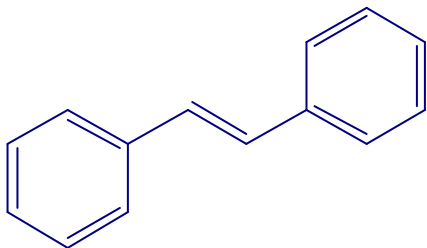
Las formulaciones de calcitonina para administración intranasal son las menos efectivas. Su efecto analgésico las hace adecuadas, no obstante, para el tratamiento de las dolorosas fracturas vertebrales.

Denosumab es una importante novedad terapéutica. Se prevé su autorización en España hacia abril o mayo de 2011. Consultar el informe: “Primer anticuerpo monoclonal para tratamiento de la osteoporosis”.

Ranelato de estroncio está autorizado en la Unión Europea, pero no en USA ni Canadá (marzo, 2011).

Los estrógenos equinos conjugados (0,625mg/día), bien solos o asociados con acetato de medroxiprogesterona (2,5mg/día) han mostrado reducir el riesgo de fracturas (estudios clínicos prospectivos, con distribución aleatoria de los pacientes, en mujeres con una edad promedio de 62 años, no seleccionadas de acuerdo al riesgo de fracturas). A pesar de esta evidencia, los estrógenos conjugados (solos o asociados a acetato de medroxiprogesterona) llevan implícitos riesgos de enfermedad coronaria, cáncer de mama, ictus y embolismo pulmonar.

Los efectos de los estrógenos se producen a través de la interacción con dos proteínas nucleares que existen en, al menos, dos isoformas denominadas receptor- α y receptor- β . La densidad de ambos tipos de receptores varía según los tejidos. La unión del ligando a estos receptores modifica su conformación. Estos cambios conformacionales desencadenan una ruta de señalización dentro del núcleo, a través de una serie de interacciones complejas con co-factores y otras proteínas, cuyo resultado final es la expresión de determinados genes.



ESTILBENO

Los “moduladores selectivos del receptor estrogénico” se unen a los dominios de unión al ligando de los receptores estrogénicos (α , β) a través de sus núcleos de estilbeno. Los cambios en la conformación de los receptores pueden ser similares o distintos a los que se producen tras la unión de los estrógenos, dependiendo de las características físico-químicas del fármaco. El predominio de efectos agonistas o antagonistas sobre un tejido particular dependerá de los

cambios conformacionales del receptor activen proteínas co-activadoras o co-represoras de la actividad génica. Por ejemplo, Tamoxifeno, “modulador específico del receptor estrogénico”, se prescribe para el tratamiento del cáncer de mama debido a la inhibición de la proliferación de las células cancerosas. Sin embargo, su limitación más importante es el riesgo de hiperplasia del tejido del endometrio, con riesgo de desarrollo de tejido tumoral. Actúa, pues, como un antagonista del tejido mamario; pero como un agonista sobre las células del tejido del endometrio.

Raloxifeno (Evista®) es el primer “modulador selectivo del receptor estrogénico” indicado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (ver: Raloxifeno: informe técnico). Ejerce efectos beneficiosos sobre el esqueleto (\downarrow incidencia de fracturas vertebrales; \downarrow incidencia de cáncer de mama invasivo de modo comparable al Tamoxifeno; pero: \uparrow la probabilidad de tromboembolismo venoso).

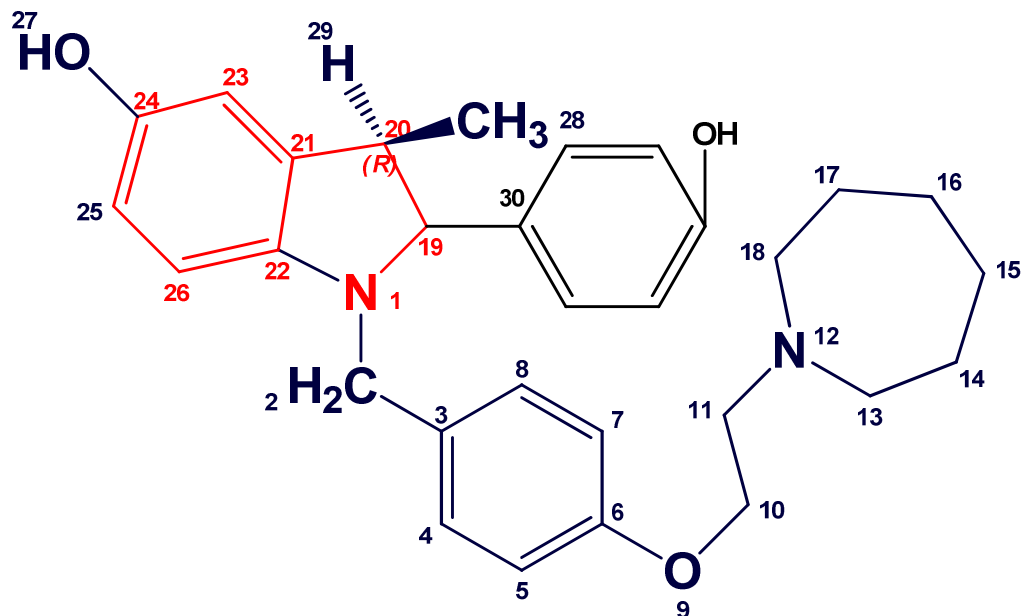
¿Cuál sería el “modulador específico del receptor estrogénico” ideal?: un fármaco que incrementase o no modificase la densidad ósea mineral, disminuyese la remodelación ósea (“turnover” óseo), redujese el índice de fracturas; y, a la vez, mejorase la sintomatología asociada a la menopausia (\downarrow sofocos, \downarrow sequedad vaginal; junto con un efecto beneficioso o neutro sobre el desarrollo hiperplásico de los tejidos mamario y endometrial, con el riesgo asociado de transformación maligna; no alterase el perfil de lípidos, no incrementase el riesgo tromboembólico; y no afectase a la función cognitiva ni urogenital).

Algunos compuestos potenciales fracasaron: levormeloxifeno, idoxifeno, droloxifeno (efectos favorables sobre la remodelación ósea a la vez que no alteran el perfil lipídico; pero estimulan el desarrollo del endometrio); otros se hallan en fases de investigación: lasofoxifeno y arzoxifeno.

Bacedoxifeno ha sido el segundo “modulador selectivo del receptor estrogénico” que ha sido comercializado.

Para solventar los problemas vasculares asociados a los “moduladores selectivos del receptor estrogénico”, Bacedoxifeno se ha comercializado como monofármaco, pero también se está estudiando una formulación que combina Bacedoxifeno con estrógenos equinos conjugados.

Aspectos químico-farmacéuticos.-

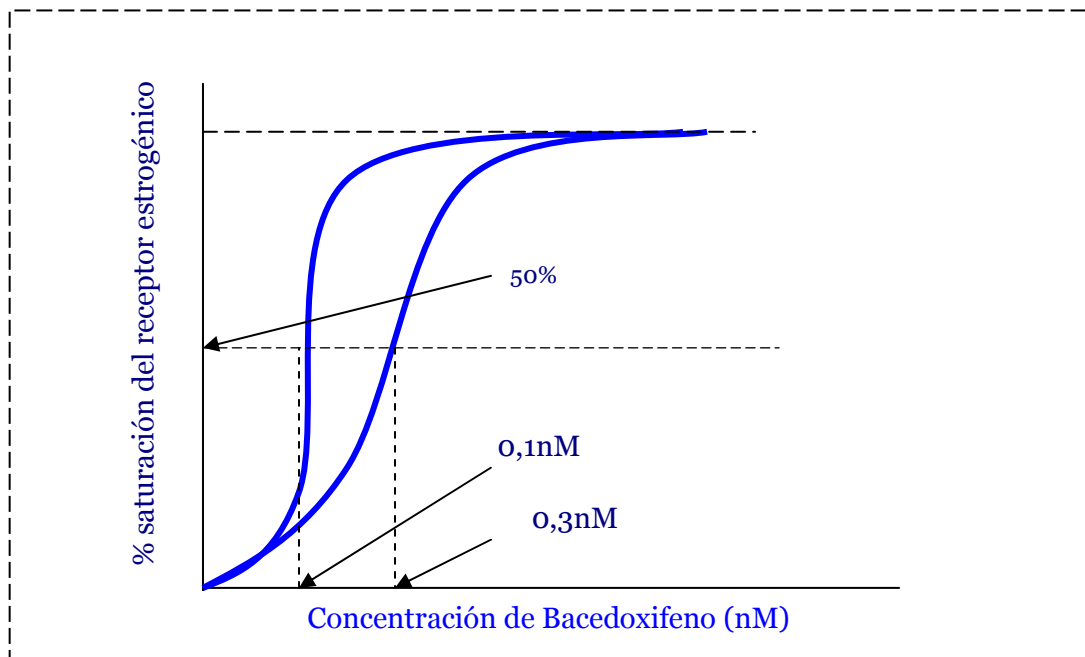


Farmacología.-

Bacedoxifeno es un inhibidor competitivo del 17-β-estradiol (el estrógeno fisiológico), con afinidad por los receptores estrogénicos (α, β), si bien la **afinidad por el receptor α > afinidad por el receptor β**.

Las constantes de disociación (K) de Bacedoxifeno del receptor estrogénico (ER) son las siguientes:

$$K_{\text{BACEDOXIFENO} \leftrightarrow \text{ER}\alpha} \approx 0,1\text{nM}; K_{\text{BACEDOXIFENO} \leftrightarrow \text{ER}\beta} \approx 0,3\text{nM}$$



FARMACOCINÉTICA.-

Biodisponibilidad.-

Se estima en un 6,2% (triple de la del Raloxifeno)

Distribución y concentraciones de equilibrio.-

La $T_{MÁX}$ $\approx 1 \leftrightarrow 2$ horas, siguiendo la administración de dosis únicas.

La $T_{1/2} \approx 28$ horas.

Bazedoxifeno se ajusta a un modelo farmacocinético lineal

Unión a proteínas plasmáticas $\approx 99\%$.

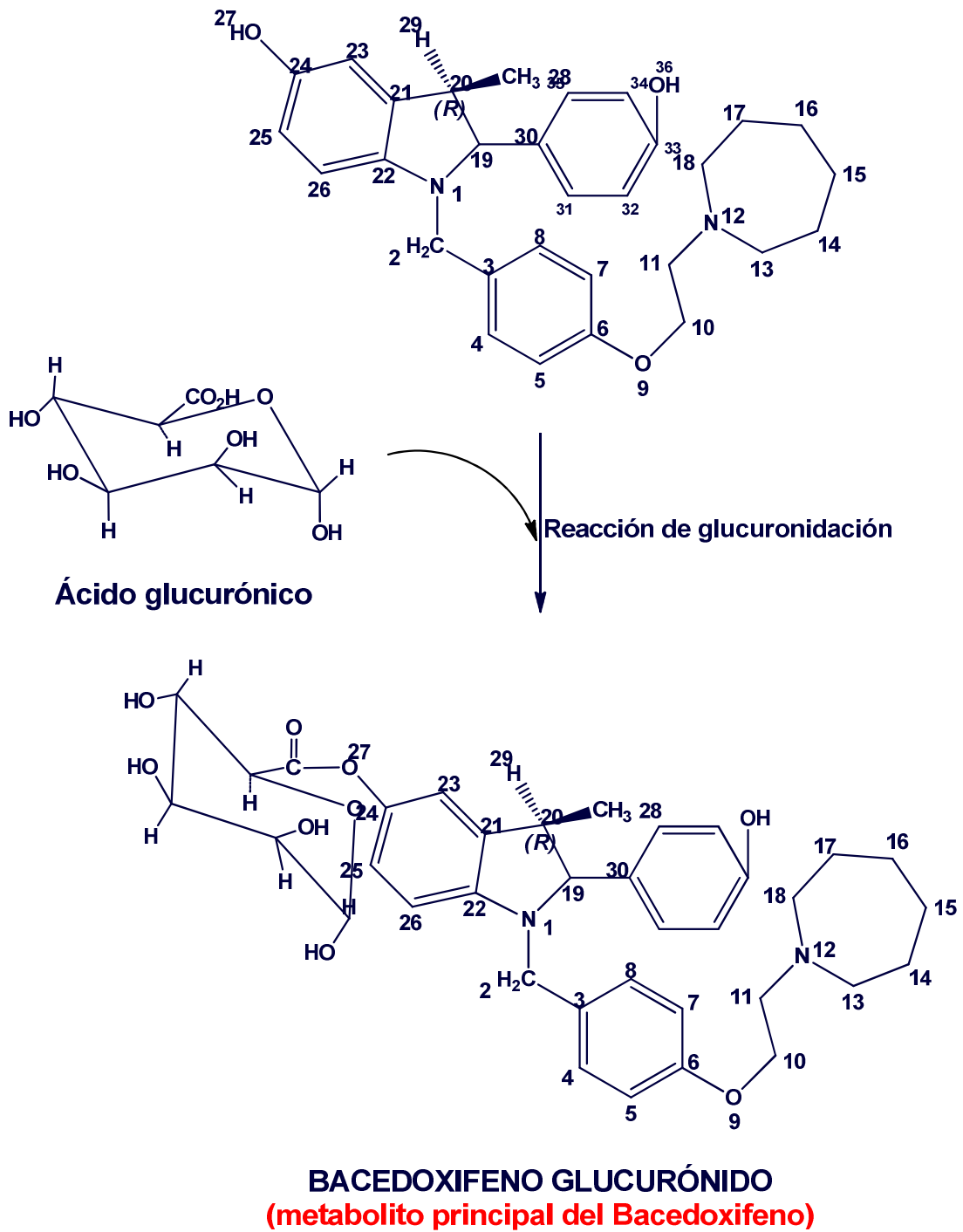
T_{SS} : Tiempo para alcanzar concentraciones de equilibrio (“steady-state”) ≈ 7 días (en otros estudios publicados el tiempo requerido es de hasta 14 días).

C_{SS} : Concentraciones una vez logrado el estado de equilibrio (“steady-state”) en un régimen de dosis múltiples $\approx 500\text{pg/ml}$.

Metabolismo.-

En estudios realizados con marcaje radiactivo ^{14}C -Bazedoxifeno: tras la administración de 20mg, el 85% de la radiactividad se midió en heces; y apenas un 0,8% en orina.

La principal ruta de eliminación es la conjugación con ácido glucurónico, formándose el Bazedoxifeno-5-glucurónido. Este metabolito representa entre el 40% \leftrightarrow 95% de los metabolitos del Bazedoxifeno.



Resumimos dos ensayos clínicos fase III.-

Primer ensayo clínico.-

Un primer ensayo fase III involucró a 1.583 mujeres con diagnóstico de osteoporosis post-menopáusica. El estudio fue multicéntrico, con doble ocultación, distribución aleatoria de las pacientes, incluyendo grupo placebo; así como un grupo control tratado con Raloxifeno.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con una edad \geq 45 años (edad promedio de 57,6 años).
- Ninguna enfermedad cuando entraron a formar parte del ensayo.
- Menopausia desde hacía al menos 1 año.
- Desviación de la densidad mineral ósea (región lumbar y cuello femoral) comprendida entre -1,0 y -2,5 (valor promedio: -1,2).

Las mujeres fueron distribuidas en los siguientes grupos de tratamiento:

1. Bacedoxifeno: 10mg diarios.
2. Bacedoxifeno: 20mg diarios.
3. Bacedoxifeno: 40mg diarios
4. Placebo: 1 comprimido diario
5. Raloxifeno (grupo control): 60mg diarios.

Se consideraron los tipos de punto final del estudio:

- Punto final primario: % de cambio en la densidad mineral ósea en la región lumbar al cabo de 2 años (24 meses) comparado con las mujeres incluidas en el grupo placebo.
- Puntos finales secundarios:
 - % de cambio en la densidad mineral ósea en: cadera total, cuello femoral y trocánter, al cabo de 6, 12, 18 y 24 meses.
 - Cambio de los marcadores de la remodelación ósea a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses.
 - Cambios en el lipidograma a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses.

Todas las mujeres recibían diariamente un suplemento de 600mg de calcio (en forma de carbonato cálcico).

Resultados:

- 1) Con todas las dosis de Bacedoxifeno y con Raloxifeno (60mg diarios) se previno la pérdida de densidad mineral ósea; mientras el grupo placebo continuó con la pérdida de densidad mineral ósea.
- 2) Comparado con el grupo placebo, el % de cambio de la densidad ósea mineral en la región lumbar al cabo de 2 años, fue de 1,08, 1,41, 1,49 y 1,50

(grupos tratados con 10mg, 20mg, 40mg de Bacedoxifeno; y 60mg de Raloxifeno; $p < 0,001$ para todas las comparaciones).

- 3) Al final del periodo de estudio (24 meses), las concentraciones de telopéptido C-terminal derivado del tipo I del colágeno (un marcador de la remodelación ósea) disminuyó un 25%, 24%, 22% y 27% (grupos tratados con Bacedoxifeno 10mg, 20mg, 40mg, y Raloxifeno 60mgM; $p < 0,001$ para todas las comparaciones). La disminución en el grupo placebo fue del 13%.
- 4) La osteocalcina C sérica disminuyó también (al cabo de 24 meses) en 21%, 22%, 22% y 27% (grupos tratados con Bacedoxifeno 10mg, 20mg, 40mg, y Raloxifeno 60mg) ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). La disminución observada en el grupo placebo fue solo del 6%.

De las 1.583 mujeres que iniciaron el estudio, 1.113 completaron los dos años de seguimiento. El abandono por intolerancia a los efectos adversos fue similar en todos los grupos, incluido el grupo placebo.

Durante los 24 meses del ensayo clínico, no se notificaron casos de hiperplasia del endometrio, ni desarrollo tumoral.

La incidencia de tromboembolismo venoso fue muy baja ($< 1\%$); y similar en todos los grupos (Bacedoxifeno a distintas dosis, Raloxifeno 60mg, y placebo).

Segundo ensayo clínico.-

En este segundo ensayo clínico se incluyeron 7.492 mujeres con diagnóstico de osteoporosis post-menopáusica. Este estudio también cumplió con los estándares habituales: multicéntrico, con distribución aleatoria, doble ocultación, grupo placebo, y grupo control (Raloxifeno).

Punto final primario:

- Disminución de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales.
- Valoración de la seguridad en relación al grupo placebo.

Puntos finales secundarios:

- Incidencia de cáncer de mama.
- Fracturas vertebrales clínicas (no solo radiológicas).
- Agravamiento de fracturas vertebrales preexistentes.
- Fracturas no-vertebrales.
- Disminución de la talla.

Criterios de inclusión:

- Mujeres con edades comprendidas en el rango [55↔85] años (edad promedio: 66,4 años) y que se ajustasen a alguna de las siguientes circunstancias:
 - Desviación de la densidad mineral ósea (región lumbar y cuello femoral) $\leq -2,5$, sin fracturas vertebrales prevalentes.

- Desviación de la densidad mineral ósea $\geq -4,0$, con fracturas vertebrales prevalentes.

Los valores promedio al comienzo del ensayo se ajustaban a una desviación de la densidad mineral ósea en la región lumbar de -2,4; y de -1,4 en cadera. El 56% de las mujeres tenían al menos 1 fractura vertebral.

Grupos de tratamiento:

1. Bacedoxifeno: 20mg diarios.
2. Bacedoxifeno: 40mg diarios.
3. Raloxifeno: 60mg diarios.
4. Grupo placebo.

Resultados:

- a) Al finalizar el periodo de estudio (36 meses), la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue de 2,3% (Bacedoxifeno 20mg), 2,5% (Bacedoxifeno 40mg), 2,3% (Raloxifeno 60mg), y 4,1% (grupo placebo). La reducción de nuevas fracturas vertebrales en relación al grupo placebo fue respectivamente de 42% ($p=0,015$), 37% ($p=0,031$), y 42% ($p=0,012$).
- b) No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento, ni en relación al grupo placebo, por lo que respecta a la disminución de la incidencia de nuevas fracturas no-vertebrales. No obstante, cuando se consideró un subgrupo con una desviación de la densidad ósea mineral en el cuello femoral $\leq -3,0$ y una, o varias, fracturas vertebrales, el riesgo de fracturas no-vertebrales se redujo un 52% en relación al grupo placebo.

La incidencia de efectos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento, incluyendo el grupo placebo. La única excepción digna de ser mencionada es una ligera mayor incidencia de trombosis venosa profunda en los grupos tratados con Bacedoxifeno 20mg y 40mg (0,4% y 0,6%, respectivamente) en relación al grupo placebo (0,1%).

Valoración (marzo, 2011).-

Los fármacos “moduladores selectivos del receptor estrogénico” (también denominados “agonistas/antagonistas estrogénicos”) ejercen sus efectos a través de la interacción con los dos subtipos de receptores estrogénicos (ER- α ; ER- β). La interacción diferencial con cada subtipo de receptor, así como la distinta distribución de estos receptores en los tejidos, determina las acciones, y los efectos adversos, de estos medicamentos. Esta circunstancia marca la principal diferencia con los bisfosfonatos que, una vez absorbidos, ejercen sus efectos sobre el esqueleto de manera exclusiva. Por el contrario, los “moduladores selectivos del receptor estrogénico” expresan sus acciones sobre el endometrio, tejido mamario, esqueleto, lipidograma, sistema cardiovascular y sistema nervioso central, fundamentalmente.

Bacedoxifeno ha mostrado (ensayos clínicos fase III) ejercer efectos beneficiosos sobre el esqueleto: prevención de pérdida ósea en mujeres post-menopáusicas sin osteoporosis; así como incremento de la densidad mineral ósea y reducción del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con diagnóstico de osteoporosis. Además, no tiene acciones estimuladoras sobre el endometrio. Y, ejerce un efecto protector, aunque incidental, sobre el desarrollo de neoplasias mamarias.

La posibilidad de accidentes tromboembólicos durante los tratamientos a largo plazo, es uno de los asuntos sobre los que se debe ejercer especial vigilancia durante los estudios post-comercialización (estudios fase IV).

Zaragoza, a 7 de marzo de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza