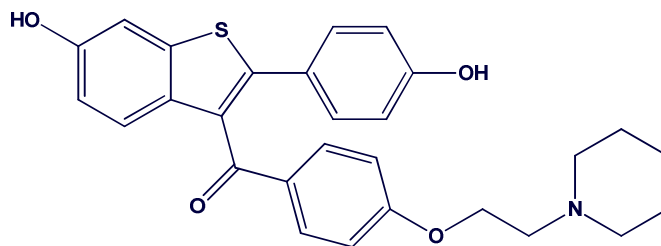


INFORME TÉCNICO: RALOXIFENO (EVISTA®)

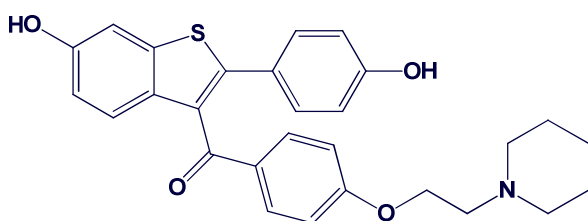


RALOXIFENO CLORHIDRATO (EVISTA®)

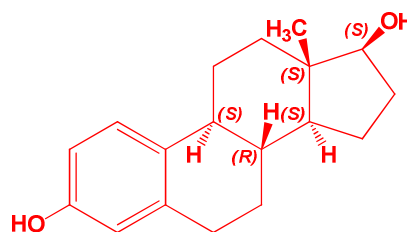
(6-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)benzo[*b*]thiophen-3-yl)(4-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)methanone
 $C_{28}H_{27}NO_4S$ (473,58g/mol)

Mecanismo de acción.-

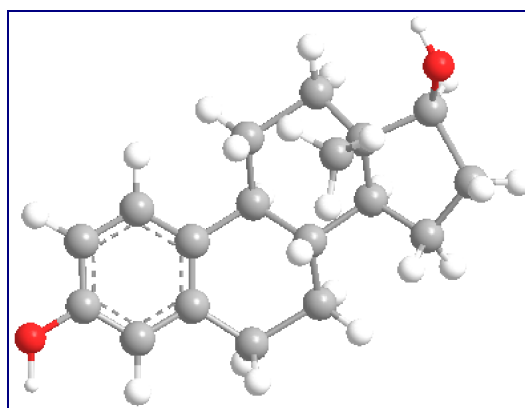
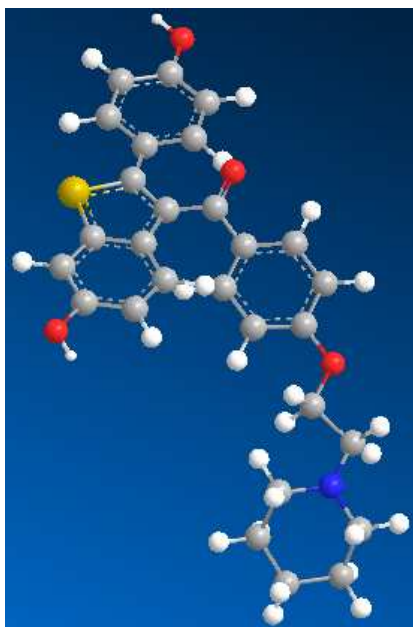
Raloxifeno (Evista®) es un **modulador selectivo del receptor estrogénico**. Actúa como un inhibidor competitivo del agonista fisiológico (17- β -estradiol).



RALOXIFENO (EVISTA®)



17- β -ESTRADIOL



El concepto “modulador selectivo del receptor estrogénico” se usa para describir compuestos que interactúan con el receptor estrogénico, pero sus actividades van más allá de las cabría esperar de la mera interacción con dicho receptor.

Raloxifeno actúa como un **antagonista estrogénico** en los **tejidos endometrial y mamario**; pero ejerce efectos **agonistas** (actividad estrogénica) sobre el **hueso y el patrón de lípidos**.

Algunos receptores estrogénicos están insertados en la membrana del núcleo; otros anclados en la membrana celular. De los primeros (receptores estrogénicos embebidos en la membrana nuclear) existen dos isoformas, denominadas ER- α , y ER- β (ER: *Estrogen Receptor*). La densidad de estos receptores en la membrana nuclear varía en distintos tejidos.

Los **receptores ER- α son activadores**. Por el contrario, los **receptores ER- β inhiben a los receptores ER- α** . Se puede considerar, pues, que los receptores ER- β modulan (y moderan) los efectos derivados de la activación de los receptores ER- α .

Ambos tipos de receptores (ER- α ; ER- β) se acoplan en la membrana con dos Factores Activadores de la Transcripción, acoplados a su vez con proteínas co-activadoras o co-represoras de la expresión génica. Dada la complejidad de los receptores estrogénicos, los fármacos “moduladores específicos del receptor estrogénico”, como Raloxifeno, se manifiestan como agonistas en algunas acciones y antagonistas en otras.

La unión de Raloxifeno con el receptor estrogénico da lugar a un cambio conformacional del receptor que bloquea la interacción con proteínas co-reguladoras. Esto impide la expresión de los genes cuya activación depende directamente de la activación por hormonas con actividad estrogénica.

Además, raloxifeno activa el gen que codifica la síntesis de TGF- β 3 (TGF: *Transforming Growth Factor*). Esta proteína (TGF- β 3) tiene un importante papel en la remodelación ósea, mediante la activación de la muerte programada (apoptosis) de los osteoclastos; e incrementando la diferenciación y multiplicación de los osteoblastos.

Por otra parte, Raloxifeno disminuye la producción de interleucina-6 (IL6). Recordar que la IL6 es un factor de crecimiento que estimula el reclutamiento de pre-osteoclastos, su diferenciación (pre-osteoclasto \rightarrow osteoclasto), y su multiplicación. Así pues, la inhibición de la síntesis de IL6 por Raloxifeno también contribuye a reducir la resorción ósea.

Raloxifeno da lugar, en primer lugar, a una disminución de la reabsorción ósea (\downarrow niveles urinarios de C-Telopéptido y N-Telopéptido), seguida por la disminución correspondiente de la formación de nuevo hueso (\downarrow niveles urinarios de osteocalcina ósea).

Farmacocinética.-

Raloxifeno se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal: alrededor del 60% de la dosis administrada. Experimenta un importante efecto de 1^{er} paso hepático, conjugándose con el ácido glucurónico (uno de los derivados oxidados de la glucosa), para formar glucurónido de Raloxifeno, el cual, bien se absorbe o es re-circulado al intestino, vía biliar, para excretarse junto con las heces.

Este proceso determina que, aun cuando se absorbe en un 60% aproximadamente, la biodisponibilidad sea tan solo del 2%.

En un régimen de dosis múltiples (la realidad clínica) la $C_{MÁX}$ es de 1,36mcg/L, a la $T_{MÁX}$ de 6 horas.

Raloxifeno se distribuye ampliamente, teniendo un Volumen Aparente de Distribución (V_D) de 2.348 L/Kg (dato obtenido en experimentación *in vitro*).

La unión a proteínas plasmáticas es elevada (> 95%).

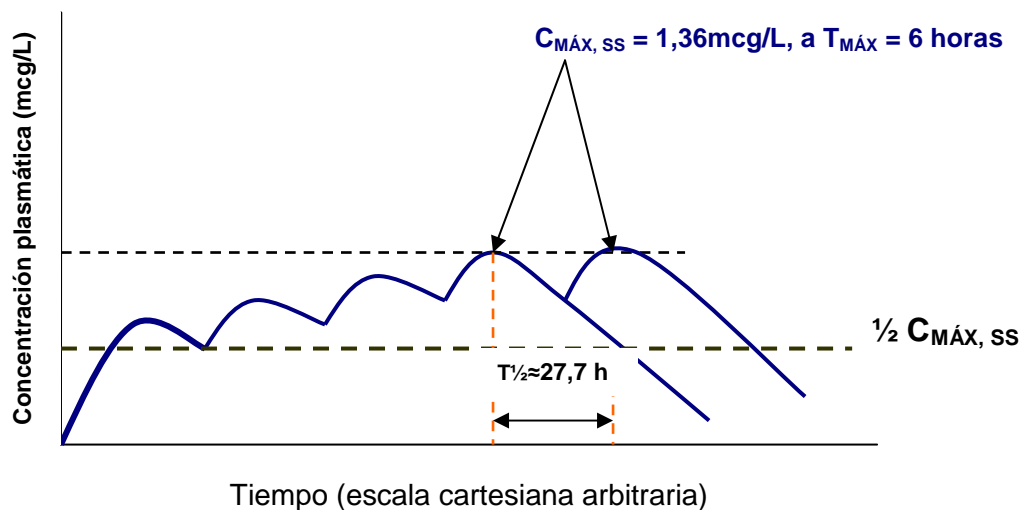
La vida plasmática media de eliminación ($T_{1/2}$) es de 27,7 horas.

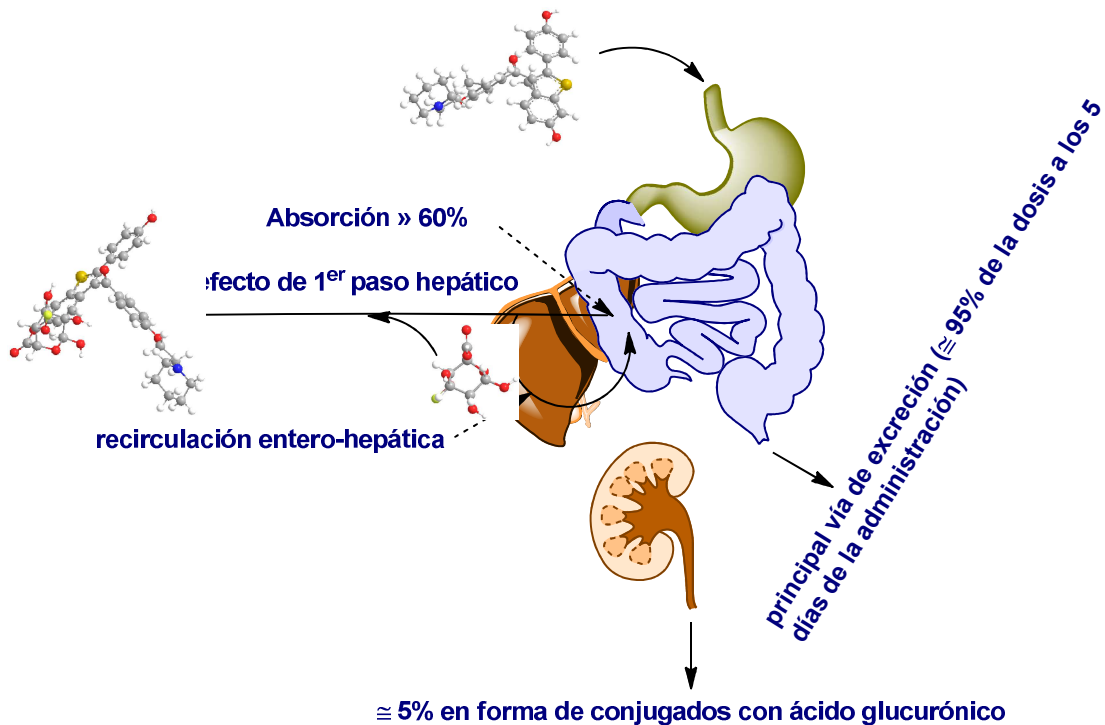
Raloxifeno se conjuga con ácido glucurónico en el hígado para formar el derivado glucurónico. Este derivado explica el 1% aproximadamente de todo el fármaco en circulación.

La eliminación es fundamentalmente fecal, eliminándose en orina alrededor del 5% de la dosis administrada (en forma de derivados glucurónicos, más solubles).

La co-administración de Raloxifeno y Warfarina no modifica la cinética y las acciones de aquél, pero sí de la Warfarina, de tal suerte que el TP (tiempo de protrombina) disminuye un 10%; y el AUC (*Area Under Curve*) (que representa la cantidad de fármaco absorbido) alrededor de un 8%.

La administración simultánea de Raloxifeno y Colestiramina, da lugar a una disminución de la circulación enterohepática, y, en última instancia, de la absorción, de Raloxifeno. En experimentos con dosis únicas, esta disminución se ha estimado del 60%.





Clínica del Raloxifeno.-

Eficacia de Raloxifeno sobre la prevención de fracturas.-

En el estudio designado con el acrónimo **MORE** (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), se establecieron dos grupos para evaluar la eficacia del tratamiento con Raloxifeno.

- Grupo I: mujeres con una densidad ósea mineral concordante con diagnóstico de osteoporosis según la OMS ($T < -2,5$).
- Grupo II: mujeres con una densidad mineral baja (pero $> -2,5$) y con una prevalencia de una o más fracturas vertebrales.

Las mujeres del estudio fueron distribuidas de manera aleatoria en tres grupos:

1. tratadas con 60mg diarios de Raloxifeno.
2. tratadas con 120mg diarios de Raloxifeno.
3. no tratadas con Raloxifeno (grupo placebo).

De las 7.705 mujeres que formaron parte del estudio, 6.828 tuvieron un seguimiento radiológico.

Todas las participantes en el estudio recibieron suplemento de calcio (500mg diarios) y vitamina D₃ (400↔600 UI diarias).

Se consideraron dos parámetros (puntos finales del estudio):

- a) aparición de fracturas vertebrales (definidas como una disminución de la altura de la vértebra anterior, media o posterior $\geq 20\%$, y $\geq 4\text{mm}$).

- b) Variación de la densidad mineral ósea en la región lumbar y en el cuello femoral. La edad promedio de las mujeres del estudio fue de 66,5 años; y la disminución ósea mineral antes de su inclusión en el estudio era de -2,6.

En el estudio se evaluaron también la incidencia de cáncer de mama y los episodios de tromboembolismo venoso.

Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

PARÁMETRO ESTUDIADO	RIESGO (PORCENTUAL)		
	Controles (%)	Raloxifeno (%)	Diferencia (%)
Fracturas vertebrales radiográficas (60mg/d)	10	6,50	+3,5
Fracturas vertebrales radiográficas (60mg/día; ó 120mg/día) x 3 años	10	5,90	+4,1
Fracturas vertebrales clínicas en ♀ osteopenia	1,25	0,30	+0,95
Cáncer de mama	1,1	0,30	+0,8
Tromboembolismo venoso	0,30	0,95	-0,65

La disminución de la incidencia de fracturas vertebrales durante los tratamientos con Raloxifeno fue similar a la observada durante los tratamientos con los bisfosfonatos más potentes (aquellos conteniendo nitrógeno en su molécula). Sin embargo, los cambios en la densidad ósea mineral no son suficientes para explicar la reducción en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. De los análisis de regresión lineal se concluye que solo el 4% de la disminución de las fracturas vertebrales se puede explicar por el incremento de la densidad mineral ósea.

Un análisis de los marcadores bioquímicos de formación ósea, llevado a cabo en un subgrupo de mujeres puso en evidencia que las mujeres con disminuciones más significativas en las concentraciones urinarias de osteocalcina y de la fosfatasa alcalina óseo-específica (marcadores ambos de la actividad osteoblástica), tenían una menor incidencia de nuevas fracturas vertebrales.

Durante el tratamiento con Raloxifeno no se observó fibrosis en la médula ósea, ni anomalías en la mineralización del hueso.

Eficacia de Raloxifeno sobre la densidad mineral ósea.-

La variación de la densidad ósea mineral es un parámetro menos importante: ya se ha comentado que tiene poca incidencia en la disminución de la incidencia de fracturas con Raloxifeno. No obstante, la densidad ósea mineral se ha evaluado en algunos estudios con resultados concordantes. Durante el tratamiento con 60mg de Raloxifeno, la densidad mineral ósea aumenta un 2,4% (región lumbar y cadera); y en un 2,0% en el conjunto del esqueleto.

Tolerancia del Raloxifeno.-

Durante estudios con Raloxifeno usando dosis superiores a las empleadas en clínica, los efectos secundarios descritos fueron sofocos y calambres en las piernas.

Sofocos.-

Cuando se administraron dosis > 30mg diarios, los sofocos se produjeron en 1 de cada 4 mujeres (24,6%), en relación con el 18,3% (grupo placebo) ($p < 0,001$). Los sofocos también se produjeron con más frecuencia durante el tratamiento con Raloxifeno en relación al tratamiento hormonal sustitutivo.

En un estudio sobre el uso de Raloxifeno en osteoporosis postmenopáusica, los sofocos se comunicaron en el 9,7% y 11,6% de las pacientes tratadas

respectivamente con 60mg y 120mg diarios; y solo en el 6,4% de aquellas del brazo de estudio que recibieron placebo. En cualquier caso, este efecto secundario tiende a ponerse de manifiesto durante el primer semestre de tratamiento.

Otras alteraciones vasomotoras leves (sudores durante el día o la noche), así como alteraciones del sueño, se manifiestan con similar frecuencia en mujeres tratadas con Raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva, o placebo.

Calambres en las piernas.-

Este efecto secundario es más manifiesto entre las mujeres que son tratadas con Raloxifeno en relación al grupo que recibe placebo (5,5% vs 1,9%). Si se comparan grupos tratados con Raloxifeno y terapia hormonal sustitutiva, la diferencia no tiene significación estadística.

Al igual que sucede con la incidencia de sofocos, la aparición de calambres en las piernas (en términos porcentuales) varía cuando se obtuvieron durante un extenso estudio sobre el tratamiento de la osteoporosis con Raloxifeno. Los calambres en las piernas se manifestaron en el 7,0%, 6,9% y 3,7% de las mujeres tratadas con 60mg, 120mg de Raloxifeno, o placebo, respectivamente.

Edema periférico.-

Fue algo más frecuente durante los tratamientos con Raloxifeno (5,2% y 6,5%, a dosis de 60mg y 120mg) en relación al grupo placebo (4,4%).

Incidencia de cáncer de mama.-

No se observó durante los tratamientos con Raloxifeno; y disminuyó cuando se administraba terapia hormonal sustitutiva en relación a placebo.

Tromboembolismo venoso.-

Es el efecto adverso más grave asociado a los tratamientos con Raloxifeno. Por suerte la incidencia es baja (1% de las pacientes tratadas con 60mg ó 120mg diarios de Raloxifeno, vs, 0,3% en el grupo placebo). Se ha estimado un riesgo relativo de sucesos de tromboembolismo venoso de 3,1 durante los tratamientos con Raloxifeno. El período de riesgo más importante es durante el primer cuatrimestre tras instaurar tratamiento.

Precauciones de uso.-

Raloxifeno está contraindicado en pacientes con historial clínico de tromboembolismo venoso.

El tratamiento con Raloxifeno se debe interrumpir 72 horas antes de una intervención programada; y no administrarse durante el tiempo de inmovilización; reanudándose solo cuando la paciente pueda deambular.

No se recomienda usar simultáneamente Raloxifeno y terapia hormonal sustitutiva ni Colestiramina (en este caso porque disminuiría la ya muy baja biodisponibilidad del Raloxifeno).

Otra interacción farmacológica cabe preverla si se coadministran medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas (vg, Diacepam, Diazóxido).

Si la paciente está siendo tratada con warfarina u otros derivados cumarínicos, es absolutamente necesario monitorizar el TP (tiempo de protrombina); o bien, evitar la administración de Raloxifeno en pacientes anticoaguladas.

Posología.-

Prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con determinados condicionantes (ver más adelante bajo el epígrafe: “¿Cuándo prescribir Raloxifeno?”). La dosis diaria es de 60mg, que se puede administrar en ayunas o junto con alimento.

Para que el tratamiento con Raloxifeno (o con cualquier otro medicamento para la osteoporosis) sea eficaz, es necesario garantizar un aporte adecuado de calcio y vitamina D₃.

Valoración de Raloxifeno en relación a otros tratamientos de la osteoporosis.-

Los bisfosfonatos son terapias anti-resortivas con las mismas indicaciones que el Raloxifeno en numerosos países. No obstante, los bisfosfonatos pueden dar lugar a un mayor incremento sobre la densidad ósea mineral que Raloxifeno (4%↔8%, vs, 2,6%, en la región lumbar). Estos porcentajes varían según los estudios, pero siempre son más favorables para los bisfosfonatos.

En un estudio llevado a cabo con 331 mujeres durante 1 año de duración, se evidenció que la asociación “Alendronato + Raloxifeno” mejoró la densidad mineral ósea en mayor proporción (5,3%) que las monoterapias con Alendronato (4,3%) o Raloxifeno (2,1%). La terapia combinada se debe considerar una opción válida, sobre todo si se tiene en cuenta Raloxifeno, a diferencia de los bisfosfonatos, reduce la incidencia de fracturas vertebrales, pero no la incidencia de fracturas no-vertebrales ni de fracturas de cadera.

¿Cuándo prescribir Raloxifeno?.-

Raloxifeno es un tratamiento adecuado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Existe evidencia estadística para afirmar que Raloxifeno reduce la incidencia de fracturas vertebrales, aunque el incremento de la densidad ósea mineral es inferior a la observada con bisfosfonatos.

Dos limitaciones al uso de Raloxifeno:

- Mujeres con osteopenia u osteoporosis y elevado riesgo de fracturas no-vertebrales y/o fracturas de cadera (no hay evidencia inequívoca de que Raloxifeno reduzca su incidencia).
- Mujeres con historial clínico de tromboembolismo venoso.

Raloxifeno se debe considerar una adecuada alternativa terapéutica en dos situaciones:

- Mujeres con elevado riesgo de fracturas vertebrales y que no toleren los bisfosfonatos nitrogenados.
- Mujeres en quienes se ha interrumpido el tratamiento con terapia hormonal sustitutiva y que toleren relativamente bien los síntomas asociados a la menopausia.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza