

BAZEDOXIFENO

Tofiño González MI, De la Hija Díaz MB, Arroyo Pineda V
Servicio de Farmacia de la GAP de Talavera de la Reina

Bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos de tercera generación que se suma a raloxifeno dentro del arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Ha demostrado una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales si bien no se ha establecido su eficacia en las fracturas no vertebrales.

INDICACIONES

Bazedoxifeno (BZ) está indicado únicamente en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas¹. No se ha autorizado para la prevención de la osteoporosis a diferencia de raloxifeno (RX)².

POSOLOGÍA

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 20 mg al día administrado en cualquier momento del día con o sin comida¹.

En mujeres con dieta baja en calcio se recomienda suplementar con calcio + vitamina D³.

No precisa ajuste de dosis en ancianos ni en insuficiencia renal leve o moderada, mientras que se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal severa. No se aconseja su utilización en pacientes con insuficiencia hepática¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Actúa como agonista y fundamentalmente, antagonista del receptor estrogénico, dependiendo del tipo de célula, tejido y genes diana. La actividad agonista estrogénica se produce en el sistema esquelético y el metabolismo lipídico, mientras que la antagonista se observa en el tejido mamario y uterino. Disminuye la resorción ósea y reduce los marcadores bioquímicos del recambio óseo al rango premenopáusico, lo que se traduce en un incremento de la densidad mineral ósea (DMO)¹.

Posee una absorción rápida (Tmax = 2h) con un aumento lineal de las concentraciones plasmáticas en función de la dosis. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 6% y, aunque el ABC puede aumentar con la administración de comidas grasas, la interacción con estas carece de relevancia clínica por lo que puede administrarse con o sin alimentos. El estado de equilibrio se alcanza a las dos semanas de haber iniciado el tratamiento¹.

Se une en una elevada proporción a proteínas plasmáticas (95-99%), metabolizándose fundamentalmente por glucuronconjugación, sin afectar a los fármacos metabolizados por el citocromo P450. Su vida media es de 30 horas, eliminándose fundamentalmente por heces¹.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia se estableció fundamentalmente en el ensayo clínico (EC) pivotal⁴, en fase III, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con RX (60 mg) y en el que se emplearon suplementos de calcio y/o vitamina D. El EC sigue los criterios de la Agencia Europea del Medicamento para la evaluación de nuevos medicamentos en el tratamiento de la osteoporosis⁵. Es importante destacar que no se ha comparado con ningún bifosfonato, tratamiento farmacológico de primera elección en la indicación aprobada

En dicho EC (n=7492), con una duración de 3 años, se evaluaba la seguridad y eficacia de las dosis de 20 y 40 mg de BZ en la reducción de nuevas fracturas vertebrales (T₄-L₄) confirmadas radiológicamente en mujeres postmenopáusicas frente a RX y placebo. Entre los objetivos secundarios se encontraba la evaluación del efecto de BZ en la incidencia de cáncer de mama, fracturas no vertebrales, modificaciones en la DMO, recambio óseo, parámetros lipídicos y alteraciones en el endometrio.

Los resultados, analizados por intención de tratar, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales entre RX y BZ, siendo necesario tratar entre 59 y 63 pacientes con BZ para prevenir una fractura vertebral.

	Nuevas FV	RR (IC95%)	RAR	NNT
BZ 20 mg	2,3%	0,58 (0,38-0,89)	1,7%	59
BZ 40 mg	2,5%	0,63 (0,42-0,96)	1,6%	63
RX 60 mg	2,3%	0,58 (0,38-0,89)	1,7%	59
Placebo	4,1%			

FV: Fracturas vertebrales, RR: Riesgo relativo; RAR: Reducción absoluta del riesgo; NNT: Número necesario a tratar.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos activos y placebo en cuanto a la incidencia de fracturas no vertebrales, si bien la tasa fue numéricamente inferior en los grupos de intervención.

En un análisis *post hoc* en mujeres de alto riesgo de fracturas no vertebrales (T_{score} < -3 o fracturas prevalentes excluyendo aquéllas con una fractura leve) se encontró una cierta reducción de la incidencia de las mismas. Sin embargo,

el Comité de medicamentos de uso humano (CHMP) consideró que los datos no indicaban protección frente a dichas fracturas, ya que tan solo aparecían con la dosis inferior de BZ y se basaban en un análisis no especificado previamente en el diseño del estudio⁶.

SEGURIDAD

La evaluación de seguridad se basa fundamentalmente en un EC en fase III⁷ que evaluaba la eficacia y seguridad de BZ en la prevención de la osteoporosis, en el ensayo pivotal⁴ y en la extensión de este sobre seguridad⁸. En general, las dosis estudiadas se toleraron bien, con un perfil de efectos adversos y una tasa de abandonos similar a los de RX.

No se encontraron diferencias en los perfiles de efectos adversos (EA) cardiovasculares, cerebrovasculares, sobre endometrio, mineralización y estructura ósea o causas de muerte entre los tratamientos activos, mientras que BZ mostró un perfil ligeramente más favorable en cuanto a los trastornos mamarios (sensibilidad mamaria, cáncer de mama y tumor benigno de mama).

Puesto que la incidencia de eventos tromboembólicos venosos graves fue superior a la del brazo placebo (RR:1.6), el CHMP realizará un seguimiento postautorización sobre la seguridad en este campo⁸.

Los EA más frecuentes son sofocos y espasmos musculares, incluidos los calambres en las piernas².

Está contraindicado en presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos, sangrado uterino inexplicado y cáncer de endometrio.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Por el momento se sigue considerando que el alendronato es el tratamiento de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis. Los moduladores de los receptores estrogénicos se establecen dentro de un segundo escalón tras un fracaso o intolerancia a los bifosfonatos³.

Los datos de eficacia disponibles de BZ son suficientes para la indicación aprobada, mientras que carece de evidencia en la prevención de fracturas no vertebrales. La eficacia de BZ es comparable a la de RX, si bien carece de su experiencia clínica

CONCLUSIONES

1. BZ ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales frente a placebo de manera similar a RX, sin evidencia en las no vertebrales.
2. El perfil de seguridad también fue similar al de RX
3. Sin embargo, la incidencia de eventos tromboembólicos venosos graves ha suscitado un seguimiento postautorización por parte de el CHMP
4. Según los datos de eficacia y seguridad disponibles, BZ no proporciona ventajas frente al arsenal terapéutico existente.

Presentaciones:	Conbriza® 20 mg 28 comprimidos recubiertos (34,41 €).
Grupo terapéutico:	G03XC02. Moduladores selectivos de receptores de estrógenos.
Condiciones de dispensación:	Receta médica. Aportación normal.
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
BAZEDOXIFENO	1,23 €
RALOXIFENO	1,23 €
ALENDRONATO EFG	0,55 €
ALENDRONATO MARCA	0,79 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis Enero 2.011

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Conbriza®. AEMPS. [en línea] 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000913/WC500033577.pdf [Fecha de consulta: octubre 2010].
2. Ficha técnica de Evista®. AEMPS. [en línea] 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000184/WC500031011.pdf [Fecha de consulta: octubre de 2010].
3. The North American Menopause Society (NAMS). Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 Position statement of the NAMS. Menopause. 2010; 17: 25-54.
4. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, Villiers TJ et al. Efficacy of Bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-yr, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. Journal of bone and mineral research. 2008; 23(12):1923-33.
5. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [en línea]. 2006 <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf> [Fecha de consulta: febrero de 2010].
6. European Medicines Agency. Evaluation of Medicines for Human Use. Asessment report for Conbriza®. [en línea] 2009 <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PPDFs/EPAR/conbriza/H-913-en6.pdf> [fecha de consulta: febrero de 2010].
7. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. Journal of bone and mineral research. 2008; 23(4): 525-35.
8. Christiansen C, Chesnut CH, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AWC et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2010; 11:130.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000