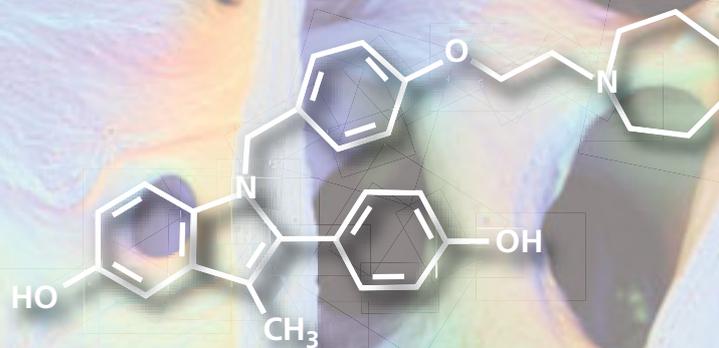
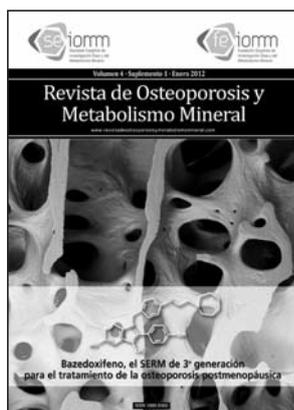


Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com



**Bazedoxifeno, el SERM de 3^a generación
para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica**



Director

Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe

M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

**Sociedad Española de Investigación Ósea
y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)**

Presidente

Javier del Pino Montes

Vicepresidente

Josep Blanch Rubio

Secretaria

M^a Jesús Moro Álvarez

Tesorera

Carmen Valero Díaz de Lamadrid

Avda. Capitán Haya, 60 (1^a planta)
28020 Madrid

Tel: +34-917499512

Fax: +34-915708911

e-mail: seiommm@seiommm.org

<http://www.seiommm.org>

Edición



Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)
28003 Madrid

Tel./Fax 915 537 462

e-mail: ediciones@ibanezyplaza.com

<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación

Concha García García

Traducción inglés

Andrew Stephens

Impresión

Tintas y Papel, S.L.

Soporte Válido

32/09-R-CM

Depósito Legal

AS-4777-09

ISSN 1889-836X

SUMARIO

Vol. 4 (Supl 1) Enero 2012

5 Bazedoxifeno y osteoporosis: revisión sistemática
Gómez de Tejada Romero MJ,
Corral-Gudino L

17 Coste de la osteoporosis postmenopáusica
Del Pino Montes J

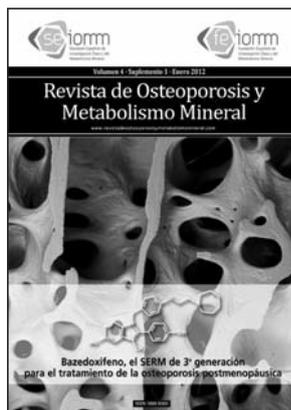
23 Papel del bazedoxifeno en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica
Sosa Henríquez M, Cancelo Hidalgo MJ

Envío de originales:
revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line:

<http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

-Este suplemento ha sido patrocinado por los Laboratorios Pfizer y Almirall.
-La publicación refleja exclusivamente las opiniones y conclusiones de los autores firmantes.
-Los principios activos y medicamentos que se mencionan deben ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica aprobada en España.



Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
 Javier Alegre López
 María José Amérgo García
 Abdón Arbelo Rodríguez
 Miguel Arias Paciencia
 Emilia Aznar Villacampa
 Chesús Beltrán Audera
 Pere Benito Ruiz
 Santiago Benito Urbina
 Miguel Bernard Pineda
 Pedro Betancor León
 Josep Blanch i Rubió
 José Antonio Blázquez Cabrera
 José Ramón Caeiro Rey
 Javier Calvo Catalá
 M^a Jesús Cancelo Hidalgo
 Jorge Cannata Andía
 Antonio Cano Sánchez
 Cristina Carbonell Abella
 Jordi Carbonell Abelló
 Pedro Carpintero Benítez
 Enrique Casado Burgos
 Santos Castañeda Sanz
 Fidencio Cons Molina
 Sonia Dapia Robleda
 Manuel Díaz Curiel
 Bernardino Díaz López
 Adolfo Díez Pérez
 Casimira Domínguez Cabrera
 Anna Enjuanes Guardiola
 Pedro Esbrit Argüelles
 Fernando Escobar Jiménez
 Jordi Farrerons Minguella
 José Filgueira Rubio
 Jordi Fiter Areste
 Juan José García Borrás
 Sergio García Pérez
 Juan Alberto García Vadillo
 Eduardo Girona Quesada
 Carlos Gómez Alonso
 M^a Jesús Gómez de Tejada Romero
 Milagros González Béjar
 Jesús González Macías
 Emilio González Reimers
 Jenaro Graña Gil
 Silvana di Gregorio
 Daniel Grinberg Vaisman
 Nuria Guañabens Gay
 Roberto Güerri Fernández
 Federico Hawkins Carranza
 Diego Hernández Hernández
 José Luis Hernández Hernández
 Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca

Esteban Jódar Gimeno
 Fernando Lecanda Cordero
 Pau Lluch Mezquida
 José Andrés López-Herce Cid
 Carlos Lozano Tonkin
 M^a Luisa Mariñoso Barba
 Guillermo Martínez Díaz-Guerra
 María Elena Martínez Rodríguez
 Julio Medina Luezas
 Leonardo Mellivobsky Saldier
 Manuel Mesa Ramos
 Pedro Mezquita Raya
 Ana Monegal Brancos
 Josefa Montoya García
 María Jesús Moro Álvarez
 Manuel Muñoz Torres
 Laura Navarro Casado
 Manuel Naves Díaz
 José Luis Neyro Bilbao
 Xavier Nogués i Solán
 Joan Miquel Nolla Solé
 José Antonio Olmos Martínez
 Norberto Ortego Centeno
 Santiago Palacios Gil-Antuñano
 Esteban Pérez Alonso
 Ramón Pérez Cano
 José Luis Pérez Castrillón
 Luis Pérez Edo
 Pilar Peris Bernal
 Concepción de la Piedra Gordo
 Javier del Pino Montes
 José Manuel Quesada Gómez
 Enrique Raya Álvarez
 Rebeca Reyes García
 José Antonio Riancho Moral
 Luis de Rio Barquero
 Luis Rodríguez Arbolea
 Minerva Rodríguez García
 Antonia Rodríguez Hernández
 Manuel Rodríguez Pérez
 Montaña Román García
 Inmaculada Ros Villamajó
 Rafael Sánchez Borrego
 Armando Torres Ramírez
 Antonio Torrijos Eslava
 Carmen Valdés y Llorca
 Carmen Valero Díaz de Lamadrid
 Ana Weruaga Rey
 Jaime Zubieta Taberner

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana
 José María Limiñana Cañal

5 Bazedoxifen and osteoporosis: systematic review Gómez de Tejada Romero MJ, Corral-Gudino L

17 Cost of postmenopausal osteoporosis Del Pino Montes J

23 Role of bazedoxifen in the treatment of postmenopausal osteoporosis Sosa Henríquez M, Cancelo Hidalgo MJ

Gómez de Tejada Romero MJ¹, Corral-Gudino L²

¹ Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla

² Servicio de Medicina Interna - Hospital el Bierzo - Ponferrada - León

Bazedoxifeno y osteoporosis: revisión sistemática

Correspondencia: Luis Corral-Gudino - Medicina Interna - Hospital el Bierzo - c/Médicos sin fronteras, 7 - 24411 Fuentesnuevas - Ponferrada (León)
Correo electrónico: lcorral@saludcastillayleon.es

Resumen

Antecedentes: La osteoporosis se caracteriza por un deterioro de la microarquitectura ósea que pone al hueso en riesgo de sufrir fracturas. El bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos de tercera generación que ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas.

Objetivos: Evaluar la eficacia del bazedoxifeno en la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en las mujeres postmenopáusicas.

Estrategia de búsqueda: Se realizaron búsquedas en MEDLINE, Cochrane Central, registros de ensayos clínicos y libros de resúmenes para obtener ensayos controlados aleatorios publicados entre 2000 y 2011.

Criterios de selección: Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados dirigidos tanto a la prevención primaria como secundaria de la osteoporosis. Se seleccionaron estudios que comparasen mujeres que recibían bazedoxifeno frente a otros fármacos para la osteoporosis o placebo.

Recopilación y análisis de datos: La selección de estudios y la extracción de los datos fueron realizados por dos investigadores a la vez. Se realizó un meta-análisis de los resultados de fractura y de los efectos secundarios, estableciéndose el riesgo relativo. La calidad de los estudios se valoró en base a los criterios propuestos por la colaboración Cochrane.

Resultados principales: Se incluyeron cinco ensayos en la revisión (13.543 pacientes): 3 sobre prevención primaria (5.622) y 2 sobre prevención secundaria (7.921). Sólo los estudios sobre prevención secundaria valoraban las fracturas como objetivo principal.

Comparado con placebo, bazedoxifeno redujo el número de nuevas fracturas vertebrales detectadas en el seguimiento a tres años en mujeres con osteoporosis: con dosis de 20 mg, el número de pacientes necesario tratar (NNT) fue 56 (IC 95%, 34-146), y a dosis de 40 mg el NNT fue 63 (IC 95%, 37-231). En el meta-análisis el riesgo relativo frente a placebo fue de 0,59 (IC 95%, 0,44-0,79). No hubo diferencias en el número de fracturas vertebrales sintomáticas ni en el número de fracturas no vertebrales en los análisis previstos al inicio del estudio. No encontramos datos publicados sobre el efecto de bazedoxifeno en el número de fracturas en profilaxis primaria.

Para los efectos adversos, el meta-análisis no confirmó el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda que mostraba el estudio de referencia (RR: 8,53). Sí hubo un aumento de episodios de rubor (RR: 1,88) o calambres musculares (RR: 1,32). No se observó una reducción de la incidencia de cáncer de mama o un aumento del cáncer de endometrio o de la hiperplasia endometrial con el tratamiento con bazedoxifeno frente a placebo.

Conclusiones de los autores: El bazedoxifeno es un fármaco eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales no sintomáticas en profilaxis secundaria. Además ha demostrado reducir la pérdida de densidad mineral ósea y frenar el remodelado óseo en la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis. Son necesarios nuevos estudios que analicen el riesgo de fracturas no vertebrales y que comparen al fármaco frente a otros preparados de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis para poder conocer la verdadera potencia de su efecto antifracturario.

Palabras clave: *Bazedoxifeno. Osteoporosis. Fracturas óseas. Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos. Prevención primaria. Prevención secundaria.*

Introducción

La osteoporosis (OP) se caracteriza por un deterioro de la microarquitectura ósea tal que pone al hueso en alto riesgo de sufrir fracturas¹. A falta de un tratamiento curativo, hasta el momento los esfuerzos terapéuticos van encaminados a disminuir ese riesgo de fractura mejorando la calidad y la cantidad de tejido óseo.

Diversos fármacos se están empleando con dicho propósito. El objetivo es actuar sobre el remodelado óseo, con una acción antirresortiva (tales como los bifosfonatos, calcitonina), osteoformadora (teriparatida y PTH 1-84) o ambas (anelato de estroncio).

Los MSRE (moduladores selectivos de los receptores estrogénicos) son fármacos que tienen una acción agonista/antagonista estrogénica según el tipo de receptores hormonales presente en cada tejido. Su investigación se inició en la búsqueda de una sustancia de acción antiestrogénica para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama, tamoxifeno, del cual se demostró que producía un efecto agonista de los estrógenos en tejido óseo; pero, pese a aumentar la densidad mineral ósea (DMO)², no reducía el riesgo de fracturas³. Además, su acción estimulante del endometrio limitaba su uso clínico en la OP. Avances adicionales en la biología molecular y en la farmacología identificaron un nuevo compuesto de este grupo: raloxifeno, considerado entonces un MSRE de segunda generación. Su acción es agonista estrogénica al actuar sobre los receptores del tejido óseo, disminuyendo la resorción propiciada por la falta de dichas hormonas (entran dentro, pues, del grupo de fármacos de acción antirresortiva), habiendo demostrado aumentar la DMO y disminuir el riesgo de fracturas vertebrales⁴, aunque no lo hace en las no vertebrales⁵. Esta acción agonista la ejerce también en el tejido mamario, por lo que se le asocia un descenso significativo del cáncer de mama estrógeno-dependiente⁶. Mejora el perfil lipídico al descender los niveles séricos del colesterol, siendo otra acción agonista⁷. Como acción antagonista, no produce estimulación endometrial⁷; todo lo cual permite su uso en el tratamiento de la OP postmenopáusica. Sin embargo, presenta efectos adversos que limitan su uso, tales como aumento del riesgo de tromboembolismo y de calambres en piernas⁸. Aunque mejora el perfil lipídico, no ha demostrado reducir el riesgo de eventos cardiovasculares⁹, y está asociado con un aumento de los síntomas vasomotores de la menopausia (sofocos, rubor, etc.)⁸.

En los últimos años se han investigado nuevos compuestos dentro del grupo de los MSRE que pudieran mejorar a raloxifeno: son los llamados MSRE de tercera generación. Dos de ellos, bazedoxifeno¹⁰ y lasofoxifeno¹¹, han sido aprobados para el tratamiento de la OP postmenopáusica.

En este trabajo hemos realizado una revisión sistemática centrándonos en los artículos publicados y realizados con bazedoxifeno (BZD) para el tratamiento de la OP postmenopáusica, así como en su tolerancia y su seguridad.

El objetivo principal fue la evaluación de la eficacia del BZD para la prevención primaria y secundaria de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas. Como objetivos secundarios se valoraron sus efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO), los marcadores de remodelado óseo (MRO) y los datos de tolerancia y seguridad del fármaco.

Material y método

El objetivo de la revisión sistemática fue evaluar la eficacia de BZD en la prevención de nuevas fracturas vertebrales o no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con o sin OP.

La revisión fue realizada de acuerdo con las guías para la realización de revisiones sistemáticas y meta-análisis del consenso PRISMA¹².

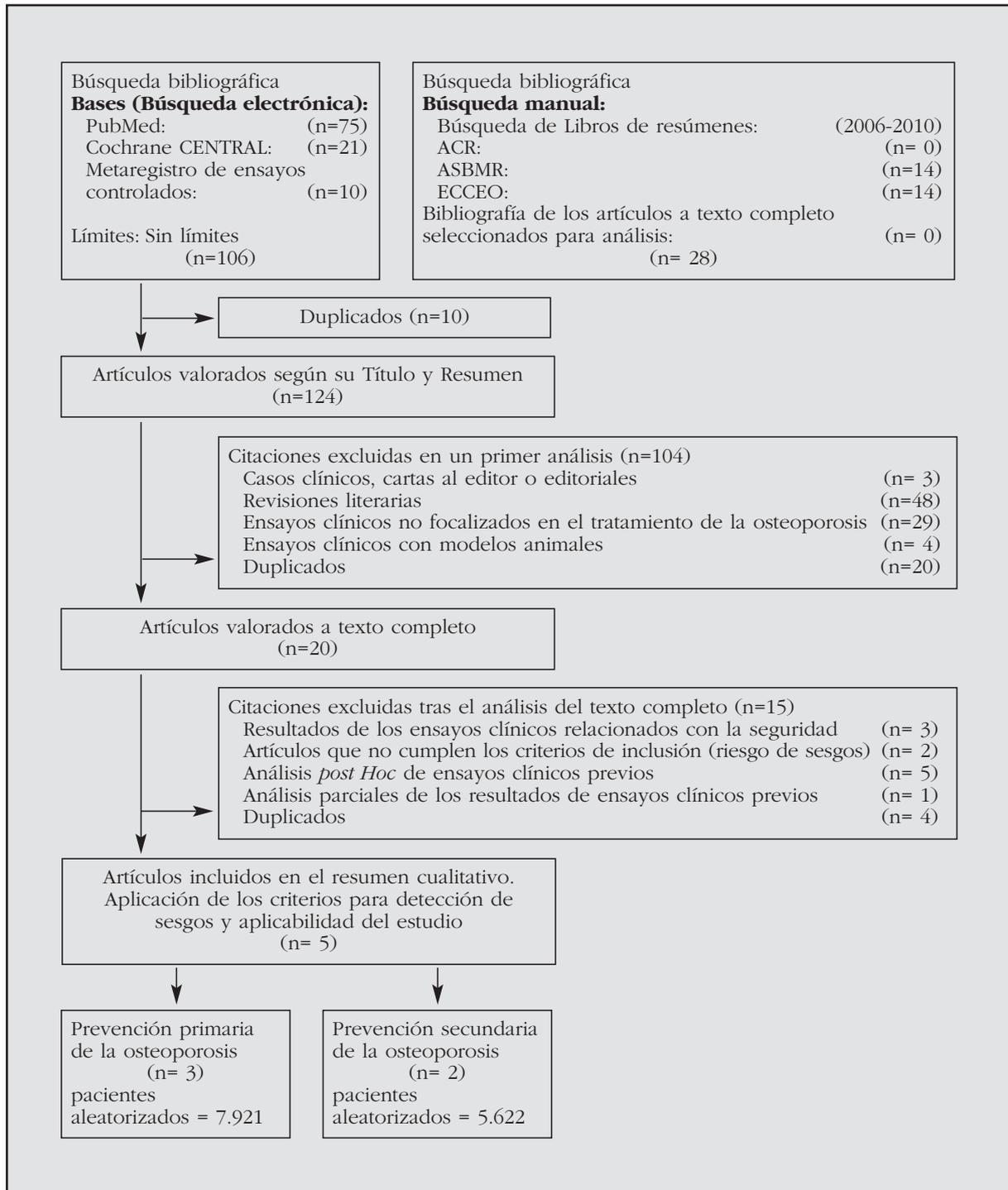
Criterios de selección

Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados que incluyeran a mujeres postmenopáusicas. Se aceptó la inclusión de ensayos dirigidos tanto a la prevención primaria como a la secundaria. Se valoraba la comparación de grupos de tratamiento con BZD a cualquier dosis frente a otros fármacos para el tratamiento de la OP (bifosfonatos, hormona paratiroidea, MSRE o ranelato de estroncio) o placebo. Si se utilizaba calcio o vitamina D debía administrarse a todos los grupos de tratamiento comparados. Como medida de resultado más adecuada para medir la eficacia del fármaco, se valoró el la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. Como resultados adicionales, se valoraron los cambios en las determinaciones de DMO y en los MRO.

Fuentes de información

Los estudios fueron identificados mediante la búsqueda en la base de datos MEDLINE utilizado PubMed (enero de 2006 a junio de 2011). No se establecieron límites de idioma. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (("osteoporosis, postmenopausal" [MeSH Terms] OR ("osteoporosis" [All Fields] AND "postmenopausal" [All Fields]) OR "postmenopausal osteoporosis" [All Fields] OR "osteoporosis" [All Fields] OR "osteoporosis" [MeSH Terms]) OR ("bone density" [MeSH Terms] OR ("bone" [All Fields] AND "density" [All Fields]) OR "bone density" [All Fields])) AND ("bazedoxifene acetate" [Supplementary Concept] OR "bazedoxifene acetate" [All Fields] OR "bazedoxifene" [All Fields]). Se incluyeron estudios adicionales mediante la búsqueda en Cochrane Central y en los registros de ensayos clínicos (<http://www.controlled-trials.com/mrct/>) con el término "bazedoxifene". Por último, se amplió la búsqueda a los resúmenes presentados en los congresos de más relevancia en el campo de la osteoporosis: *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR), *European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis* (ECCEO), *International Osteoporosis Foundation* (IOF) y *American College of Rheumatology* (ACR). El periodo de publicación se limitó a desde 2006 hasta julio de 2011. La última búsqueda en las distintas fuentes se realizó el 21 de junio de 2011.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los artículos



Selección de los estudios

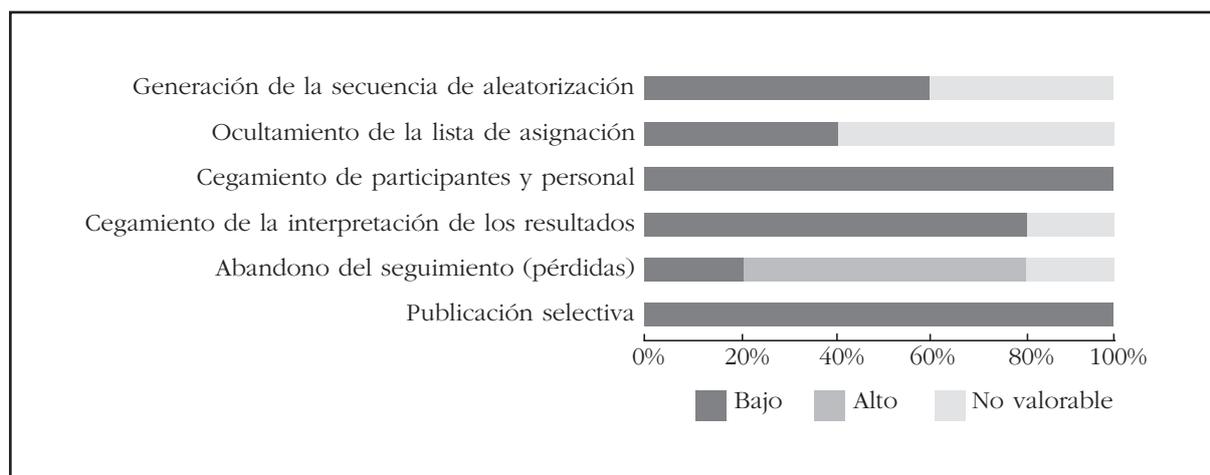
Dos revisores (M.J.G.T.R. y L.C.G.) examinaron cada título y resumen generado en la búsqueda, e identificaron los artículos potencialmente elegibles que fueron obtenidos a texto completo.

Estrategia para la evaluación de la calidad

La validez metodológica de los artículos finalmente seleccionados fue valorada de acuerdo al lista-

do de preguntas propuesto en el manual de la colaboración Cochrane versión 5.1.0¹³. Esta valoración consiste en la detección de seis sesgos: selección (sesgo por defectos en la generación de la secuencia de aleatorización y ocultamiento de la lista de asignación), realización (sesgo por defectos en el cegamiento de los participantes en el estudio y del personal sanitario que los atiende), detección (sesgo por defectos en el cegamiento de

Figura 2. Valoración del riesgo de sesgos de los artículos seleccionados



la valoración de los resultados), abandono o desgaste (sesgo por presentación de resultados incompletos) e información (sesgo por publicación de resultados de forma selectiva). Dos revisores (M.J.G.T.R. y L.C.G.) evaluaron la calidad de cada ensayo clínico elegible debiendo indicar si el riesgo de sesgo era alto, bajo o no valorable, de acuerdo con los criterios metodológicos propuestos.

Recogida y análisis de los datos

Dos revisores (M.J.G.T.R. y L.C.G.) tabularon la información y los datos. Se generó un resumen que incluía información sobre los aspectos metodológicos del diseño de los estudios, las características de los participantes y los resultados evaluados (fracturas, DMO, MRO, efectos adversos o secundarios). Para los datos de fracturas, se consideraron todas las fracturas informadas (ya fueran sintomáticas o detectadas en la radiología).

Para los resultados referidos a la variación en la incidencia de nuevas fracturas se calculó el número necesario de pacientes a tratar y su intervalo de confianza al 95%. En el caso de que al calcular el intervalo de confianza uno de los extremos tuviera un valor negativo, se estableció sólo el límite inferior del intervalo de confianza con el valor positivo calculado¹⁴.

Se realizó un meta-análisis de los resultados más importantes utilizando el programa informático Review Manager (RevMan) Versión 5.1., desarrollado por el centro nórdico Cochrane (Copenhague), de la colaboración Cochrane, 2011. Para los resultados de fracturas o los cambios en la DMO o en los MRO no se permitió la agrupación de los datos de las pacientes postmenopáusicas con OP (prevención secundaria) con las de las pacientes sin OP (prevención primaria) en el meta-análisis. Esto era debido a que se presuponía que los porcentajes de fracturas o los valores de los marcadores óseos o la densidad mineral previos a la inclusión en el estudio diferirían entre ambos grupos de mujeres. Sí se

permitió el meta-análisis conjunto de mujeres con o sin menopausia para los efectos secundarios relacionados con el fármaco. Se presupuso que la presencia o no de OP no influiría en los efectos secundarios derivados del bloqueo selectivo de los receptores estrogénicos.

Resultados

Se encontraron 134 artículos en la búsqueda sistemática de la literatura. Su proceso de análisis y selección se describen en la figura 1. Se seleccionaron 5 artículos: un ensayo clínico en fase 2¹⁵ y cuatro en fase 3^{10,16-18} patrocinados por Wyeth (Pfizer). Cuatro de los artículos comparaban BZD^{10,15-17}, y otro la combinación de BZD y estrógenos conjugados (EC)¹⁸. Tres de los artículos valoraban a mujeres postmenopáusicas sin OP pero con factores de riesgo para desarrollarla (prevención primaria)¹⁶⁻¹⁸. En los tres estudios el resultado principal estudiado eran los cambios en la DMO en la columna lumbar. Los otros dos artículos^{10,15} incluían mujeres con OP (prevención secundaria) y en ambos se valoraba el número de nuevas fracturas vertebrales, en el segundo como resultado principal y en el primero como secundario. El número de fracturas vertebrales sintomáticas y el de fracturas no vertebrales eran valorados en ambos como resultados secundarios. Un análisis más detallado de otras características del diseño de los artículos y de los participantes en los ensayos clínicos figura en las tablas 1 y 2. Aparte de los artículos originales en los que se detallan los resultados en relación con la OP, tres de los ensayos clínicos tenían publicados artículos adicionales con los resultados sobre seguridad¹⁹⁻²³. En dos de los ensayos clínicos se realizaron subanálisis de los resultados del estudio según la gravedad^{24,25} o las características de los pacientes²⁶ (tabla 1). El estudio de referencia sobre fracturas en prevención secundaria se amplió 2 años^{27,28}. En dicha prolongación se suspendió un brazo completo (raloxifeno) del estudio original.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Nº registro (Denominación)	NCT00205777	NCT00481169	NCT00238745	NCT00384072	NCT00675688 (SMART 1)
Diseño del estudio	Prevención secundaria osteoporosis	Prevención primaria osteoporosis	Prevención secundaria osteoporosis	Prevención primaria osteoporosis	Prevención primaria osteoporosis
Tipo de estudio	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado	Ensayo clínico aleatorizado
Cegamiento	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego	Doble ciego
Fase de estudio	Fase 3	Fase 3	Fase 2	Fase 3	Fase 3
Centros participantes	206 centros en países del área Asia-Pacífico, Canadá, Europa, América Latina, Sudáfrica y Estados Unidos	101 centros en Canadá, Europa y Estados Unidos	17 centros en Japón	Multicéntrico: China, Corea del Sur y Taiwán	94 centros en Estados Unidos, Europa y Brasil
Duración del estudio	3 años	2 años	2 años	6 meses	2 años
Grupos de tratamiento	1. BZD 20 mg 2. BZD 40 mg 3. Raloxifeno 60 mg 4. Placebo	1. BZD 10 mg 2. BZD 20 mg 3. BZD 40 mg 4. Raloxifeno 60 mg 5. Placebo	1. BZD 20 mg 2. BZD 40 mg 3. Placebo	1. BZD 20 mg 2. Placebo	1. BZD 10 mg/EC 0,625 mg 2. BZD 10 mg/EC 0,45 mg 3. BZD 20 mg/EC 0,625 mg 4. BZD 20 mg/EC 0,45 mg 5. BZD 40 mg/EC 0,625 mg 6. BZD 40 mg/EC 0,45 mg 7. Raloxifeno 60 mg 8. Placebo
Objetivo principal	Nuevas fracturas vertebrales radiológicas (D4 a L4)	Cambios en DMO en columna lumbar	Cambios en DMO en columna lumbar (L1-L4)	Cambios en DMO en columna lumbar	Cambios en DMO en columna lumbar
Objetivos secundarios	Fracturas vertebrales sintomáticas. Fracturas no vertebrales. Cambios en DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera. Cambios en MRO.	Cambios en DMO en cuello femoral, trocánter y cadera. Cambios en MRO. Variaciones en lípidos.	Cambios en DMO en cuello femoral, trocánter y cadera. Cambios en MRO. Variaciones en lípidos. Fracturas vertebrales o no.	Cambios en DMO en cuello femoral, trocánter y cadera. Cambios en MRO. Variaciones en lípidos.	Cambios en DMO en cadera. Cambios en MRO.
[Referencial] publicación	¹⁰ Resultados fracturas. ¹⁹ Datos seguridad.	¹⁶ Resultados DMO. ²⁰ Datos tracto reproductivo.	¹⁸ Resultados DMO	¹⁷ Resultados DMO	¹⁶ Resultados DMO. ²² Datos tracto reproductivo. ²³ Síntomas menopausia.
[Referencial] Estudios adicionales	²⁷ Prolongación a 5 años, datos seguridad. ²⁸ Prolongación a 5 años, resultados fracturas. ²⁹ Análisis <i>post hoc</i> subgrupo de alto riesgo. ²⁵ Análisis <i>post hoc</i> datos DMO y riesgo de fractura. ²¹ Subestudio seguridad tracto reproductivo.	²⁶ Subanálisis mujeres afroamericanas	No publicados	No publicados	No publicados

BZD: Bazedoxifeno; DMO: Densidad Mineral Ósea; EC: Estrógenos Conjugados; MRO: Marcadores de Recambio Óseo; SMART: Selective estrogen Menopause And Response to Therapy.

En la figura 2 se muestra la valoración crítica de los ensayos clínicos según la metodología propuesta en el manual de la colaboración Cochrane. El ítem más penalizado fue el correspondiente al riesgo de sesgo de desgaste o pérdida. Esto se debe a que la tasa de abandono era muy elevada (en torno al 30% en los estudios a 2 y 3 años), con diferencias significativas en los motivos del abandono entre los distintos grupos en alguno de los estudios^{10,15}.

Fracturas

Dos estudios analizaron el número de nuevas fracturas en pacientes con OP^{10,15}. En el estudio de referencia a tres años¹⁰, el número de nuevas fracturas vertebrales detectadas en el seguimiento radiológico a los 3 años fue inferior en los pacientes que recibieron BZD 20 mg (NNT, 56; IC 95%, 34-146 pacientes) o BZD 40 mg (NNT, 63; IC 95%, 37-231 pacientes) que en los pacientes que recibieron placebo. No hubo diferencias con el grupo que recibió raloxifeno 60 mg (NNT, 56 pacientes con relación a placebo; IC 95%, 35-158 pacientes). No hubo diferencias entre los cuatro grupos en el número de fracturas vertebrales sintomáticas. Los resultados fueron similares en la prolongación a 5 años del estudio original²⁸. En el estudio desarrollado en Japón¹⁵ las diferencias entre la tasa de nuevas fracturas vertebrales detectadas en el seguimiento radiológico a 2 años no alcanzó significación estadística. El meta-análisis de ambos estudios muestra una reducción del riesgo de fracturas vertebrales radiológicas para los grupos de tratamiento con BZD (figura 3).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dos estudios cuando se comparó el número de fracturas no vertebrales (figura 4).

Se realizaron estudios *post hoc* del estudio de referencia a tres años¹⁰ para tratar de definir subgrupos en los que el tratamiento con BZD fuera más eficiente para la prevención de nuevas fracturas. En el propio artículo original¹⁰ se realiza un subestudio (24% de las pacientes aleatorizadas inicialmente) seleccionando de forma no aleatorizada a las pacientes definidas como de alto riesgo (*T-score* femoral ≤ -3 o la presencia de al menos una fractura vertebral moderada o grave o múltiples de menor gravedad al inicio del estudio). En este subgrupo se mostraba una reducción de las fracturas no vertebrales en el grupo de BZD frente a raloxifeno (NNT, 37; IC 95%, >16 pacientes) o placebo (NNT, 29; IC 95%, >15 pacientes). Los mismos autores, en la prolongación a 5 años del estudio original²⁸ realizada en un subgrupo de 4.216 pacientes y eliminando la rama tratada con raloxifeno, no obtuvieron reducción significativa en la aparición de nuevas fracturas no vertebrales en las pacientes de alto riesgo tratadas con BZD 20 mg (37%; $p=0,06$). Al combinar los datos de ambas dosis, 20 y 40 mg, observaron una reducción del 34% ($p<0,05$). Kanis *et al.*²⁴ realizan un estudio *post hoc* sobre la totalidad de la muestra aplicando la herramienta para la evaluación del riesgo de fractura FRAX, y excluyendo la rama de pacientes que tomó raloxifeno. La

reducción de riesgo de BZD frente a placebo alcanzó significación estadística para las nuevas fracturas vertebrales diagnosticadas en el seguimiento radiológico por encima del percentil 25 de probabilidad de fractura osteoporótica a los 10 años, según la escala FRAX. Para las fracturas vertebrales sintomáticas sólo alcanzó significación estadísticas por encima del percentil 75.

Densidad mineral ósea

En los cinco estudios seleccionados se aportan datos de la variación de la DMO en distintas localizaciones (lumbar, cadera, cuello femoral, trocánter), siendo favorable a los grupos de tratamiento (BZD, BZD/EC o raloxifeno) frente a placebo en todos los casos (ver tablas 3 y 4). No se encontraron diferencias al comparar las diferentes dosis de BZD. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre BZD y raloxifeno en los valores de DMO en la cadera a favor de raloxifeno en un estudio¹⁰ y, por el contrario, a favor de BZD frente a raloxifeno en los valores de DMO en región lumbar en alguno de los grupos de tratamiento en el estudio de la combinación BZD/EC (tabla 4)¹⁸. El estudio de Miller *et al.*¹⁶ no encuentra diferencias en los cambios de DMO producidos con BZD (20 mg y 40 mg) y raloxifeno en ninguna de las localizaciones (lumbar y de fémur proximal).

Marcadores de remodelado óseo

En los cinco estudios seleccionados^{10,15-18} se mostraron datos sobre la variación de los parámetros de formación (osteocalcina) y resorción (C-telopéptido) óseas. En un estudio¹⁵ se analizaron también las variaciones de N-telopéptido sérico y N-telopéptido urinario. Los resultados fueron favorables a los grupos de tratamiento (BZD, BZD/EC o raloxifeno) frente a placebo en todos los casos. En la comparación de BZD/EC frente a raloxifeno¹⁸, la mayoría de las combinaciones de tratamiento fueron superiores a raloxifeno. No hubo diferencias en el resto de estudios en la comparación BZD frente a raloxifeno.

Perfil lipídico

En tres estudios¹⁵⁻¹⁷ se analizaron los cambios en el perfil lipídico. En todos ellos se demostró una reducción estadísticamente significativa del colesterol total y del colesterol LDL en los grupos de tratamiento (BZD o raloxifeno). En alguno de los estudios se demostró un aumento estadísticamente significativo del colesterol HDL en los grupos de tratamiento con BZD 10 mg y 20 mg¹⁶. En otro, los valores de lipoproteína(a) descendieron de forma estadísticamente significativa en los grupos de tratamiento con BZD 20 mg y 40 mg¹⁵.

Efectos adversos

Cuatro estudios presentaban resultados de seguridad del fármaco en el artículo original^{15-17,19}. En los análisis de los cuatro artículos se destacaban tres efectos adversos más significativos y frecuentes en los grupos de tratamiento con BZD: a) Los episodios de trombosis venosa profunda (TVP), con una diferencia estadísticamente significativa en relación

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en los estudios

N° registro (Denominación)	NCT00205777	NCT00481169	NCT00238745	NCT00384072	NCT00675688 (SMART 1)
Criterios de inclusión	Mujeres postmenopáusicas de 55 a 85 años. T-score DMO de -2,5 a -4 o pacientes con fracturas y T-score <-4.	Mujeres >45 años postmenopáusicas (>1 año). T-score DMO de -1 a -2,5 y ≥ 1 factor de riesgo para osteoporosis.	Mujeres postmenopáusicas <85 años con útero intacto. Valor de la DMO en región lumbar <70% de la media de los adultos jóvenes o en pacientes con fracturas no traumáticas <80%.	Mujeres >45 años postmenopáusicas (>1 año) T-score DMO de -1 a -2,5 y ≥ 1 factor de riesgo para osteoporosis	Mujeres de 40 a 75 años postmenopáusicas, con útero intacto, IMC ≤ 32 kg/m ² . T-score DMO de -1 a -2,5 y 1 factor de riesgo para osteoporosis. Subestudio 1; > 5 años men. Subestudio 2; 1-5 años men.
Criterios de exclusión	Enfermedades óseas que alteren el metabolismo óseo. Alteraciones que afecten con la medición de la DMO, fracturas vertebrales patológicas o enfermedades graves. Mujeres con enfermedad tromboembólica. Haber recibido tratamiento en los 6 meses previos con andrógenos, estrógenos, progesterona, bifosfonatos, PTH, MSRE, calcitonina o colecalciferol.	Enfermedades óseas que alteren el metabolismo del calcio. Alteraciones que afecten con la medición de la DMO, al menos una fractura osteoporótica, cáncer de mama, enfermedad tromboembólica, IMC >32 kg/m ² , hiperplasia endometrial. Haber recibido tratamiento en entre 6 meses y 2 años previos con bifosfonatos, PTH, MSRE, calcitonina o corticoides.	Enfermedades que puedan causar osteoporosis secundaria, enfermedades óseas. Alteraciones que afecten con la medición de la DMO, ≥ 6 fracturas vertebrales o ≥ 2 fracturas lumbares. Hiperplasia endometrial. Enfermedades endocrina, tromboembólica, alteraciones de laboratorio. Haber recibido tratamiento previo con vitamina D, vitamina K, bifosfonatos, PTH, MSRE, calcitonina o corticoides.	Enfermedades óseas que alteren el metabolismo del calcio. Alteraciones que afecten con la medición de la DMO, al menos una fractura osteoporótica, cáncer de mama, enfermedad tromboembólica, IMC >32kg/m ² , hiperplasia endometrial.	Historia o presencia de neoplasia estrogeno dependiente, enfermedad tromboembólica, EVC, Clsq. algunos tipos de neoplasias
Número de participantes	Examinados: 26.749 Aleatorizados: 7.492	Examinados: No figura Aleatorizados: 1.583	Examinados: 808 Aleatorizados: 429	Examinados: 950 Aleatorizados: 495	Examinados: 10.511 Aleatorizados: 3.544 Subestudio 1: 1.454 Subestudio 2: 861
Abandonos	BZD 20 mg: 34% BZD 40 mg: 34% Raloxifeno 60 mg: 32% Placebo: 33%	BZD 10 mg: 32% BZD 20 mg: 30% BZD 40 mg: 30% Raloxifeno 60 mg: 28% Placebo: 27%	BZD 20 mg: 27% BZD 40 mg: 23% Placebo: 31%	BZD 20 mg: 7,7% Placebo: 7,5%	No figuran en el artículo

BZD: Bazedoxifeno; Clsq: Cardiopatía Isquémica; DMO: Densidad Mineral Ósea; EVC: Enfermedad Vascular Cerebral; IMC: Índice de Masa Corporal; men: menopausia; MSRE: Modulador Selectivo de los Receptores estrogénicos; PTH: Paratohormona; SMART: *Selective estrogen Menopause And Response to Therapy*.

Tabla 3. Cambios en la densidad mineral ósea. Ensayos que utilizan bazedoxifeno (BZD)

Referencia	[10] ^j				[16] ⁱⁱ					[15] ^j			[17] ⁱ	
Años de seguimiento	3 años				2 años					2 años			6 meses	
Grupos de tratamiento	BZD 20 mg	BZD 40 mg	Ralox 60 mg	Placebo	BZD 10 mg	BZD 20 mg	BZD 40 mg	Ralox 60 mg	Placebo	BZD 20 mg	BZD 40 mg	Placebo	BZD 20 mg	Placebo
L1-L4 (%)	2,21 [‡]	2,38 [‡]	2,96 [‡]	0,88	1,08 [‡]	1,41 [‡]	1,49 [‡]	1,49 [‡]	0	2,43 [‡]	2,74 [‡]	-0,65	0,41 [‡]	-0,32
Cadera total (%)	0,27 [‡]	0,50 [‡]	0,90 ^{‡†}	-0,83	1,29 [‡]	1,75 [‡]	1,60 [‡]	nd	0	1,10 [‡]	0,93 [‡]	-0,97	-0,03 [‡]	-0,77
Cuello femoral (%)	-	-	-	-	nd	nd	nd	nd	nd	1,73 [‡]	1,16 [‡]	-1,14	-0,08 [‡]	-0,69
Trocánter (%)	-	-	-	-	nd	nd	nd	nd	nd	1,73 [‡]	1,58 [‡]	-1,14	0,50 [‡]	-0,23

nd: No disponible en el texto del artículo original; Ralox: Raloxifeno; j: Se muestran los cambios con respecto a los valores al comienzo del estudio; ii: Se muestran los cambios con respecto a los valores del grupo placebo; ‡: Diferencias estadísticamente significativas en la comparación con placebo; †: Diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre BZD y raloxifeno.

Tabla 4. Cambios en la densidad mineral ósea en región lumbar L1-L4 (%). Ensayos que utilizan BZD/EC

Referencia									
Años de seguimiento	2 años								
Grupos de tratamiento	EC 0,625 mg	EC 0,625 mg	EC 0,625 mg	EC 0,45 mg	EC 0,625 mg	EC 0,625 mg			
Grupos de tratamiento	BZD 10 mg	BZD 20 mg	BZD 40 mg	BZD 10 mg	BZD 20 mg	BZD 40 mg	Ralox 60 mg	Placebo	
>5 años de menopausia	1,49 ^{‡†}	1,04 [‡]	0,57 [‡]	1,59 ^{‡†}	0,94 [‡]	0,51 [‡]	0,79	-1,08	
1-5 años menopausia	1,60 ^{‡†}	0,55 [‡]	0,77 ^{‡†}	1,13 ^{‡†}	1,01 ^{‡†}	0,62 [‡]	-0,07	-1,41	

‡: Diferencias estadísticamente significativas en la comparación con placebo; †: Diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre BZD/EC y raloxifeno; BZD: Bazedoxifeno; EC: Estrógenos conjugados.

con el uso de BZD en el estudio con mayor número de pacientes incluidos y mayor periodo de seguimiento¹⁰, pero que no se confirmó en el resto de estudios ni en el meta-análisis (figura 5). La combinación BZD/EC no tuvo una mayor frecuencia de episodios de TVP²³; b) La presencia de vasodilatación/rubor (figura 6); y c) los calambres en piernas (figura 7). Los dos últimos presentaban un riesgo de aparición superior en el grupo de tratamiento con BZD frente a placebo en el meta-análisis. La comparación de los tres efectos adversos con el grupo de raloxifeno no tuvo diferencias significativas¹⁰. En el caso de la vasodilatación/rubor la combinación de BZD y EC reducía el número de episodios comparado con placebo²³.

Se monitorizaron otros efectos secundarios en el área cardiovascular (infarto de miocardio, trombosis venosa retiniana o enfermedad vascular cerebral), que no mostraron diferencias entre BZD y placebo.

En cuanto a los datos de seguridad sobre el sistema reproductivo femenino, no se observó una reducción de la incidencia de cáncer de mama, o un aumento del cáncer de endometrio o de la hiperplasia endometrial con el tratamiento con BZD frente a placebo^{15,17,19,20}. La incidencia del diagnóstico de mama fibroquística fue significativamente mayor en el grupo de raloxifeno que en el de BZD en el estudio de Christiansen *et al.*^{10,19}. La combinación de BZD y EC no desarrolló hiperplasia endometrial. Sobre el estudio de referencia a 3 años de prevención secundaria de OP, se registró un segundo ensayo clínico con una muestra de las pacientes a las que se realizó ecografía transvaginal. En dicho trabajo se demostró que el tratamiento con BZD no afectaba a los cambios en el grosor del endometrio, a la incidencia de hiperplasia o carcinoma endometrial, a la presencia de quistes o carcinoma ovárico ni al número de episodios de hemorragia uterina o vaginal.

Figura 3. Meta-análisis sobre fracturas vertebrales radiológicas

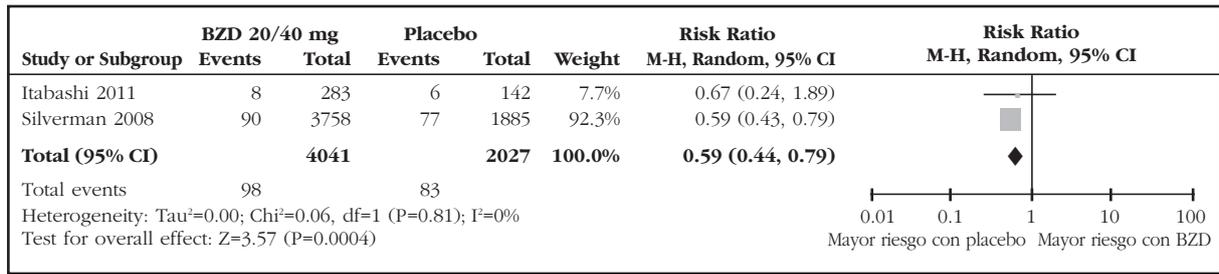


Figura 4. Meta-análisis sobre fracturas no vertebrales

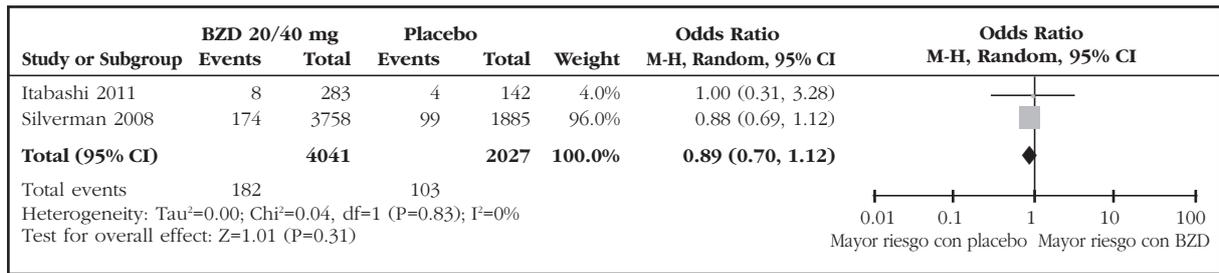


Figura 5. Meta-análisis sobre trombosis venosa profunda

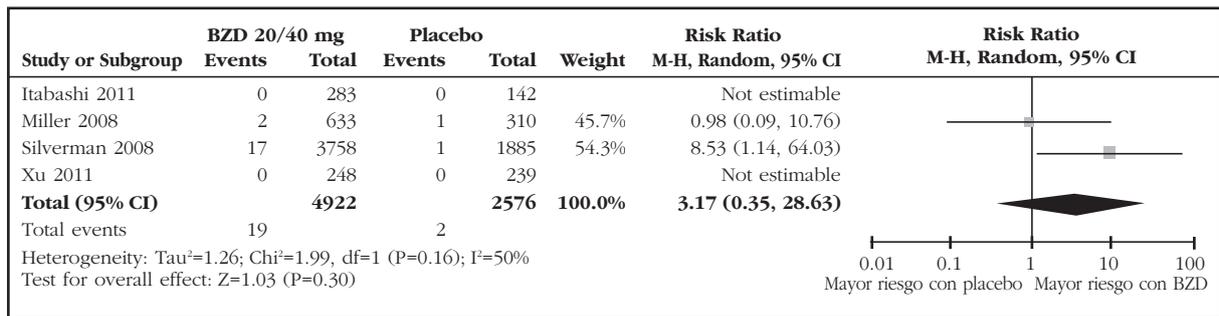


Figura 6. Meta-análisis sobre vasodilatación/rubor

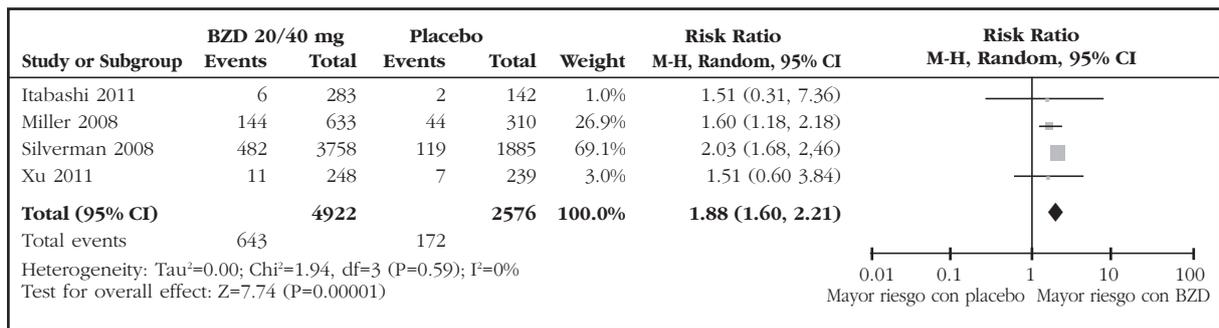
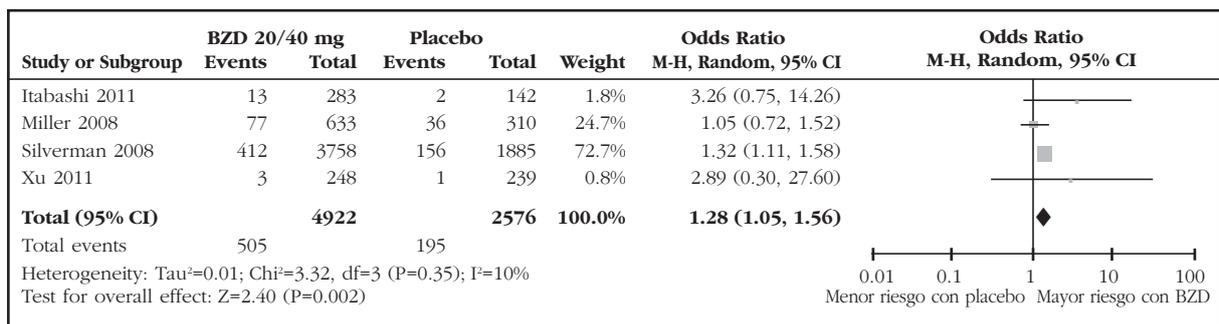


Figura 7. Meta-análisis sobre calambres musculares



Discusión

En la actualidad, el objetivo primordial para el reconocimiento de un fármaco como eficaz para el tratamiento de la OP es la reducción del número de fracturas incidentes. Ningún fármaco ha recibido esta indicación sin haber demostrado dicha eficacia. De los ensayos clínicos estudiados, sólo uno tenía como objetivo principal este análisis¹⁰. Los restantes se trataban de estudios *post hoc*^{24,25}, o estudios en los que la incidencia de fracturas fue un objetivo secundario (siendo los objetivos primarios los cambios en la DMO y en los MRO)¹⁵⁻¹⁷, o simplemente no fue observada¹⁸.

Las principales variables de resultado valoradas en los restantes ensayos clínicos fueron los cambios en la DMO y la variación en los MRO. Los resultados obtenidos en relación a los cambios de DMO mostraron un aumento de ésta en todas las localizaciones con el uso de BDZ frente al placebo. Las comparaciones con raloxifeno en los distintos ensayos mostraron diferentes resultados^{10,16,18}. Los MRO se comportaron de forma similar, con mayores descensos en los grupos de tratamiento con BZD. La combinación BZD con EC obtuvo incluso mejores resultados que raloxifeno¹⁸. Sin embargo, cuando en un ensayo clínico se utilizan como medida principal los MRO o la medición de DMO como sustitutos del número de fracturas, los resultados han de ser interpretados de forma cuidadosa. La relación entre los cambios en la DMO o los MRO y la reducción del número de fracturas debida al tratamiento antirresortivo es desconocida en la mayoría de los casos, y baja en aquéllos en que está cuantificada. La gran variabilidad biológica que presentan los MRO limita su capacidad para predecir individualmente el riesgo de fractura²⁹. Estudios realizados con risedronato concluyeron que los cambios de la medición de DMO no predicen la reducción del grado de fracturas^{30,31}. La elevada incidencia de fracturas observada en pacientes con osteopenia corrobora estas conclusiones³².

En la propia valoración que hacen los autores del estudio de tratamiento de la OP a tres años con BZD utilizando regresión logística, señalan que los cambios en la densidad mineral ósea tras 1 y 3 años de tratamiento con BZD explicarían un 8 y un 29% de la fracturas de cadera o un 15 y un 43%, respectivamente, de la fractura del cuello femoral²⁵. No figura la interpretación de los cambios en la región lumbar debido a problemas metodológicos.

En nuestra revisión no hemos encontrado comparaciones uno a uno de BZD con los otros fármacos recomendados como tratamiento de elección en la OP al haber demostrado reducir el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales, en ensayos clínicos aleatorizados³³: alendronato³⁴, risedronato³⁵, zoledronato³⁶, ranelato de estroncio^{37,38} o teriparatida³⁹. Tanto a dosis de 20 como de 40 mg, BZD no mejoró el efecto reductor de la incidencia de fracturas vertebrales de raloxifeno en pacientes con osteoporosis.

En los análisis *post hoc* el BZD ha demostrado un descenso en fracturas no vertebrales en pacien-

tes osteoporóticas con alto riesgo de fractura. Sin embargo, la interpretación de estos resultados es polémica, ya que, para algunos autores, los resultados de los análisis *post hoc* de subgrupos deben ser interpretados con escepticismo y no se deben usar como prueba definitiva del efecto de un tratamiento. La recomendación es que todos los análisis de subgrupos estén planeados previamente a realizar el estudio para evitar la búsqueda del resultados que alcancen significación estadística⁴⁰.

Al igual que ocurre con raloxifeno, su nivel de seguridad parece óptimo pero debería prestarse especial atención al principal efecto adverso, el riesgo de tromboembolismo, cuya verdadera incidencia no está aún aclarada. Son necesarios más datos para obtener información sobre su seguridad. También la mayor incidencia de calambres y sofocos puede ser motivo importante de abandonos. La combinación con EC podría favorecer la adhesión al tratamiento al reducir los síntomas vasomotores.

Las principales limitaciones para la aceptación del resultado de nuestra revisión en cuanto a los resultados obtenidos son: el hallazgo de un solo ensayo clínico que valorase como objetivo principal la que *a priori* era la medida de resultado más idónea; la pobre valoración de los sesgos de los ensayos clínicos seleccionados destacando las grandes pérdidas en el seguimiento y la falta de claridad en el ocultamiento de la lista de asignación. La realización del meta-análisis con los datos publicados y no con los datos individuales de los pacientes es la fundamental limitación en relación con la propia revisión. No obstante, nuestros resultados son similares a los publicados previamente en una revisión sistemática independiente sobre BZD⁴¹.

Recientemente se han comunicado en el 22º Congreso de la *North American Menopause Society* los resultados obtenidos en una segunda extensión a 2 años (total, 7 años de tratamiento) del estudio original de referencia¹⁰, en la que se eliminó la rama de raloxifeno y el grupo de BZD 40 mg pasó a 20 mg, resultando 2 ramas, BZD 20 mg y placebo; concluyendo que BZD a largo plazo mantiene el perfil de seguridad y la eficacia para disminuir la incidencia de fracturas vertebrales demostrados en el estudio original^{42,43}.

Implicaciones para la práctica

El BZD es un fármaco eficaz en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales radiológicas en mujeres osteoporóticas, pero no ha demostrado disminuir el número de fracturas vertebrales sintomáticas o no vertebrales. Además, es eficaz para reducir la pérdida de DMO y el remodelado óseo tanto en la prevención primaria como secundaria de la OP, con similar acción y seguridad que raloxifeno. Puesto que, tal y como se incluye en las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), raloxifeno se indica como un fármaco de primera elección en pacientes postmenopáusicas de menos de 65 años y riesgo menor

de fractura de cadera (OP sólo en columna sin fracturas previas)⁴⁴, se debe considerar a bazedoxifeno en la misma posición en el algoritmo terapéutico. El posible aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda no está bien establecido.

Implicaciones para la investigación

Respecto a la reducción de la incidencia de fracturas no vertebrales, es necesaria la realización de nuevos ensayos clínicos cuyo objetivo principal sea las fracturas no vertebrales para tener resultados más concluyentes. Además, sería conveniente la realización de nuevos estudios que comparen el uso de BZD frente a la combinación de BZD con EC para conocer cual de las dos presentaciones podría ser más útil en el tratamiento de la OP y cual tiene un mejor perfil de seguridad.

Bibliografía

- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-6.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2002;82:334-40.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:524-8.
- Nelson HD, Fu R, Griffin JC, Nygren P, Smith ME, Humphrey L. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med* 2009;151:703-15.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, 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.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
- Silverman SL, Christiansen S, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de-Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-34.
- Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, LaCroix AZ, Vukicevic S, Reid DM, et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;362:686-96.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). Higgins JPT and Green S. www.cochrane-handbook.org. 2011. Ref Type: Electronic Citation.
- Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
- Itabashi A, Yoh K, Chines AA, Miki T, Takada M, Sato H, et al. Effects of bazedoxifene on bone mineral density, bone turnover, and safety in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:519-29.
- Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, 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. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-35.
- Xu L, Tsai KS, Kim GS, Wu Y, Vincendon P, Chines AA, et al. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal Asian women. *Osteoporos Int* 2011;22:559-65.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045-52.
- Christiansen C, Chesnut CH, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW, et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:130.
- Pinkerton JV, Archer DF, Utian WH, Menegoci JC, Levine AB, Chines AA, et al. Bazedoxifene effects on the reproductive tract in postmenopausal women at risk for osteoporosis. *Menopause* 2009;16:1102-8.
- Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, Menegoci JC, de-Villiers TJ, Yuen CK, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1109-15.
- Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018-24.
- Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025-38.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009;44:1049-54.
- Bruyere O, Detilleux J, Chines A, Reginster JY. Relationships between changes in bone mineral density or bone turnover markers and vertebral fractures incidence in patients treated with bazedoxifene. *Osteoporos Int* 2011;23 Suppl 1. Ref Type: Abstract.
- Levine AB, Ciesielska M, Chines A. Efficacy and Safety of Bazedoxifene in Postmenopausal African American Women. *J Bone Miner Res* 2010;25 Suppl 1. Ref Type: Abstract.
- De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567-76.
- Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2011; Jul 21 [Epub ahead of print].
- Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int* 2009;20:843-51.

30. Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:2097-104.
31. Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004;7:255-61.
32. Arboleya L, Díaz-Curiel M, Del Río L, Blanch J, Díez-Pérez A, Guañabens N, et al. Prevalence of vertebral fracture in postmenopausal women with lumbar osteopenia using MorphoXpress® (OSTEOXPRESS Study). *Aging Clin Exp Res* 2010;22:419-26.
33. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NHS evidence. <http://guidance.nice.org.uk/TA161>. 2011. 8-9-2011. Ref Type: Electronic Citation.
34. Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
35. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.
36. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid R, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
37. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
38. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
39. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
40. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;65:176-86.
41. Vestergaard P, Thomsen S. Treating postmenopausal osteoporosis in women at increased risk of fracture-critical appraisal of bazedoxifene: a review. *Int J Womens Health* 2009;1:97-103.
42. Palacios S, de Villiers TJ, Nardone FC, Levine A, Williams R, Hines T, et al. Reproductive safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 Study. 22th Annual Meeting of North American Menopause Society. Washington, 21-24 september 2011. Abstract.
43. Palacios S, Silverman S, Levine AB, Kaufman JM, Brown JP, de Cicco Nardone F, et al. Long-term Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 7-year, randomized, placebo-controlled Study. 22th Annual Meeting of North American Menopause Society. Washington, 21-24 september 2011. Abstract.
44. González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;208 Suppl 1:1-24.

Del Pino Montes J

Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca - Universidad de Salamanca - RETICEF

Coste de la osteoporosis postmenopáusica

Correspondencia: Javier del Pino Montes - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca - Pº San Vicente, 48-183 - 37007 Salamanca
Correo electrónico: jpino@usal.es

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad frecuente, responsable de la gran parte de las fracturas que se producen en personas mayores de 50 años. Por diversos mecanismos patogénicos se produce una disminución de la masa ósea, lo que se acompaña de un aumento de la fragilidad ósea. Las fracturas osteoporóticas vertebrales, de cadera, de antebrazo y de húmero, son las más frecuentes. Suponen un problema sanitario de gran magnitud por la repercusión, no sólo en la salud y calidad de vida de los pacientes, sino por el coste económico y social que supone su tratamiento y sus secuelas.

Desde un punto de vista conceptual, hay que distinguir la OP como entidad clínica y la OP densitométrica. Respecto a la primera, se trata de un trastorno sistémico óseo caracterizado por una resistencia ósea deteriorada que predispone a la fractura, teniendo en cuenta que la resistencia ósea es el resultado de la integración de la densidad y la calidad óseas¹. La causa puede influir sobre la pérdida de la masa ósea o sobre otros elementos, como la microarquitectura, de los que depende la calidad del tejido. Por otro lado, existe una definición operativa propuesta por el grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunido en 1992². Se tuvieron en cuenta unos niveles o puntos de corte de la densidad mineral ósea (DMO) para mujeres postmenopáusicas de raza blanca. Así, se consideran *normales* valores de DMO superiores a -1 desviación estándar (DE) en relación a la media de adultos jóvenes (*T-score* > de -1); *osteopenia* valores de DMO entre -1 y -2,5 DE (*T-score* entre -1 y -2,5); *OP* valores de DMO inferiores a -2,5 DE (*T-score* inferior a -2,5); y *OP establecida* cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas². Esta

definición tiene utilidad principalmente como criterio de clasificación epidemiológica y diagnóstica, pero no debe ser considerada de modo aislado, sino teniendo en cuenta otras circunstancias tales como la edad, la rapidez de la pérdida ósea o la frecuencia de caídas², ya que la DMO sólo explica un 70% de la fragilidad ósea³.

El impacto de la OP depende de su complicación más importante, las fracturas. Por ello, conviene considerar no sólo el diagnóstico de la existencia de una DMO disminuida, sino también evaluar el riesgo de fractura. Se han desarrollado una serie de índices con este objetivo, de entre los que destaca por su popularidad el propuesto por el grupo de estudio de la OMS, denominado FRAX, que incluye una serie de parámetros clínicos además de la DMO para la evaluación del riesgo de fractura⁴. Estos parámetros son independientes de la DMO, entre los que se incluyen la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, la delgadez y el hábito tabáquico activo, el consumo de alcohol y el aumento del recambio óseo⁵. No es sorprendente que la frecuencia de caídas se asocie también a un mayor riesgo de fractura⁶.

Importancia e impacto de la OP

La OP tiene un gran impacto en la salud y la economía de los países desarrollados. Las fracturas osteoporóticas suponen una carga de notable magnitud desde el punto de vista socioeconómico. Aunque se han propuesto medidas para reducir el problema, la OP sigue estando infradiagnosticada, y muchos pacientes, incluso con fracturas reconocibles como osteoporóticas, permanecen sin tratamiento. Las medidas sociales y políticas son aún insuficientes para abordar la prevención de este grave problema socio-sanitario.

Es una enfermedad muy frecuente que afecta a 150-200 millones de personas en el mundo. Aproximadamente la mitad de estos pacientes pertenecen a países desarrollados de América del Norte, Europa y Japón. En líneas generales, se estima que en torno al 33% de las mujeres mayores de 50 años tienen OP. La prevalencia en la mujer aumenta con la edad desde el 15% para el intervalo entre 50 y 59 años, hasta más del 80% en edades superiores a 80 años⁷. En los varones la prevalencia de la OP es menor, 8% según datos del estudio NHANES⁸.

En España, cerca de 2 millones de mujeres y 800.000 varones tienen OP. La prevalencia de OP densitométrica es del 26,07% (IC95%, 22,57-29,57%) en mujeres mayores de 50 años⁹, mucho mayor que la observada en los varones, 8,1% en mayores de 50 años¹⁰ y 11,3% en mayores de 70 años¹¹. Las fracturas osteoporóticas son responsables de las graves consecuencias clínicas y socioeconómicas de la OP. La discapacidad producida por la OP en Europa supera al impacto de muchos cánceres y otras enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, el asma o la repercusión cardiaca de la hipertensión¹².

La fractura osteoporótica, calculada en datos relativos al año 2000 en todo el mundo, alcanzó la cifra de 9 millones de fracturas, de las que más de la mitad correspondieron a Europa y Estados Unidos (EEUU), con la siguiente distribución: en cadera, 1,6 millones; en antebrazo 1,7 millones; y vertebrales clínicas (sintomáticas) 1,4 millones¹². Se han proyectado hacia el futuro los datos actuales, y se estima que las fracturas irán en aumento en las próximas décadas¹³. No hay datos globales directos sobre el número de fracturas en España, pero se supone que pueden llegar a 100.000 fracturas por año, con unos costes directos superiores a 126 millones de euros, e indirectos de más de 420 millones de euros.

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de cuantificar. Más de dos tercios son asintomáticas y sólo pueden ser diagnosticadas por métodos de imagen, generalmente radiografía lateral de columna lumbar y dorsal^{14,15}. La presencia de fractura prevalente en una mujer por encima de los 65 años multiplica por 7-10 veces el riesgo de sufrir otra nueva fractura en los próximos 5 años¹⁶. También aumenta la probabilidad de sufrir fracturas no vertebrales, que se estima en un cociente de riesgo de 2,8-4,5, y éste aumenta con el número de deformidades vertebrales.

Las fracturas vertebrales son infrecuentes antes de los 50 años y, como el resto de las fracturas, aumenta con la edad. Diversos estudios señalan que su prevalencia en mujeres mayores de 50 años está entre un 18 y 28%¹⁷. En Europa los datos de prevalencia proceden principalmente del "European Vertebral Osteoporosis Study" (EVOS), donde se ha observado una prevalencia del 12,2% para los varones y del 12% para entre los 50 y 79 años de edad¹⁸. Los individuos de este estudio se incluyeron posteriormente en un estudio prospectivo "European Prospective Osteoporosis Study"

(EPOS)¹⁹. La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, el 2% en las de 75 años y el 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año, lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres²⁰. Datos más recientes españoles procedentes del estudio "Fractura vertebral osteoporótica y factores de riesgo asociados" (FRAVOS) en una población de Valencia, señalan que la prevalencia de la fractura vertebral en la mujer por encima de los 50 años es de 21,4%, que se incrementa hasta el 46,3% en las mayores de 75 años²¹.

Las fracturas no-vertebrales, excluyendo las fracturas craneales y cervicales, son más numerosas que las vertebrales en la población con OP postmenopáusica, y superan con mucho la suma de las de cadera y muñeca²². Su localización es muy diversa y la frecuencia de cada localización es muy pequeña, con excepción de las de cadera y muñeca. Como hemos señalado, destacan las fracturas de cadera por su alta morbi-mortalidad. Son fracturas frecuentes, afectan al 1% de la población. Las fracturas de cadera suponen el 10% de todas las fracturas no-vertebrales, pero su porcentaje aumenta con la edad, llegando al 40% después de los 80 años.

Las fracturas de cadera se consideran, desde el punto de vista del pronóstico, la más grave por su alta morbi-mortalidad. Menos de la mitad de los pacientes recuperarán su situación anterior, ya que el 25% necesitará cuidados en su domicilio y un 20% permanecerá en situación de dependencia continua. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad, y es el doble en la mujer que en el varón²³. La mayoría ocurre tras una caída desde una altura igual o inferior a la propia talla. El riesgo global de fractura de cadera a partir de los 50 años en el Reino Unido es del 11,4% y 3,1% para mujeres y varones, respectivamente. La incidencia varía sustancialmente de una población a otra, y suele ser más alta en individuos caucásicos blancos. En Europa, la proporción de fracturas de cadera varía hasta en 7 veces entre diferentes países. España es considerada zona de moderada incidencia²⁴, mientras que en Noruega, Suecia, Islandia, Dinamarca y EE.UU. la incidencia es elevada²⁵. En nuestro país la incidencia anual es muy variable, y oscila entre 301/100.000 y 897/100.000 pacientes mayores 65 años²⁶.

La fractura distal de cúbito y radio, o de Colles, tienen un perfil de presentación diferente a las anteriores. Los datos son más escasos que para las fracturas vertebrales o de cadera. La mayor parte de los datos de incidencia proceden del hemisferio norte, principalmente de los países escandinavos, Reino Unido y EE.UU. Hay un aumento de la incidencia en las mujeres caucásicas entre los 40 y 65 años, seguido de una meseta que se mantiene en años posteriores¹⁷, lo que se ha relacionado con una alteración de los reflejos neuromusculares causados por el envejecimiento, y por una tendencia a sufrir caídas cuyo impacto se pretende amortiguar de un modo automático con los brazos exten-

didados. Este tipo de fractura aparece principalmente en mujeres y, la mayor parte, después de los 65 años de edad. En el Reino Unido el riesgo de fractura a lo largo de la vida en mujeres de 50 años es del 16,6%, mientras que a los 70 años ese riesgo cae al 10,4%. La incidencia en varones es significativamente más baja y no se altera excesivamente con la edad (riesgo durante el resto de la vida del 2,9% a los 50 años y del 1,4% a los 70)²⁷.

Costes de la OP y las fracturas osteoporóticas

Además de las repercusiones personales por su alta morbi-mortalidad, la OP genera costes socioeconómicos muy notables y el análisis de estos costes conlleva una gran incertidumbre, puesto que el cálculo es difícil y sesgado. La información disponible es incompleta²⁸, tanto en relación con la prevalencia de las fracturas como con los datos de los costes relacionados. Los datos más ajustados proceden del análisis de las fracturas de cadera, de las que es fácil conocer la incidencia y los costes directos hospitalarios. El análisis más frecuente de costes son estudios del coste-efectividad de las intervenciones farmacológicas. Muchos de los cálculos de los estudios de coste se hacen sobre modelos teóricos que parten de los datos epidemiológicos conocidos. Los resultados se expresan en unidades monetarias o sobre la base de la pérdida de años de vida ajustados por su calidad ("Quality-adjusted life-year" o QALY)²⁸.

El cálculo es complejo y se deben incluir las consecuencias del impacto individual (entre otros, la posibilidad de morir a causa de las enfermedades óseas) y el impacto sobre el estado emocional. Los costes socioeconómicos se dividen en costes directos e indirectos. Entre los primeros están los derivados de hospitalización, cuidados ambulatorios y farmacéuticos. Éstos pueden tener relación con los cuidados agudo, social y hospitalario, tanto a corto como a largo plazo, y los fármacos. En los costes directos no médicos se incluyen los cuidados sociales y los cuidados informales. Entre los cuidados sociales se incluyen arreglos para la adaptación de la casa, cuidados sanitarios recibidos en el domicilio, ayuda domiciliaria, transportes. Por último, los costes indirectos incluyen principalmente la pérdida de producción del paciente o de los familiares que los atienden.

Los costes de hospitalización se ven influidos por la duración de la hospitalización. Entre los cuidados ambulatorios se incluyen las visitas al cirujano ortopeda, visitas a otros médicos incluido el de cabecera, las visitas de enfermería, la fisioterapia, la terapia ocupacional y la ayuda telefónica.

Uno de los problemas derivados de las fracturas es la discapacidad. Algunos modelos de estudio socioeconómicos utilizan este enfoque en el que los costes se calculan en pérdida de años de vida ajustados por su discapacidad ("Disability adjusted life year" o DALY)¹². Además del importante coste económico, las fracturas tienen un impacto social que, aunque influye en el coste, debe considerarse independientemente como es la mortalidad y la morbilidad.

Gran parte de los estudios económicos proceden de Suecia o el Reino Unido. La pérdida anual relacionada con las fracturas en Suecia es de 15.930 QALY²⁹. Al estratificarlo por riesgo, es decir por edad, el valor de la pérdida de un QALY en Reino Unido referido a 2002, es 103.572 £ a los 50 años, 149.2267 £ a los 60, 186.818 £ a los 70 años y 488.050 £ a los 80 años²⁸.

Por otro lado, la disminución de la calidad de vida relacionada con la salud tiene un importante coste social individual en las fracturas. En un reciente estudio realizado en la cohorte "Canadian Database of Osteoporosis and Osteopenia" (CANDOO), la calidad de vida está notablemente disminuida a pesar del tratamiento cuando se aplicó el *Mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire*³⁰.

Coste de la fractura de cadera

El coste de las fracturas de cadera es variable según el país que se considere. En el informe de la "Osteoporosis International Foundation" (IOF) de 2008 se observa la variabilidad en los días de estancia hospitalaria por fractura de cadera entre los diferentes países europeos, lo que indudablemente se refleja en coste³¹. Probablemente estos costes aumentarán en los próximos años. Según datos españoles, la frecuencia de la fractura de cadera parece aumentar de modo independiente de la edad²⁶, hecho que se observa también en otros países de nuestro entorno y, según informe de la IOF, se espera un notable aumento en las próximas décadas hasta duplicarse en 2050.

Entre las circunstancias que contribuyen al gasto por las fracturas de cadera están, además de los costes directos, la mortalidad, la discapacidad y la necesidad de institucionalización. La causa de muerte en muchas ocasiones no está relacionada directamente con la fractura. Su patrón de frecuencia es bifásico, con un pico inicial en las primeras 4 semanas y otro incremento posterior, entre 6-12 meses. Posteriormente decrece, aunque se mantiene por encima de lo esperado en los años siguientes³². La mortalidad es del 20-30% en el primer año, lo que significa que el riesgo de muerte aumenta de 2 a 10 veces por encima de lo esperado en la población de similares características¹⁷. El exceso de mortalidad se estima en un riesgo de 3,35 (95% CI, 1,50-7,47) comparado con el riesgo posterior de 1,30 (95% CI, 0,85-1,98)³³.

Otro de los costes sociales es la dependencia en la que quedan más de la mitad de los pacientes que sobreviven después de una fractura de cadera. En el conjunto de discapacidad atribuible a las fracturas osteoporóticas, la fractura de cadera supone el mayor coste. El 40% de los DALY perdidos por OP se debe a la fractura de cadera¹². Debido a la situación de dependencia muchos pacientes tienen que ser institucionalizados para poder ser atendidos, generalmente en una residencia de ancianos. Esto representa un gasto importante no siempre contabilizado. La información más clara procede del análisis de costes en Reino Unido. El porcentaje de pacientes institucio-

nalizados varía con la edad, entre el 4% a los 60-79, el 12% a los 80-89 años y el 17% por encima de 90 años³³.

El coste mundial de las fracturas de cadera se cifraba en 34.800 millones de dólares en 1990 y esta cifra va en aumento, calculándose que alcanzará los 131.500 millones de dólares en 2050¹⁷. En EE.UU. el coste de fracturas de cadera se estima en 19.300 dólares durante el primer año en mujeres mayores de 65 años, y de 21.700 dólares para el rango de edad de 50 a 65 años. El mayor coste lo representan las estancias hospitalarias, con un 50% del coste total. Los costes directos varían dentro de los países europeos. En Suecia varía entre 9.397 euros en los pacientes de 50-64 años y 25.253 euros en mayores de 85 años. En Bélgica se calcula en 16.624 euros, mientras que en España se estima un coste inferior al de Suecia, 6.759 euros³⁴.

Otro de los costes a considerar son los derivados de la atención de los pacientes una vez que han superado el periodo agudo de la fractura. En Reino Unido tienen en cuenta para su cálculo diversos parámetros relacionados con los posibles desenlaces de la fractura de cadera: el primero y más favorable es el alta y regreso a su domicilio; el segundo, más desfavorable, es el que el paciente se encuentra discapacitado y es instalado en una residencia de ancianos u hospital de crónicos; por último el peor desenlace es la muerte en el primer año de fractura. Estos costes referidos al año 2002, suponen un gasto social global anual estimado en más de 30 millones de libras esterlinas. En él se incluirían los pacientes que van al domicilio (45%), y supondría 1.750 £ por paciente; los que mueren el primer año (30%), unos 2.964 £ por persona; y los pacientes que requieren atención institucionalizada a largo plazo (25%), cuyo gasto se eleva a 22.218 £. El coste total por visitas al médico de Atención Primaria en el primer año se estima en 8,5 millones de £.

En los siguientes años los costes varían entre aquéllos que se van a su casa y los que precisan institucionalización. Teniendo esto en cuenta, los costes totales son de 6.635 £ en los pacientes en domicilio, los institucionalizados 27.228 £, y por último, los que mueren, 7.772 £. Sin embargo, en muchos estudios no se suelen estimar los años posteriores, que sería coste 0 para los que mueren. Se asumen que los que van a su domicilio (fractura no complicada) tendrían también un gasto escaso; sin embargo, cuando se remiten a residencias privadas hay un coste adicional de 18.900 £ por año (precios 1996)³⁵.

El coste en precios de 2002 de la fractura de una paciente que va a su domicilio es diferente según su edad. El coste sería de 4.880 £ a los 50 años y aumenta a 8.800 £ para los mayores de 80 años. Del mismo modo, las pacientes más jóvenes que se van a una residencia tiene un coste de 29.620 £, mientras que ascendería a 32.795 en el grupo de los 80 años. En los años siguientes, el coste de aquellas personas que permanecen en residencias privadas se mantiene estable en 27.290 £ anuales²⁸.

En Canadá, los costes directos del tratamiento de la fractura de cadera se estiman en 28.297 dólares, y los costes directos médicos en 17.961 dólares. Los gastos relacionados con la atención al paciente durante el resto del primer año supondrían 10.336 dólares. Los cuidados adicionales durante los años sucesivos serían de 7.302 dólares. Los costes indirectos aumentarían a 4.218 dólares en los pacientes de 65-69 años mientras que sería de 1.158 los mayores de 75 años³⁶.

En Suecia, el coste del tratamiento la fractura de cadera oscila entre 115.994 coronas suecas en el grupo entre 50-64 años y 166.232 coronas suecas en el grupo de más de 85 años, según precios de 2005²⁹. Los costes que se presentan entre los 12 y 18 meses después de la fractura de cadera alcanzan los 14.360 €. El coste también varía mucho entre grupos de edad, entre los 527 € en el grupo de 50-64 años y los 4.000 € en los mayores de 85. En todas las edades el coste es mayor en los varones que en las mujeres³⁷.

Según el desenlace, existen lógicamente diferencias. Entre los que mueren en los 4 primeros meses y aquéllos que fallecen entre los 5 y los 18 meses y los que sobreviven a partir de ese tiempo. En aquéllos que fallecen en los primeros meses el coste es de 14.115 € mientras que en los que sobreviven más de 18 meses el coste es de 11.350 €³⁷.

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
2. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
3. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol* 1997;146:287-93.
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
5. National Osteoporosis Foundation (NOF). Risk assessment. *Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis*. 2003.
6. Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2009;20:715-22.
7. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595-603.
8. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
9. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
10. Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int* 2005;16:603-9.
11. Díaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Pérez

- J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruíz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:59-64.
12. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
 13. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
 14. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Bone* 1993;14 Suppl 1:S89-97.
 15. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82.
 16. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ, et al. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2004;19:1982-93.
 17. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16 Suppl 2:S3-7.
 18. O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB, Diaz Lopez JB, Hozowski K, Johnell O, et al. Reproducibility of a questionnaire on risk factors for osteoporosis in a multicentre prevalence survey: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Int J Epidemiol* 1994;23:559-65.
 19. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8:291-7.
 20. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.
 21. Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiro S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO study). *Bone* 2010;47:610-6.
 22. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
 23. Cooper C, Campion G, Melton LJ, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
 24. Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos Int* 1992;2:298-302.
 25. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:1237-44.
 26. Blanco JF, Díaz-Álvarez A, Pedro JAD, Borrego D, Pino JD, Cortés J. Incidence of hip fractures in Salamanca, Spain. Period: 1994-2002. *Arch Osteoporosis* 2006;1:7-12.
 27. Van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001;29:517-22.
 28. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-160.
 29. Borgstrom F, Sobocki P, Strom O, Jonsson B. The societal burden of osteoporosis in Sweden. *Bone* 2007;40:1602-9.
 30. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Sebaldt RJ, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:11.
 31. Osteoporosis in the European Union in 2008: Ten years of progress and ongoing challenges. IOF, 2008.
 32. Parker MJ, Anand JK. What is the true mortality of hip fractures? *Public Health* 1991;105:443-6.
 33. Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002;6:1-146.
 34. Borgstrom F, Carlsson A, Sintonen H, Boonen S, Haentjens P, Burge R, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006;17:996-1007.
 35. Dolan P, Torgerson DJ. The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. *Osteoporos Int* 1998;8:611-7.
 36. Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA* 2007;298:629-37.
 37. Strom O, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, et al. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden. *Acta Orthop* 2008;79:269-80.

Sosa Henríquez M¹, Cancelo Hidalgo MJ²

¹ Universidad de La Palmas de Gran Canaria - Grupo de investigación en osteoporosis y metabolismo mineral - Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea

² Universidad de Alcalá - Servicio de Ginecología y Obstetricia - Hospital Universitario de Guadalajara

Papel del bazedoxifeno en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - c/Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

Introducción. La osteoporosis. Su importancia

La osteoporosis es una enfermedad para la que no tenemos una definición totalmente satisfactoria¹. Desde los años 50 en los que Fuller Albright la definió como “demasiado poco hueso”², concepto que es incompleto, pues sólo recoge el aspecto cuantitativo de la enfermedad y no los cualitativos, se han sucedido las definiciones, como en 1988 la del Instituto Nacional de Salud Americano (NIH) en la que se refería a la osteoporosis como “una condición en la que la masa ósea disminuye incrementando la susceptibilidad de los huesos a sufrir fracturas”^{2,3}, o la tomada por Consenso en Hong-Kong en 1993⁴. A pesar de que la definición no es del todo satisfactoria, hoy en día aceptamos la publicada por la NIH en el año 2001, actualización de la previa de 1988, que la considera “una enfermedad de todo el esqueleto caracterizada por una masa ósea baja y una alteración de la microarquitectura ósea que condiciona un hueso frágil en el que consecuentemente incrementa el riesgo de fracturas”⁵.

Si bien la definición actual incide en el problema fundamental en la osteoporosis (la existencia de una mayor fragilidad ósea que condiciona un incremento en el riesgo de sufrir fracturas), e integra la pérdida de la cantidad (masa ósea), con las alteraciones en la calidad del hueso (las alteraciones microestructurales), esta definición no tiene una aplicación clínica directa, porque con ella no podemos identificar a los pacientes que la sufren. Por ello, en el día a día asistencial, la definición de osteoporosis más utilizada es la que se deriva de

la obtención en una densitometría de una puntuación T inferior a -2,5, aunque tiene la limitación de basarse exclusivamente en criterios cuantitativos⁶.

Situaciones clínicas en la que está indicado el uso del bazedoxifeno

Teniendo en cuenta la premisa de que el bazedoxifeno está indicado en el tratamiento de la mujer postmenopáusica con osteoporosis, podemos perfilar más específicamente a aquéllas en las que el fármaco podría tener una indicación más precisa.

a. La paciente con osteoporosis densitométrica

Dado que la osteoporosis no da síntomas por sí misma, y que la clínica se produce como consecuencia de su complicación, las fracturas^{1,7}, es necesario identificar y tratar la enfermedad antes de que aparezcan las fracturas. De momento, sólo disponemos de la densitometría, que valora exclusivamente el componente cuantitativo del hueso y no el cualitativo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), existe osteoporosis densitométrica cuando el paciente tiene un valor de T menor de -2,5 en cualquier localización anatómica donde se haya efectuado la medición^{6,8,9}.

Existe una clara relación entre el descenso de la densidad mineral ósea y el aumento del riesgo de fractura, de tal manera que se acepta, globalmente, que por cada disminución de la desviación típica se duplica el riesgo de fractura¹⁰. Por lo tanto, en una mujer en la que se haya establecido el diagnóstico de osteoporosis por densitometría, se puede iniciar el tratamiento con bazedoxifeno.

b. La paciente con elevado riesgo de fractura, según la herramienta FRAX®

En los últimos años se ha publicado la herramienta FRAX®, auspiciada por la OMS, que es una utilidad a la que se puede acceder gratuitamente por Internet. A partir de una serie de datos clínicos, que incluye varios factores de riesgo, se establece tanto en varones como en mujeres el riesgo absoluto de sufrir una fractura por fragilidad en los próximos 10 años^{11,12}.

Como toda nueva herramienta, tiene sus ventajas y limitaciones¹³. Una de las ventajas es que permite estimar el riesgo de fractura sin la densitometría, pero por otra parte, no se ha establecido con claridad, cual es el punto de corte, en el riesgo de fractura, en el que sea coste-beneficioso iniciar el tratamiento de los pacientes. En el Reino Unido se ha realizado un cálculo con pacientes británicas y con el coste del alendronato genérico, que establece el nivel del 20% para el riesgo de cualquier fractura o del 3% para el riesgo de fractura de cadera como adecuado para iniciar el tratamiento¹¹. Esto no se ha demostrado en España ni en muchos otros países, pero como ha ocurrido con tantas otras cosas, estos puntos de corte, por inercia o por comodidad, se terminarán aceptando en toda la comunidad científica.

En un estudio realizado por Kanis y cols.¹² observaron que, comparado con el placebo, el bazedoxifeno producía un descenso global del 39% del riesgo de fractura vertebral morfométricas incidentes, sin observarse diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de todas las fracturas. Sin embargo, cuando se estudió específicamente a un subgrupo que tenía un riesgo a 10 años igual o superior al 16% según el FRAX® (que se correspondió con el percentil 80% de la población del estudio), se observó una reducción del riesgo de todas las fracturas. En este estudio se demostró que el efecto beneficioso de bazedoxifeno es mayor cuanto más riesgo de fractura tenga la paciente. Así, por ejemplo, en mujeres que están en el percentil 41, que equivale a un riesgo a 10 años del 6,9% para todas las fracturas, el bazedoxifeno redujo solamente el riesgo de fractura morfométrica vertebral, mientras que en aquellas mujeres que estaban en el percentil 90, se observó una reducción de las fracturas vertebrales y de todas las fracturas. Aplicando la misma herramienta FRAX, se obtuvo que el bazedoxifeno era costo-efectivo en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, siendo el prototipo de mujer en la que se obtenía un mayor beneficio aquella con 70 años de edad, un valor densitométrico de osteoporosis ($T < -2,5$) y una fractura previa¹⁴. Este estudio y otros dos en los que participan los autores del FRAX® confirman que la utilización del bazedoxifeno para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica tienen un aceptable perfil costo-beneficio, el cual mejora cuando se emplea el FRAX®.

Por lo tanto, puede considerarse como paciente candidata a recibir tratamiento con bazedoxifeno a aquella cuyo riesgo de fractura a los 10 años

sea superior al 16% para cualquier fractura y el 3% para la fractura de cadera, independientemente de que la paciente tenga o no fractura.

c. La paciente con fractura vertebral

La fractura vertebral es la fractura osteoporótica realizada en Europa, en el que participaron varios centros españoles, se constató que el 20% de las mujeres de más de 50 años tienen al menos una fractura vertebral¹⁵. Sin embargo, a menudo ocurre que ésta pasa desapercibida, por una parte porque con frecuencia cursa de manera asintomática, y por otra porque para su diagnóstico preciso es necesario la realización de una radiografía lateral de la columna y la aplicación de unos criterios de deformidad vertebral¹⁶, que, aunque sencillos de aplicar, a menudo no son bien conocidos¹⁷.

Es muy importante tratar a las pacientes que ya tienen una fractura vertebral establecida, pues sin tratamiento, en el 20% de las mismas se produciría una nueva fractura^{18,19}. Por ello, cualquier mujer que tenga una fractura vertebral por fragilidad y en la que se haya descartado que sea por un traumatismo importante, es candidata a recibir tratamiento con bazedoxifeno.

Varios estudios han demostrado que la administración de bazedoxifeno, conjuntamente con un suplemento de calcio y vitamina D produce una reducción del riesgo de fracturas vertebrales²⁰⁻²². En el análisis de seguimiento a 5 años de un subgrupo del estudio de referencia, formado por 1.324 mujeres con alto riesgo de fractura (puntuación $T \leq -3$ en cuello femoral y/o la presencia de 1 ó más fracturas vertebrales moderada o severa, o ≥ 2 fracturas vertebrales moderadas en el inicio del estudio), bazedoxifeno mostró una reducción de la incidencia de fracturas no vertebrales del 37% frente a placebo a dosis de 20 mg (HR, 0,63; 95% CI, 0,38-1,03; $P=0,06$), y del 42% a los 4 años de seguimiento (HR, 0,58; 95% CI, 0,35-0,98; $P=0,04$)²².

d. La paciente con elevado riesgo de fractura, estimado por otros métodos

Aunque intuyamos que es una paciente de alto riesgo de fractura, en la práctica clínica es difícil establecer de forma inequívoca un criterio o un umbral a partir del cual la paciente tenga un elevado riesgo de fractura. En las escalas FRAX®^{12,14,23,24} y Qfracture®²⁵ se recogen los factores de riesgo más comúnmente relacionados con la fractura por fragilidad, aunque pueda aceptarse, en líneas generales, que entre más factores de riesgo se tenga más probabilidades de fractura; es también reconocido que la existencia de una fractura previa es el factor más importante y el que clasifica por sí mismo a una paciente como de elevado riesgo de nueva fractura²⁶.

Forma de administrar bazedoxifeno

Bazedoxifeno ha demostrado buena tolerabilidad gastrointestinal en los ensayos clínicos realizados, pudiendo administrarse a cualquier hora del día y con o sin alimentos. Esto permite a las pacientes

una flexibilidad en su administración, que pueden adaptar a sus actividades y horarios, si bien para evitar olvidos debe recomendarse tomarlo diariamente a la misma hora. En caso de olvido de alguna dosis, ésta debe administrarse lo antes posible, para continuar con el horario habitual, evitando dosis dobles o extras²⁷.

Esta facilidad para su administración favorece el cumplimiento terapéutico del bazedoxifeno, lo cual se ha demostrado en los distintos ensayos clínicos, en los que las tasas de abandonos son similares a las de placebo²³.

Como el resto de fármacos empleados para el tratamiento de la osteoporosis, bazedoxifeno debe ser asociado a suplementos de calcio y vitamina D, ya que su eficacia se demostró en los ensayos clínicos con dicha asociación^{12,20-23}. La toma del fármaco con los suplementos puede ser conjunta, no interfiriendo en su absorción.

Efectos adversos

En general, bazedoxifeno es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes observados en los ensayos clínicos fueron sofocos y espasmos musculares, especialmente calambres en las piernas. Menos frecuentes pero de más gravedad son los episodios tromboembólicos³⁰.

Otros efectos adversos comunicados fueron boca seca, reacciones alérgicas, aumento de triglicéridos, edema periférico y somnolencia, y un aumento de transaminasas, aunque la frecuencia fue similar a la producida con placebo^{20,22,27}.

¿A quién no debe prescribírselo bazedoxifeno?

Bazedoxifeno está indicado sólo en el tratamiento de la mujer postmenopáusicas. No tiene indicación de uso en la paciente premenopáusicas. Otras contraindicaciones son²⁷:

- Historia personal de tromboembolismo venoso o con riesgo aumentado de presentar esta patología.
- Alergia a bazedoxifeno o alguno de los excipientes.
- La seguridad en mujeres con cáncer de endometrio y de mama no se ha estudiado de forma adecuada. No hay datos sobre el uso concomitante con otros tratamientos utilizados en el cáncer de mama. No está recomendada su utilización para la prevención del cáncer de mama.
- No se ha establecido la seguridad en pacientes con insuficiencia renal severa y hepática.
- En aquellas mujeres con síntomas vasomotores moderados o intensos debe tenerse en cuenta que bazedoxifeno no actúa sobre ellos, por lo que deben tratarse, además, con otros fármacos específicos asociados (por ejemplo, estrógenos).

La paciente con elevado riesgo de cáncer de mama

En los estudios clínicos bazedoxifeno no se ha asociado a un aumento tensión o dolor mamario, patología mamaria benigna, o maligna, y su presencia es similar a la administración de placebo²⁸.

Estos resultados se mantienen tras el tratamiento a largo plazo durante 7 años³⁴.

Un estudio con mamografía digital en mujeres tratadas durante 2 años con bazedoxifeno ha señalado que el tratamiento no afecta a la densidad mamaria y, por tanto, no modifica la interpretación diagnóstica de la mamografía²⁹.

En líneas celulares de cáncer de mama, bazedoxifeno muestra un patrón diferenciado de expresión génica respecto a raloxifeno y lasofoxifeno para antagonizar de manera más potente el efecto estimulador de los estrógenos³⁰.

En los estudios fase III la presencia de cáncer de mama fueron similares para bazedoxifeno, raloxifeno y placebo, y la incidencia de cáncer de mama resultó baja y sin potencia suficiente para evaluar adecuadamente este aspecto^{31,32}.

Bazedoxifeno y aparato reproductor

El tratamiento con bazedoxifeno durante 5 años no se ha asociado a cambios en el espesor endometrial, frecuencia de sangrado uterino anormal, aumento de patología benigna endometrial como pólipos, hiperplasia endometrial o patología maligna. Tampoco interfirió en los resultados de las citologías cervicovaginales^{27,29,33}. En una prolongación a 7 años del estudio de referencia, el grupo tratado con bazedoxifeno mostró un grosor endometrial similar al placebo y una menor incidencia de carcinoma de endometrio que el grupo placebo ($p < 0.05$), si bien el número de casos fue muy bajo en ambos grupos³⁴.

En mujeres postmenopáusicas recientes con riesgo de osteoporosis, el tratamiento durante dos años con bazedoxifeno no ha mostrado diferencias con el placebo en la medida del volumen ovárico, el número o el tamaño de quistes ováricos o la presencia de patología ovárica maligna³⁵.

Estudios preclínicos y clínicos sugieren un perfil uterino distinto y favorable para bazedoxifeno comparado con otros SERM. El marcado efecto antagónico endometrial ha permitido el desarrollo de la asociación de bazedoxifeno a estrógenos, ya que éste neutraliza de manera más potente que raloxifeno el efecto proliferativo inducido por estrógenos en el endometrio³⁶, lo que sugiere un perfil endometrial distinto de este SERM.

Mujeres con patología asociada

La patología cardiovascular es la principal causa de defunción en la mujer postmenopáusicas. De ahí que el efecto de una intervención en los marcadores subrogados de patología cardiovascular revista gran importancia.

En el perfil lipídico, bazedoxifeno ha demostrado una reducción significativa en el colesterol sérico (-3,75%), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (-3,6%) y un incremento del colesterol unido a proteínas de alta densidad (5,10%), en comparación con el placebo. El efecto en los triglicéridos fue similar al placebo. Este efecto favorable en el perfil lipídico es independiente de la edad y se ha demostrado tanto en el estudio de prevención²⁸ (edad media 57,6 años) como en el de mujeres con

osteoporosis (edad media 65,9 años)²⁷. Por ello, una mujer con hipercolesterolemia puede ser candidata al tratamiento³⁰, y se espera en ella un efecto beneficioso añadido de mejora en el perfil lipídico.

La hipertensión arterial es otro de los marcadores subrogados de riesgo cardiovascular relevantes. El tratamiento durante 5 años con bazedoxifeno se ha mostrado similar al placebo en el efecto sobre la presión arterial. Por ello, las mujeres hipertensas podrían utilizar bazedoxifeno ya que, además, no presenta interacción con fármacos antihipertensivos.

En el seguimiento a 5 años de tratamiento con bazedoxifeno tampoco se ha descrito influencia en el perfil glucémico. Las mujeres en tratamiento de anticoagulación, y una vez valorada la indicación de ésta, podrían ser tratadas con bazedoxifeno, ya que no presenta interacción medicamentosa con fármacos anticoagulantes como la warfarina.

Una nueva orientación en el tratamiento de la osteoporosis. La terapia secuencial

Uno de los problemas con que nos encontramos en la actualidad en el tratamiento de la osteoporosis es saber cuánto tiempo debemos mantenerlo.

Debe tenerse en cuenta que el tratamiento de la osteoporosis no "cura" la enfermedad, sino que disminuye el riesgo de aparición de las fracturas. La mayor parte de los estudios de referencia diseñados para demostrar la efectividad de los fármacos en este sentido se prolonga durante 3-5 años. A partir de este momento, los datos de que disponemos son observacionales, habitualmente de un número muy inferior de pacientes que participaron en el estudio, y que no mantienen el rigor metodológico que se observó durante la realización del ensayo clínico aleatorizado. Por lo tanto, para estar razonablemente seguros y legalmente protegidos, estamos autorizados a mantener el tratamiento en los pacientes, el mismo tiempo que duró el ensayo clínico.

Sin embargo, ¿qué hacemos habitualmente con los pacientes cuando cumplen los 3-5 años? Nos planteamos si seguir con el tratamiento o bien suspenderlo, lo cual ocurre en un paciente afecto de osteoporosis en el que persiste el riesgo elevado de fractura por fragilidad y que, al tener 3-5 años más de edad, este riesgo incluso es más elevado. Hasta ahora, hemos adoptado posturas individualizadas, de acuerdo con el paciente, y en muchas ocasiones el tratamiento se ha mantenido por períodos superiores a los realizados durante el ensayo clínico, debido, por una parte, a la buena tolerancia en general de los fármacos, y, por otra, a la ausencia de informes de efectos secundarios o complicaciones importantes. Esto hasta hace relativamente poco tiempo, en que ha comenzado a describirse la presencia de fracturas femorales diafisarias atípicas, en pacientes en los que el tratamiento, habitualmente con bifosfonatos, se había mantenido un tiempo prolongado³⁷. El riesgo de fractura por 100 pacientes y año en estos pacientes ha sido establecido por unos autores en 1,46 (IC 95%: 1,11-1,88)³⁸, y por otros en valores tan

elevados como 37,4 (IC 95%: 12,9-119, $p < 0,001$)³⁹. La duración del tratamiento con bifosfonatos parece ser un factor importante en la aparición de estas fracturas atípicas, pues cuando el tratamiento con estos fármacos, especialmente alendronato, se mantiene durante 2 años se observan 2 casos por cada 100.000 pacientes tratados al año, mientras que cuando el tratamiento se prolonga durante 8 años, el riesgo se incrementa a 78 casos por cada 100.000 pacientes tratado y año³⁷.

Ante esto nos tenemos que replantear qué hacer a largo plazo con los pacientes afectados de osteoporosis, especialmente cuando vamos a indicar un tratamiento por primera vez, ya que, con los datos actuales, no parece muy aconsejable mantener un tratamiento con fármacos antirresortivos potentes más allá de 5 años, y, por otra parte, ya sabemos que la indicación de los fármacos anabolizantes, la PTH 1-34 y la 1-84, sólo puede mantenerse durante 2 años. No existen datos al respecto, pero en estas circunstancias podría sopesarse la posibilidad de, en una paciente con osteoporosis postmenopáusica, comenzar los primeros años de tratamiento con un fármaco antirresortivo como el bazedoxifeno, que no es tan potente como los bifosfonatos o el denosumab, para, unos años después, continuar con alguno de estos fármacos más potente, precisamente cuando el paciente tiene mayor riesgo de fractura al tener más edad. No disponemos de estudios que apoyen esta sugerencia, que debe tomarse tan sólo como una opinión personal de los autores.

En conclusión, bazedoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, cuya utilización prolongada, al menos durante 5 años, produce una disminución en la aparición de nuevas fracturas vertebrales y un descenso del riesgo de fracturas no vertebrales en aquellas mujeres de alto riesgo, considerando como tales a las que tenían una DMO el cuello femoral con una puntuación T inferior a -3,0 y/o 1 fractura vertebral severa ó 2 fracturas vertebrales moderadas.

Es un fármaco con un perfil de seguridad a largo plazo muy importante y tiene la ventaja adicional de que no incrementa el riesgo de cáncer de mama y reduce la incidencia de cáncer de endometrio. Por lo tanto, es un fármaco que debemos considerar como de primera elección para el tratamiento de la osteoporosis.

Bibliografía

1. Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J. La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2 Suppl 5:S3-S7.
2. Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease; selected studies. Williams & Wilkins, Baltimore. 1948.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Osteoporosis. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement 1984;5:6.
4. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993;94:646-50.

5. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
6. Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2007;10:102-10.
7. Del Pino Montes J. Osteoporosis: Concepto e importancia. Cuadro clínico *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2 Suppl 4:S15-S20.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, 3rd, Khaltaev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008;42:467-75.
9. WHO. Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
10. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993;341:72-5.
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
12. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009;44:1049-54.
13. Díez Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010;2:5-6.
14. Strom O, Borgstrom F, Kleman M, McCloskey E, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications in health economics-cost-effectiveness and intervention thresholds using bazedoxifene in a Swedish setting as an example. *Bone* 2010;47:430-7.
15. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. *European Vertebral Osteoporosis Study Group. Bone* 1993;14 Suppl 1:S89-97.
16. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
17. Sosa Henriquez M. La fractura vertebral: una entidad en busca de definición. *Med Clin (Barc)* 2000;115:661-2.
18. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-3.
19. Melton LJ, 3rd. Does high-trauma fracture increase the risk of subsequent osteoporotic fracture? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:316-7.
20. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-34.
21. Silverman SL. New therapies for osteoporosis: zoledronic acid, bazedoxifene, and denosumab. *Curr Osteoporos Rep* 2009;7:91-5.
22. Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbjaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2011;21 July [Epub ahead of print].
23. Borgstrom F, Strom O, Kleman M, McCloskey E, Johansson H, Oden A, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene incorporating the FRAX® algorithm in a European perspective. *Osteoporos Int* 2011;22:955-65.
24. Cheng CK, McDonald-Blumer H, Boire G, Pope JE, Haraoui B, Hitchon CA, et al. Care gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identified using FRAX®. *J Rheumatol* 2010;37:2221-5.
25. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFracture Scores. *BMJ* 2009;339:b4229.
26. Casado E, Caamaño M, Sanchez-Burson J, Salas E, Malouf J, Rentero ML, et al. Manejo del paciente con alto riesgo de fractura en la practica clinica. Resultados de una encuesta a 174 reumatologos españoles (proyecto OSTEOPAR). *Reumatol Clin* 2011;7:305-13.
27. Cancelo Hidalgo MJ. Posicionamiento del bazedoxifeno en la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol* 2010;53 Suppl 1:23-32.
28. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoecck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, 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. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-35.
29. Harvey JA, Holm MK, Ranganath R, Guse PA, Trott EA, Helzner E. The effects of bazedoxifene on mammographic breast density in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause* 2009;16:1193-6.
30. Chang KC, Wang Y, Bodine PV, Nagpal S, Komm BS. Gene expression profiling studies of three SERMs and their conjugated estrogen combinations in human breast cancer cells: insights into the unique antagonistic effects of bazedoxifene on conjugated estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;118:117-24.
31. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567-76.
32. De Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010;13:210-8.
33. Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, Menegoci JC, de Villiers TJ, Yuen CK, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1109-15.
34. Palacios S, de Villiers TJ, Nardone FC, Levine A, Williams R, Hines T, et al. Reproductive Safety of Bazedoxifene in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of a 7-year, Randomized, Placebo-controlled, Phase 3 Study. 22th Annual Meeting of North American Menopause Society. Washington, 21-24 september 2011. Abstract.
35. Pinkerton JV, Goldstein SR. Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development. *Menopause* 2010;17:642-53.
36. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018-24.
37. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010;25:2267-94.
38. Kim SY, Schneeweiss S, Katz JN, Levin R, Solomon DH. Oral bisphosphonates and risk of subtrochanteric or diaphyseal femur fractures in a population-based cohort. *J Bone Miner Res* 2011;26:993-1001.
39. Girgis CM, Seibel MJ. Guilt by association? Examining the role of bisphosphonate therapy in the development of atypical femur fractures. *Bone* 2011;48:963-5.

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Normas de publicación

Información para los autores

1) Información general. Política editorial

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral (Rev Osteoporosis Metab Miner; www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.es) es el órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Su periodicidad es trimestral (4 números al año: invierno, primavera, verano y otoño), con un número variable de monografías extraordinarias. El tercer número del año, verano, está destinado a la publicación de las comunicaciones del Congreso anual de la SEIOMM.

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral publica trabajos en español, que serán traducidos al inglés en su formato electrónico, y se ofrece libre y gratuitamente por medio de su página Web. El acceso es completo a todos los artículos, en ambos idiomas, sin período de carencia o embargo y sin necesidad de registro. La versión en papel se publica exclusivamente en español, y se distribuye por correo a los socios de la SEIOMM y a los suscriptores de la revista.

Los manuscritos serán considerados por el Comité de Dirección de la Revista. Todos los originales serán evaluados por al menos dos revisores, expertos en esta materia, que realizarán su valoración de forma ciega.

El Comité de Expertos lo constituye un grupo de colaboradores especializados en diferentes campos del metabolismo mineral óseo y que realizan la valoración de los manuscritos a solicitud del Comité de Dirección de la Revista. En la página Web de la Revista y en todos los números de la Revista se publica la relación de colaboradores que forman el Comité de Expertos. Asimismo, en el primer número de cada año se publican los nombres de los revisores que han colaborado activamente con la Revista en el año finalizado.

Los autores, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se deberá incluir su correo electrónico y las razones por la que consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no deseen que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

Los juicios y opiniones expresados en los artículos publicados en la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral son del autor o autores, y no necesariamente del Comité de Dirección. Tanto el Comité de Dirección como la SEIOMM declinan cualquier responsabilidad al respecto. Ni el Comité de Dirección ni la SEIOMM garantizan o apoyan ningún producto que se anuncie en la Revista, ni garantizan las afirmaciones realizadas por el fabricante sobre dicho producto o servicio.

2) Elaboración y envío de los manuscritos

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas, disponibles en: <http://www.icmje.org>, y enviarse por correo electrónico a la dirección revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com.

La Editorial de la Revista dará acuse de recibo inmediatamente, también por correo electrónico, y la Redacción iniciará el proceso de revisión, que habitualmente se completa en menos de 3 meses.

2.1. Carta de presentación

Todos los manuscritos deben ir acompañados necesariamente de una carta de presentación que indique: 1) la sección de la revista en la que se desea publicar; 2) una breve explicación de cuál es la aportación original y la relevancia del trabajo en el campo de la patología metabólica ósea; 3) la declaración de que el manuscrito es original y no se ha remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista; y 4) que se han observado las presentes "instrucciones para los autores".

2.2. Manuscritos

El texto completo del manuscrito, desde la página del título hasta las referencias, debe incluirse en un archivo escrito en Word, con letra tipo Arial de tamaño 12, interlineado a 1,5 líneas y justificado a la izquierda. Se numerarán las páginas correlativamente en el margen superior derecha y se deberá dejar un margen de 3 cm en los 4 bordes de la página (que será tamaño A4).

Se deben utilizar únicamente abreviaturas comunes en el campo de la Medicina y evitarse el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura deberá estar precedida por el término completo al que se refiere, excepto en el caso de unidades de medidas comunes, que se expresarán en Unidades del Sistema Internacional.

Los trabajos deberán incluir la información requerida a continuación, ordenándose las secciones de la siguiente manera: página del título y autores, página del resumen y palabras clave, texto principal (introducción, material y método, resultados, discusión y bibliografía), tablas y figuras. Si es necesario, se podrán incluir las tablas y figuras en otro archivo adjunto, con sus respectivos títulos y numeración.

2.3. Apartados de los manuscritos

2.3.1. Página del título y autores:

Constará de la siguiente información:

- El título, que debe describir adecuadamente el contenido del trabajo. Debe ser breve, claro e informativo. Se debe incluir el nombre completo y el primer apellido de los autores, o los dos apellidos separados o unidos mediante guión, dependiendo de cómo prefieran los autores que aparezcan en las publicaciones.
- El nombre del (los) departamento(s) o servicio(s) y la(s) institución(es) a los que el trabajo debe ser atribuido. No es necesario incluir el cargo académico o profesional de los autores. Constará el reconocimiento de cualquier beca o ayuda económica, así como la declaración de la existencia o no de conflictos de intereses de cada uno de los autores.

Aparte se incluirá el nombre completo, el correo electrónico (si se dispone) y la dirección postal completa del autor al que se dirija la correspondencia, que será el responsable de la corrección de las pruebas.

2.3.2. Resumen y palabras clave

El resumen estructurado deberá aparecer en la segunda página del manuscrito y tendrá un máximo de 250 palabras en el caso de los originales y de 150 en las notas clínicas.

Contará con los siguientes encabezamientos: *Objetivos*, señalando el propósito fundamental del trabajo; *Material y métodos*, explicando el diseño del estudio, los criterios de valoración de las pruebas diagnósticas y la dirección temporal (retrospectivo o prospectivo). Se mencionará el procedimiento de selección de los pacientes, los criterios de inclusión y/o exclusión, y el número de los pacientes que comienzan y terminan el estudio. Si es un trabajo experimental, se indicará el número y tipo de animales utilizados; *Resultados*, donde se hará constar los resultados más relevantes y significativos del estudio, así como su valoración estadística; y *Conclusiones*, donde se mencionarán las que se sustentan directamente en los datos, junto con su aplicabilidad clínica. Habrá que otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y a los negativos con similar interés científico.

A continuación del resumen se incluirán las palabras clave, de 3 a 10 en total, con el objetivo de complementar la información contenida en el título y ayudar a identificar el trabajo en las bases de datos bibliográficas. Para las palabras clave se deben emplear términos equivalentes a los obtenidos de la lista de descriptores en Ciencias de la Salud (*Medical Subjects Headings*, MeSH) del Index Medicus (disponibles en: www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

Importante: No es necesario enviar el resumen ni las palabras clave en inglés. Esto será realizado por el traductor de la Revista.

2.3.3. Introducción

Deben mencionarse claramente los objetivos del trabajo y resumir el fundamento del mismo, sin revisar extensamente el tema y eliminando recuerdos históricos. Citar sólo aquellas referencias estrictamente necesarias.

2.3.4. Material y métodos

En este apartado se ha de especificar el lugar, el tiempo y la población del estudio. Los autores deben incluir información sobre cómo se realizó el diseño, cómo fueron los sujetos seleccionados; sobre todas las técnicas, determinaciones analíticas y otras pruebas o mediciones realizadas. Todo ello con suficiente detalle como para que otros investigadores puedan reproducir el estudio sin dificultades.

Al final de este apartado, se debe indicar cuál ha sido el tipo de análisis estadístico utilizado, precisando el intervalo de confianza. Los estudios contarán con los correspondientes experimentos o grupos control; en caso contrario, se explicarán las medidas utilizadas para evitar los sesgos y se comentará su posible efecto sobre las conclusiones del estudio. Si se trata de una metodología original, se explicarán las razones que han conducido a su empleo y se describirán sus posibles limitaciones.

No deben mostrarse los nombres de los pacientes ni incluir ningún dato que pueda conducir a su identificación. Con respecto a los fármacos, se utilizará el nombre genérico de los fármacos utilizados en el estudio evitando sus nombres comerciales, y detallando al máximo la dosis prescrita, la vía de administración y el tiempo de administración.

Asimismo, se indicarán las normas éticas seguidas por los investigadores, tanto en estudios en seres humanos como en animales. Los estudios en seres humanos deben contar con la aprobación expresa del Comité Local de Ética y de Ensayos Clínicos. Los autores deben mencionar que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención de un consentimiento informado.

2.3.5. Resultados

Se deben presentar los resultados siguiendo una secuencia lógica y concordante en el texto y en las tablas y figuras. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. En el texto se deben destacar las observaciones importantes, sin repetir todos los datos que se presenten en las tablas o figuras. No se debe mezclar la presentación de los resultados con su discusión.

2.3.6. Discusión

Se trata de una discusión de los resultados obtenidos en este trabajo y no de una revisión del tema en general. Los autores deben destacar los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se propone a partir de ellos. No se debe repetir detalladamente datos que aparecen en el apartado de resultados. En la discusión, los autores deben incidir en las concordancias o discordancias de sus hallazgos y sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las referencias bibliográficas respectivas. Al final, se debe relacionar las conclusiones obtenidas con el o los objetivos del estudio, tal y como se recogió en la introducción. Se debe evitar formular conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos, así como apoyar estas conclusiones en otros trabajos aún no terminados. Si es necesario, los autores pueden plantear nuevas hipótesis, pero éstas deben ser claramente identificadas como tales. Cuando sea apropiado, los autores pueden proponer sus recomendaciones.

2.3.7. Bibliografía

Se incluirán únicamente aquellas citas que se consideren importantes y hayan sido leídas por los autores. Todas las referencias deben estar citadas en el texto de forma consecutiva según el orden de aparición, e identificadas mediante llamada en números arábigos en superíndice. Las referencias que se citan solamente en las tablas o leyendas deben ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida por la primera identificación en el texto de las tablas o figuras.

Al indicar las páginas inicial y final de una cita se deben mostrar en la página final sólo los dígitos que difieran de la página inicial (ejemplos: 23-9, y no 23-29; 247-51, y no 247-251). En todo momento deben seguirse las normas de los "Requerimientos Uniformes para Manuscritos Remitidos a Revistas Biomédicas", que pueden obtenerse en el *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 1997;336:309-15) y que también están disponibles en <http://www.icmje.org/>.

Las abreviaturas de los títulos de revistas se obtendrán de los formatos empleados por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos de Norteamérica, en el Index Medicus (disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>).

Deben evitarse las referencias del estilo: "observaciones no publicadas", "comunicación personal" o similares. Los originales aceptados y no publicados en el momento de ser citados pueden incluirse como citas "En prensa".

2.3.8. Tablas

Se numerarán con números arábigos de manera correlativa en el mismo orden de aparición en el texto, y se incluirán en el manuscrito, al final del mismo, después de la bibliografía. Se prepararán a espacio y medio, como el resto del manuscrito, y no debe cambiarse el tipo de letra. Se identificarán con la numeración correspondiente y un título breve pero suficientemente explicativo en su parte superior. La leyenda de la tabla debe permitir comprender su contenido, sin que el lector tenga que acudir al texto para su comprensión. Cada columna de la tabla ha de contener un breve encabezado. Se deben incluir las necesarias notas explicativas a pie de tabla y utilizar llamadas en forma de letras minúsculas en superíndice y en orden alfabético (a, b, c).

En las tablas se deben incluir las medidas estadísticas de variación, como la desviación estándar y el error estándar de la media. Solo se emplearán los decimales con significado clínico; por ejemplo, la glucemia de 89,67 deberá expresarse como 89,7.

2.3.9. Figuras

Todos los gráficos, fotografías y dibujos se consideran figuras. Las figuras se identificarán con números arábigos que coincidan con su orden de aparición en el texto. Los pies de las figuras se prepararán a espacio y medio en páginas separadas. Las leyendas y los pies de las figuras deberán contener información suficiente para poder interpretar los datos presentados sin necesidad de recurrir al texto. Para las notas explicativas a pie de figura se utilizarán llamadas en forma de letras minúsculas en superíndice, tal y como se indicó anteriormente en las tablas. En las fotografías de preparaciones histológicas deberá figurar el tipo de tinción y el aumento. La resolución mínima de las imágenes deberá ser de 300 ppp (puntos por pulgada).

3. Normas específicas de cada sección

3.1. Originales

Se considerarán originales aquellos trabajos clínicos o experimentales de cualquier tipo relacionados con el metabolismo mineral óseo.

Deberán estructurarse en Introducción, Material y método, Resultados, Discusión y Bibliografía. Tendrán una extensión máxima de 16 páginas, y se admitirán hasta 5 tablas o figuras. No deberán sobrepasar las 40 citas bibliográficas. Incluirán un resumen estructurado de 250 palabras como máximo. Dicho resumen será organizado en los siguientes apartados: Fundamentos, Objetivos, Material y Método, Resultados y Conclusiones.

3.2. Notas clínicas

Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento del metabolismo mineral óseo. Deberán acompañarse de un resumen y una introducción breves (máximo, 150 palabras cada uno) y previos a la descripción del caso. La extensión máxima del texto será de 5 páginas (1.750 palabras, 10.650 caracteres con espacios). Se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis y que no se incluya más de 20 referencias bibliográficas.

3.3. Cartas al Editor

En esta sección se publicarán aquellas cartas que hagan referencia a trabajos publicados en la revista anteriormente y aquellas que aporten opiniones, observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto. La extensión máxima será de 60 líneas y se admitirán una figura o una tabla y diez referencias bibliográficas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

3.4. Otras secciones

La Revista incluye otras secciones (Editoriales, Revisiones y Documentos o Artículos Especiales), las cuales serán encargadas por el Comité de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al Director de la Revista.

3.4.1. Revisiones

Se presentarán con una extensión de 12 páginas (4.200 palabras, 25.560 caracteres con espacios) y un máximo de 60 citas. Se admitirán un máximo de 4 figuras y 5 tablas que deberán contribuir de manera evidente a la mejor comprensión del texto. Las revisiones se acompañarán de un resumen en español y tendrán un último apartado de conclusiones de aproximadamente un folio de extensión.

3.4.2. Editoriales

Tendrán una extensión máxima de 4 páginas (2.100 palabras, 12.780 caracteres con espacios), sin tablas ni figuras, y un máximo de 30 citas bibliográficas.

3.4.3. Documentos especiales

Se incluirá en este apartado todos aquellos documentos y artículos que pudieran realizar alguna aportación científica al campo del metabolismo mineral óseo y que posea unas características que no permitan su inclusión en alguno de los apartados anteriores de la revista. El Comité Editorial decidirá la manera de publicar estos documentos, y se reserva el derecho de modificarlos para adecuarlos al formato de la Revista.

4. Transmisión de los derechos de autor

4.1. Garantías del autor y responsabilidad

Al enviar el trabajo por correo electrónico, el autor garantiza que todo el material que remite a la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral para su publicación es original, y que el mismo no ha sido publicado con anterioridad ni remitido simultáneamente a ninguna otra Revista para su publicación. Asimismo, el autor garantiza que el trabajo que remite cumple la Ley de Protección de Datos y que ha obtenido el consentimiento previo y escrito de los pacientes o sus familiares para su publicación.

4.2. Cesión de derechos de explotación

El autor cede en exclusiva a la SEIOMM, con facultad de cesión a terceros, todos los derechos de explotación que derivan de los manuscritos que sean seleccionados para su publicación en la Revista, y en particular los de reproducción, distribución y comunicación pública en todas sus formas.

El autor no podrá publicar ni difundir los trabajos que sean seleccionados para su publicación en Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral ni total ni parcialmente, ni tampoco autorizar su publicación a terceros, sin la preceptiva previa autorización expresa, otorgada por escrito, de la SEIOMM.

ESP 11/11 CON 67
CONB2096

