

Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Suplemento

Bazedoxifeno y Osteoporosis postmenopáusica



- 3 La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica
Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J
- 8 Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales
y no vertebrales
Del Pino Montes, J
- 13 Bazedoxifeno. Primer SERM de 3ª generación. Seguridad endometrial
y en mama
Sánchez Borrego R, Lugo Salcedo F
- 19 Eficacia del bazedoxifeno, terapia secuencial de la osteoporosis
pre-bifosfonato y perfil del paciente de bazedoxifeno
Palacios Gil-Antuñano S



Estás en: www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com / Revista

Seleccione Número
2010 · Vol 2 · Nº 1
2009 · Vol 1 · Nº 1

Volumen 2 · Número 1
Año 2010

Volumen 2 · Suplemento 1
Año 2010

Seleccione Número
2010 · Vol 2 Suppl 1

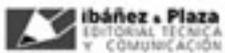
Bienvenidos a la Web
Le damos la bienvenida a la Web de la revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, publicación oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Desde esta aplicación podrá descargar los ejemplares de la Revista en formato PDF, suscribirse, colaborar con artículos de opinión, teórica y visitar los enlaces de interés que le recomendamos.



Free Medical Journal
La revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral está incluida en el Free Medical Journal.

Versión on-line en Español e Inglés
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

Edición y Desarrollo Web



Colabora



SUMARIO

5 EDITORIAL

- El debate sobre la escala FRAX (PDF Español)
- The debate over the FRAX scale (PDF English)

SUMARIO

5 ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

- Mecanismo de acción del ranelato de estroncio (PDF Español)
- Action mechanism of strontium ranelate

Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y desea recibir puntualmente nuestra revista rellena, por favor, el presente boletín de suscripción.

Datos del suscriptor

Nombre Apellidos
Especialidad Centro de trabajo
Ciudad Provincia
Teléfono de trabajo E-mail

Dirección para envío de la revista

Nombre Apellidos
Dirección
Ciudad Provincia Código postal

Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral durante un año (2 números), al precio de 15 euros.

Forma de pago

Transferencia bancaria a:
La Caixa - Oficina 2794 - Avda. Reina Victoria, 37 - 28003 Madrid
Ibáñez&Plaza Asociados, S.L. (Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral)
c/c 2100 2794 95 02001438888

Fecha y firma

Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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

Presidente
Manuel Sosa Henríquez

Vicepresidente
Javier del Pino Montes

Tesorero
Esteban Jódar Gimeno

Secretaria
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

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



ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

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
Imprenta Narcea

Soporte Válido
32/09-R-CM

Depósito Legal
AS-4777-09

ISSN 1889-836X

E-mail: revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
Javier Alegre López
María José Américo 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
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
Jesús González Macías
Emilio González Reimers
Jenaro Graña Gil
Silvana di Gregorio
Daniel Grinberg Vaisman
Nuria Guañabens Gay
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
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 García
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 del Corral
Luis de Rio Barquero
Luis Rodríguez Arboleaya
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 Tabernero

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana
José María Limiñana Cañal

Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Bazedoxifene and Postmenopausal Osteoporosis

- 3 Osteoporosis. Definition. Importance. Physiopathology and Clinic
Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J
- 8 Epidemiology of the osteoporotic fractures: vertebrales and nonvertebrales
fractures
Del Pino Montes, J
- 13 Bazedoxifene. First SERM of 3th generation. Endometrial and breast security
Sánchez Borrego R, Lugo Salcedo F
- 19 Effectiveness of the bazedoxifene, sequential therapy of the pre-bifosfonate
osteoporosis and profile of the bazedoxifene patient
Palacios Gil-Antuñano S

-Este suplemento ha sido patrocinado por los laboratorios Pfizer y Almirall.
-La publicación refleja 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.

Sosa Henríquez M, Gómez Díaz J

Universidad de Las Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea - Hospital Universitario Insular de Gran Canaria

La osteoporosis. Definición. Importancia. Fisiopatología y Clínica

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

Introducción. Definición

No existe una definición totalmente satisfactoria de la osteoporosis. En los años 50 Fuller Albright la definió como: “demasiado poco hueso”¹, concepto que es incompleto, pues solo recoge el aspecto cuantitativo de la enfermedad y no los cualitativos. Posteriormente en 1988, El Instituto Nacional de Salud Americano (NIH) publicó su primera definición, 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. Hoy en día aceptamos como definición de la osteoporosis 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”³.

Si bien la definición actual incide en cual es 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 la misma 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 esta definición tiene la limitación de basarse exclusivamente en criterios cuantitativos.

Importancia de la osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad proceso prevenible y tratable, pero la falta de signos de alerta previos a la aparición de fracturas, conlleva que muchos pacientes no sean diagnosticados en las fases tempranas y tratados de forma precoz y efectiva. Así, en algunos estudios se ha comprobado que el 95% de los pacientes que presentan una fractura por fragilidad no tenían un diagnóstico previo de osteoporosis⁴.

La osteoporosis es una enfermedad que produce en los pacientes que la sufren un aumento de la morbilidad, generando en ellos un deterioro en la calidad de vida, asimismo aumenta la mortalidad y conlleva a un importante consumo de recursos sociosanitarios de todo tipo. Analizaremos independientemente cada uno de ellos.

a) Calidad de vida

Los pacientes que sufren fracturas por fragilidad han mostrado un deterioro en la calidad de vida en numerosos estudios⁵⁻¹². En todos ellos se aprecia una menor puntuación en todas las esferas valoradas en los cuestionarios de calidad de vida.

Aunque la causa de este deterioro de la calidad de vida se debe en su mayor parte a las fracturas, la sensación de tener una enfermedad crónica que precisa de un tratamiento a largo plazo y en la que en muchas ocasiones se desarrolla un verdadero terror a sufrir una fractura¹³, condiciona que la depresión sea más frecuente en las pacientes afectas de osteoporosis¹⁴⁻¹⁸, lo cual a su vez condiciona una menor puntuación en muchas de las esferas valoradas en los cuestionarios de calidad de vida.

Tabla 1. Mortalidad asociada a la presencia de fracturas por fragilidad en el estudio Dubbo, Australia. 1989-2004

Tipo de fractura	Mujeres	Varones
	<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	
Extremidad proximal del fémur	2,18 (2,03-2,32)	3,17 (2,90-3,44)
Vertebral	1,66 (1,51-1,80)	2,38 (2,17-2,59)
Otras fracturas ("mayores")	1,92 (1,70-2,14)	2,22 (1,91-2,52)
Otras fracturas ("menores")	0,75 (0,66-084)	1,45 (1,25-1,65)

b) Aumento de la morbilidad

La osteoporosis en si misma no aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades, con la única excepción quizá del síndrome depresivo comentado con anterioridad. Por el contrario, un elevado número de enfermedades o la medicación utilizada para tratar a las mismas son capaces de producir osteoporosis e incrementar el riesgo de fractura. En estos casos se considera a la osteoporosis como secundaria.

Las fracturas por fragilidad incrementan el riesgo de sufrir otras fracturas^{19,20}. Así, después de sufrir una fractura vertebral existe un aumento de 7-10 veces para sufrir nuevas fracturas vertebrales y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una fractura de cadera incidente con un cociente de riesgo de 2,8-4,5, aumentando éste con el número de deformidades vertebrales²¹⁻²³.

En la misma línea argumental, Lindsay *et al*, publicaron que el 20% de los pacientes que tienen una fractura vertebral, sufren una nueva fractura de estas características al cabo de 1 año²⁴.

No es rara la coexistencia de varios tipos de fracturas por fragilidad, en los pacientes con osteoporosis. Así, por ejemplo, en un estudio cooperativo multicéntrico nacional, realizado en mujeres que habían sido ingresadas por presentar una fractura de la extremidad proximal del fémur, se observó que existía al menos una fractura vertebral en el 62,6% de los casos, destacando el hecho de que en prácticamente todos los casos, no se había efectuado previamente al estudio el diagnóstico de fractura vertebral²⁵.

La fractura de tercio distal de radio es más frecuente en mujeres, con una relación mujer-varón de 4 a 1. En las mujeres estas fracturas son más frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la menopausia para estabilizarse a los 65 años. En varones la incidencia permanece prácticamente constante con la edad. Este tipo de fractura solo requieren hospitalización en menos del 20% de los casos, pero incrementan un 50% el riesgo de fractura de cadera^{26,27}.

c) Aumento de la mortalidad

Varios estudios han demostrado que los pacientes que sufren fracturas por fragilidad tienen un aumento de la mortalidad, tanto en estudios des-

criptivos, en los que se recoge la mortalidad asociada a las fracturas osteoporóticas, como en estudios de cohorte, en donde se observa que los pacientes fracturados tienen una mayor mortalidad al compararlos con los controles de su misma edad y sexo que no han tenido fracturas. En algunos estudios se recoge la descripción "exceso de mortalidad", ya que los pacientes afectados de osteoporosis son por lo general pacientes de edad avanzada, especialmente aquellos con fractura de la extremidad proximal del fémur, en los que de manera natural tienen una mortalidad elevada²⁸⁻³⁰.

Así, varios estudios realizados en nuestro país sobre epidemiología de la fractura de la extremidad proximal del fémur^{31,32} han mostrado que la mortalidad de la extremidad proximal del fémur en su fase aguda, considerando ésta como la que ocurre en el primer mes tras la fractura, oscila entre el 6-10%³³, pero si se realiza un seguimiento de estos pacientes, la mortalidad aumenta hasta el 30% en el primer año tras la fractura³¹ y llega hasta el 40% a los 2 años.

En el estudio Dubbo, Tabla 1, desarrollado en Australia entre 1989 y 2004 en una población de 2.413 mujeres y 1.898 varones de más de 60 años, también se observó que los pacientes que habían sufrido una fractura osteoporótica tenían una mayor mortalidad en comparación a aquellos que no se habían fracturado. En esta cohorte, los varones presentaron una mortalidad mayor que las mujeres en todas las fracturas³³. Resultados similares se obtuvieron en un metaanálisis realizado en pacientes de ambos sexos que habían sufrido una fractura de la extremidad proximal del fémur. Se observó que los ancianos tienen un incremento del riesgo de mortalidad, por todas las causas, de entre 5 y 8 veces, tras haber transcurrido tan sólo 3 meses desde el momento de la fractura y que este incremento del riesgo también era mayor en el varón que en la mujer²⁹.

Fisiopatología³⁴

El hueso es un tejido que está en constante formación y destrucción a lo largo de toda la vida. Este fenómeno se conoce como el remodelado óseo y se lleva a cabo por medio de la unidad de remodelación ósea que consiste en un conjunto de células encargadas de destruir pequeñas porciones de hueso, que son posteriormente sustituidas por hueso

nuevo. El remodelado óseo tiene dos funciones principales: en primer lugar, al sustituir el tejido óseo viejo por joven, aumenta la resistencia del esqueleto a las fracturas y en segundo lugar, asegura la disponibilidad de minerales como el calcio, el fósforo o el magnesio, para ser transportado del hueso al líquido extracelular y viceversa, de acuerdo con las necesidades del organismo (Figura 1).

Las células que participan en el remodelado óseo son de diversos tipos, pero dos de ellas son las protagonistas principales del proceso: los osteoclastos, que son macrófagos especializados en destruir hueso, fenómeno denominado “resorción ósea” y los osteoblastos, células derivadas del tejido conectivo que se encargan de formar el hueso. Existen otras células, como los osteocitos, linfocitos, macrófagos y células endoteliales que prestan su apoyo al proceso de remodelado³⁵.

En la osteoporosis se produce una disfunción de las unidades de remodelado óseo que a su vez se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de un “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo”.

a) Balance negativo

En el adulto joven existe un balance óseo “cero” ya que la cantidad de hueso que forman los osteoblastos en cada unidad de remodelación ósea es igual a la que han destruido previamente los osteoclastos. Sin embargo, alrededor de los 40 años, la cantidad de hueso formada por los osteoblastos comienza a ser algo menor que la destruida por los osteoclastos. Esta situación se describe como de “balance negativo” y su consecuencia, lógicamente, es la disminución de la cantidad total de la misma. Dependiendo de la masa ósea inicial, de la cuantía del balance negativo, y del tiempo durante el cual ha estado presente (en definitiva, de la edad de la persona), dicha pérdida puede dar lugar a los valores de masa ósea que calificamos de osteoporóticos. Por lo tanto el balance negativo es una condición *sine qua non* para el desarrollo de osteoporosis.

El balance negativo que se desarrolla con la edad se debe fundamentalmente a una disminución de la formación ósea, relacionada probablemente tanto con un descenso en el número de osteoblastos (debido en parte a una disminución de sus precursores, en parte a una disminución de su diferenciación y en parte a una disminución de su supervivencia) como en su actividad individual. Ello, al menos en parte, se debe a que también descendiendo en el microambiente óseo la concentración de factores estimuladores de estas células, lo que en algún caso (proteínas Wnt) se ha atribuido al aumento de radicales ROS en el envejecimiento. En ocasiones contribuye al balance negativo un aumento de la resorción ósea, debido a un incremento de la actividad osteoclástica. Dicho aumento se puede traducir, además, en un mayor recorrido de los osteoclastos, hasta el punto de que la trabécula puede perforarse. Por otra parte, este

Figura 1. Fisiología de la osteoporosis. Heterogeneidad del remodelado óseo

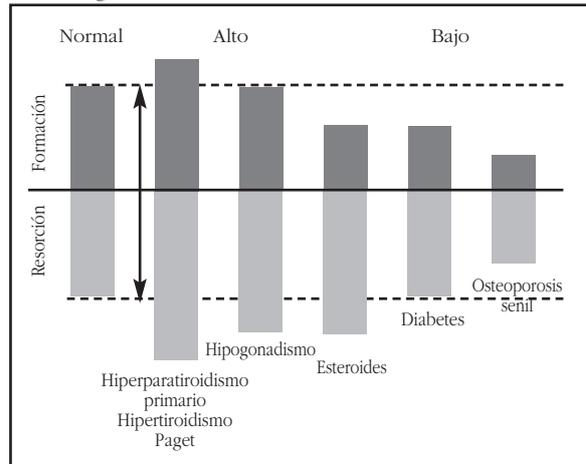


Figura 2. Radiografía lateral de columna mostrando una fractura vertebral



Figura 3. Medición de la envergadura



aumento en la actividad de los osteoclastos se acompaña del nacimiento de un mayor número de unidades de remodelación ósea, lo que da lugar al fenómeno que conocemos como “aumento del recambio”. Frente a la disminución de la actividad de los osteoblastos propia de la edad, el aumento de la de los osteoclastos guarda relación con la disminución de los estrógenos. La falta de estas hormonas probablemente también inhibe la actividad formativa por favorecer la apoptosis de los osteoblastos, lo que intensifica el balance negativo.

Tabla 2. Síntomas y signos que pueden observarse en pacientes con enfermedades capaces de producir una osteoporosis secundaria

Enfermedad	Síntomas	Signos
Artritis reumatoide	Dolor Impotencia funcional Hinchazón Rigidez matutina	Inflamación articular Nódulos reumatoideos Deformidad dedos
Enfermedad de Cushing	Ganancia de peso	Facies de "luna llena" Estrías vinosas Obesidad Hipertensión arterial
Anorexia nerviosa	Cambios en la percepción del esquema corporal. Comportamiento bulímico	Delgadez Amenorrea
Alcoholismo crónico	Cambios en el comportamiento. Fetor etílico	Hipertrofia parotídea Ginecomastia Hepatomegalia Arañas vasculares* Circulación colateral* Ascitis*

*En presencia de cirrosis hepática

b) Aumento del recambio óseo

El aumento del número de unidades de remodelación cuando éstas se encuentran en balance negativo supone un aumento del número de puntos del esqueleto en que se pierde masa ósea, y por tanto una aceleración de dicha pérdida. De hecho, aunque el balance negativo sea un factor indispensable para que se desarrolle pérdida de masa ósea, el factor que habitualmente es responsable de la mayor cantidad de masa ósea perdida es el aumento del recambio. Las formas de osteoporosis en que este factor juega efectivamente el papel primordial se conocen como "osteoporosis de recambio alto". El ejemplo más característico de aumento del recambio lo constituye la menopausia, con la depleción de estrógenos que conlleva. A él se debe la aceleración de la pérdida de masa ósea que sigue a la misma, y en definitiva es el mecanismo responsable de la "osteoporosis postmenopáusica". En las personas de edad avanzada, el aumento del recambio óseo puede ser debido al desarrollo de un hiperparatiroidismo secundario que a su vez puede ser condicionado tanto por una disminución de la función renal como por la disminución de los niveles séricos de Vitamina D³⁶.

No obstante debe tenerse en cuenta que la heterogeneidad de la osteoporosis permita que en algunos casos exista esta enfermedad sin que el recambio óseo esté aumentado, como ocurre en la osteoporosis idiopática del varón, aunque es cierto que estas circunstancias clínicas son bastante menos frecuentes³⁷.

Clínica

La osteoporosis en si misma no duele ni produce ningún tipo de sintomatología. La clínica de esta enfermedad viene condicionada por las fracturas. Es un error generalizado el atribuir a la osteoporosis dolor músculo-esquelético en cualquiera de sus manifesta-

ciones: molestias articulares, artralgias y mialgias, dolores generalizados de todo el esqueleto... etc. No existe ninguna relación clínica entre la osteoporosis y la artrosis o la fibromialgia y si estos procesos coinciden en un paciente, es debido al azar.

La fractura por fragilidad constituye la principal, si no la única, complicación clínica de la osteoporosis³⁸. Si bien es cierto que puede observarse cualquier fractura, casi con la excepción del cráneo, los huesos más comúnmente afectados son las vértebras, (Figura 2) la extremidad distal del radio, la, extremidad proximal del fémur (llamada erróneamente fractura de cadera) y la fractura de húmero. Desde un punto de vista práctico, las fracturas suelen clasificarse en fracturas vertebrales y no vertebrales. Personalmente no estamos de acuerdo con esta clasificación, pues considera igualmente "fracturas no vertebrales" a la fractura de costilla y a la fractura de la extremidad proximal del fémur. Por ello, preferimos clasificar las fracturas en vertebrales, no vertebrales y de la extremidad proximal del fémur.

La fractura vertebral suele producir dolor de espalda. En la fase aguda puede ir acompañado de contractura muscular antiálgica. A menudo el dolor se vuelve crónico. En un estudio cooperativo multicéntrico realizado en España, en mujeres postmenopáusicas que acudían a la consulta externa de Medicina Interna por dolor crónico de espalda, se observó que existía al menos una fractura vertebral no diagnosticada previamente en el 15,8% de las mismas³⁹. Por otra parte, puede observarse también, la pérdida de estatura y el desarrollo de cifosis dorsal⁴⁰. En el estudio anteriormente mencionado, las mujeres con fractura vertebral tenían un promedio de 3 cm menos de estatura que las mujeres del grupo control, sin fracturas.

Puede realizarse una aproximación a la pérdida de estatura que se ha producido en un pacien-

te, midiendo la distancia entre ambos dedos corazón, con el paciente sentado y con los brazos completamente estirados en cruz (Figura 3). En condiciones normales, la distancia entre ambos dedos se corresponde aproximadamente con la estatura del paciente, hecho que se conoce desde la época del Renacimiento (recuérdese al Hombre Vitrubio de Leonardo da Vinci).

Por último, la historia clínica y la exploración física pueden poner de manifiesto síntomas y signos de otras enfermedades capaces de producir una osteoporosis secundaria como complicación de las mismas. Una relación no exhaustiva de estos datos se muestra en la Tabla 2.

Bibliografía

- Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease; selected studies. Baltimore, Williams & Wilkins 1948.
- Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Natl Inst Health Consens Dev Conf Consens Statement 1984;5:p6.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention Diagnosis and Therapy. JAMA 2001;285:785-95.
- Castel H, Bonneh DY, Sherf M, Liel Y. Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. Osteoporos Int 2001;12:559-64.
- Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of Prevalent Fractures on Quality of Life: Baseline Results From the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. Mayo Clin Proc 2010;85:806-13.
- Hallberg I, Ek AC, Toss G, Bachrach-Lindstrom M. A striving for independence: a qualitative study of women living with vertebral fracture. BMC Nurs 2010;9:7.
- Brazier JE, Green C, Kanis JA. A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. Osteoporos Int 2002;13:768-76.
- Sutcliffe A. Impact of osteoporosis on quality of life. Community Nurse 1998;11-2.
- Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS, et al. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. Arthritis Rheum 1993;36:750-6.
- Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. Bone 1996;18(3 Suppl):185S-89S.
- Greendale GA, Silverman SL, Hays RD, Cooper C, Spector T, Kiel D, et al. Health-related quality of life in osteoporosis clinical trials. The Osteoporosis Quality of Life Study Group. Calcif Tissue Int 1993;53:75-7.
- Kanis JA, Minne WH, Meunier PJ, Ziegler R, Allender E. Quality of life and vertebral osteoporosis. Osteoporos Int 1992;2:161-3.
- Lydick E, Martin A, Yawn B. Impact of fears on quality of life in patients with a silent disease: osteoporosis. Clin Ther 1996;1:1307-15.
- Cizza G, Primma S, Coyle M, Gourgiotis L, Csako G. Depression and osteoporosis: a research synthesis with meta-analysis. Horm Metab Res 42:467-82.
- Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. Trends Endocrinol Metab 2009;20:367-73.
- Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold PW. Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? Trends Endocrinol Metab 2001;1:198-203.
- Lyles KW. Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship. J Am Geriatr Soc 2001;49:827-8.
- Mezuk B, Eaton WW, Golden SH. Depression and osteoporosis: epidemiology and potential mediating pathways. Osteoporos Int 2008;19:1-12.
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004;35:375-82.
- Melton LJ, 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. Osteoporos Int 1999;10:214-21.
- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. Ann Intern Med 1991;114:919-23.
- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. Osteoporos Int 2001;12:85-90.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 1996;11:1010-8.
- 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.
- Sosa M, Saavedra P, en nombre del grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes con fractura de cadera. Rev Clin Esp 2007;207:464-8.
- Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. Osteoporos Int 2000;11:265-70.
- Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. Osteoporos Int 1999;9(Suppl 2):S2-8.
- Melton LJ, 3rd. Excess mortality following vertebral fracture. J Am Geriatr Soc 2000;48:338-9.
- Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 152:380-90.
- Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, Walsh M, Kubiak EN, Zuckerman JD, et al. Predictors of mortality after hip fracture: a 10-year prospective study. Bull NYU Hosp Jt Dis 2008;66:111-7.
- Sosa Henríquez M, Segarra Sánchez M, Liminana Canal J, Hernández Hernández D, González Pacheco A, Betancor León P. Morbilidad y mortalidad de la fractura osteoporótica de la extremidad proximal del fémur tras un año de seguimiento. Med Clin (Barc) 1993;101:481-3.
- Brossa Torruella A, Tobías Ferrer J, Zorrilla Ribeiro J, López Borrás E, Alabart Teixido A, Belmonte Garrido M. [Mortality after hip fracture: a three year follow-up study]. Med Clin (Barc) 2005;124:53-4.
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999;35:878-82.
- González Macías J. Fisiopatología de la osteoporosis. Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2(Supl 2):S5-S17.
- Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone biology. II: Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. Instr Course Lect 1996;45:387-99.
- Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. Am J Clin Nutr 1993;58:187-91.
- Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CY. Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria. Osteoporos Int 1992;2:128-34.
- Tarantino U, Cannata G, Lecce D, Celi M, Cerocchi I, Iundusi R. Incidence of fragility fractures. Aging Clin Exp Res 2007;19(4 Suppl):7-11.
- Sosa Henríquez M, Díaz Curiel M y el grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Interna. Prevalencia de fracturas vertebrales en pacientes que acuden a la consulta externa de Medicina Interna Rev Osteoporos Metab Miner 2010;2:9-13.
- Sosa Henríquez M. Osteoporosis: el dilema de su deficiencia. Med Clin (Barc) 2005;124:259-60.

Del Pino Montes J

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

Epidemiología de las fracturas osteoporóticas: las fracturas vertebrales y no vertebrales

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

La osteoporosis es una enfermedad frecuente, responsable de la mayor parte de las fracturas que se producen después de los 50 años. Es un problema sanitario mundial de gran magnitud que aumenta con el envejecimiento y estilo de vida de la población, especialmente, en los países occidentales. La mayor complicación es la fractura que conlleva un elevado coste sanitario y social¹. A pesar de que es un problema prevenible y tratable, las políticas desarrolladas hasta el momento no han conseguido reducir el problema. La osteoporosis se define como un trastorno esquelético generalizado caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que se traduce en una disminución de la resistencia ósea que predispone a la fractura². La resistencia ósea es el resultado de dos componentes la densidad y la calidad óseas. A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye, entre otros, la microarquitectura, el grado de recambio, el acumulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización^{2,3}.

Según se desprende de la definición, el hecho clínico más importante es la fractura por fragilidad. La falta de manifestaciones de la osteoporosis sin fractura dificultan el diagnóstico. A falta de métodos de evaluación de la calidad o de sus componentes, el diagnóstico se basa en confirmar una densidad mineral ósea (DMO) baja. En este sentido, la OMS en 1994 consensuó una definición operativa basada en niveles o puntos de corte de la DMO para mujeres postmenopáusicas de raza blan-

ca⁴. Así se propuso como normales valores de DMO superiores a -1 desviaciones 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); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2,5 DE (*T-score* inferior a -2,5) y osteoporosis establecida cuando junto a las condiciones previas se asocia una o más fracturas osteoporóticas (Tabla 1). Recientemente se ha recomendado utilizar estos mismos puntos de corte para la osteoporosis del varón⁵.

En la epidemiología de la osteoporosis hay que distinguir entre los conceptos de osteoporosis y de fractura osteoporótica. Los datos disponibles están limitados por los problemas derivados de la definición de osteoporosis, los métodos diagnósticos, la existencia de fracturas asintomáticas y la característica de la población a estudio.

Epidemiología de la osteoporosis

Se estima que hay 75 millones de personas que sufren osteoporosis en EEUU, Europa y Japón⁶. De acuerdo a los criterios de la OMS, se ha estimado que la prevalencia de la osteoporosis en mujeres de raza blanca mayores de 50 años es del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas⁷. La prevalencia aumenta con la edad desde el 15% para el intervalo 50 y 59 años hasta más del 80% en edades superiores a 80 años⁸. En los varones la prevalencia de la osteoporosis es menor, 8% según datos del estudio NHANES⁹.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de osteoporosis de la OMS

Valoración	Valor de DMO
Normal	<i>T-score</i> >-1 DE
Osteopenia	<i>T-score</i> entre -1 y -2,5 DE
Osteoporosis	<i>T-score</i> <-2,5 DE

T-score: valor de DMO comparado con valor medio del adulto joven expresado en términos de desviación estándar (DE)

Cerca de 2 millones de mujeres y 800.000 varones tienen osteoporosis en España. Díaz-Curriel y colaboradores (cols.), encontraron una prevalencia de osteoporosis densitométrica del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%) en mujeres mayores de 50 años¹⁰. Como es de esperar, la prevalencia en los varones fue menor, 8,1% en mayores de 50 años¹¹ y 11,3% en mayores de 70 años¹².

Epidemiología de las fracturas

Las fracturas óseas tienen una distribución bimodal, la primera moda se sitúa durante la adolescencia y juventud, mientras que el segundo pico de frecuencia durante la vejez. Las primeras son traumáticas, predominan en huesos largos y afectan más a varones. En la etapa tardía las fracturas son más frecuentes en las mujeres, se producen con mínimos traumatismos y predominan en vértebras, caderas y muñeca. Estas últimas son la complicación de la osteoporosis y las responsables de sus graves consecuencias clínicas y costes socioeconómicos. Johnell y cols. han estudiado las consecuencias de la discapacidad producida por la osteoporosis en Europa y en conjunto supera al impacto de muchos cánceres y otras enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, asma o la repercusión cardiaca de la hipertensión¹³.

Las fracturas osteoporóticas se clasifican en vertebrales y no vertebrales. Las de cadera, muñeca y húmero son las más frecuentes, pero muchas otras se relacionan con fragilidad ósea. Solo las fracturas de cara y tobillo carecen de relación clara con la disminución de la DMO, por lo que no se consideran como osteoporóticas¹⁴. Entre las vertebrales tampoco se consideran osteoporóticas las cervicales y las torácicas por encima de la T5.

Se ha calculado, en datos relativos al año 2000, que hubo más de 9 millones de fracturas osteoporóticas en el mundo, de las que más de la mitad correspondieron a Europa y EEUU, con la siguiente distribución: cadera 1,6 millones, en antebrazo 1,7 millones y vertebrales clínicas (sintomáticas) 1,4 millones¹⁵. Se han proyectado hacia el futuro los datos actuales y se estima que las fracturas irán en aumento en las próximas décadas¹⁵. No hay

datos globales directos sobre el número de fracturas en España, pero se supone que pueden llegar a 25.000 fracturas por año, con unos costes directos superiores a 126 millones de euros e indirectos de más de 420 millones de euros.

Fractura vertebral

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de cuantificar. Más de dos tercios son asintomáticas y solo pueden ser diagnosticadas por métodos de imagen, generalmente radiografía lateral de columna lumbar y dorsal^{16,17}. Hay diversos métodos propuestos para el reconocimiento radiológico de la fractura vertebral, lo que limita la uniformidad de los resultados. 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 años¹⁸. También aumenta la probabilidad de sufrir fracturas no vertebrales, que se estima en un cociente de riesgo de 2,8-4,5 y este 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%¹⁹. 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 edad²⁰. Los individuos de este estudio se incluyeron posteriormente en un estudio prospectivo "European Prospective Osteoporosis Study" (EPOS)²¹. La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 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 mujeres²².

Fractura de cadera

Las fracturas de cadera se consideran, desde el punto de vista del pronóstico, la más importantes por su alta morbilidad asociada. Menos de

Tabla 2. Factores de riesgo de fractura osteoporótica

	Riesgo Elevado	Riesgo Moderado
Mixtos (Asociados a DMO + componente independiente)	Edad avanzada Antecedentes personales de fractura osteoporótica Antecedente materno de fractura de cadera Bajo peso* Glucocorticoides** Elevado remodelado óseo	Diabetes mellitus Tabaquismo
Asociados a DMO baja	Hipogonadismo en varón Hiperparatiroidismo primario Anorexia nerviosa Inmovilización prolongada Anticomociales Malabsorción	Sexo femenino Menopausia precoz*** Amenorrea Artritis reumatoide Hipertiroidismo Déficit de vitamina D Baja ingesta de calcio****

Riesgo elevado: cuando el riesgo relativo > 2. Riesgo moderado: riesgo relativo > 1 y < 2. *Índice de masa corporal: < 20 kg/m². **Período superior a 3 meses y más de 7,5 mg prednisona/día. ***Antes de los 45 años. ****Inferior a 500-850 mg/día. Los factores relacionados con la tendencia a las caídas y asociados con la producción de fracturas son considerados factores independientes. DMO: densidad mineral ósea

las mitad de los pacientes volverán a su situación anterior, el 25% necesitará cuidados en su domicilio y un 20% permanecerá en situación de dependencia continua tras la fractura.

La incidencia de las fracturas de cadera aumentan exponencialmente con la edad y son el doble en la mujer que en el varón²³. La mayoría ocurren 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 baja incidencia²⁴, mientras que en Noruega, Suecia, Islandia, Dinamarca y EEUU 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.

Fractura de muñeca

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, el Reino Unido y los Estados Unidos. Hay un

aumento de la incidencia en las mujeres caucásicas entre los 40 a 65 años seguido de una meseta que se mantiene en años posteriores¹⁹, 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 extendidos. 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 70²⁷).

Factores de riesgo de fracturas

Existen diversos factores que facilitan el desarrollo de fracturas osteoporóticas. El más importante de todos ellos es la DMO baja que explica el 70% de la fragilidad ósea. Sin embargo existen otros, independientes de la DMO, probablemente relacionados con la calidad ósea. Además debe tenerse en cuenta que en el desarrollo de la fractura participa el mecanismo relacionado con el impacto mecánico de las caídas. Unos y otros interaccionan en cada individuo de forma compleja. A modo de resumen se recogen los principales factores de riesgo³ en la Tabla 2.

Fracturas y mortalidad

Los datos disponibles señalan, sin ninguna duda, que una de las consecuencias de las fracturas es el aumento de la mortalidad, que depende del tipo de fractura. Es especialmente alta en las fracturas vertebrales y de cadera²⁸. En la cohorte de Rochester, EEUU, se encontró que la tasa de supervivencia a los 5 años de sufrir una fractura vertebral o de cadera, fue del 80% de la esperada en varones y mujeres sin fractura de similar edad²⁹. Pero en estudios más recientes procedentes de la cohorte de Dubbo, Australia, se ha constatado un aumento de la mortalidad en todo tipo de fractura, incluso tras fracturas menores en pacientes por encima de 75 años³⁰. La mortalidad es mayor inmediatamente después de la fractura y disminuye con el tiempo. En el caso de la fractura de cadera el aumento de la mortalidad se mantiene elevado durante al menos 10 años, mientras que para el resto de las fracturas se reduce a partir de los 5 años. Las causas de la mortalidad no siempre están relacionadas directamente con las fracturas, así parecen determinantes las enfermedades asociadas, la discapacidad, la inmovilidad por el dolor que puede facilitar las infecciones.

En las fracturas de cadera la mortalidad es mayor en varones que en mujeres y se incrementa con la edad. Como era de esperar, es mayor en pacientes con otras enfermedades intercurrentes, con peor capacidad funcional antes de la fractura y aumento de la fragilidad³¹. Aproximadamente fallecen mientras están hospitalizados el 8% de los varones y el 3% de las mujeres de más de 50 años de edad. En el Reino Unido, la supervivencia tras sufrir una fractura de cadera es en varones del 63,3% frente al 90,0% esperado y en mujeres el 74,9% frente al 91,1% esperado²⁷. El riesgo de muerte es máximo inmediatamente tras la fractura y se reduce paulatinamente con el tiempo, aunque se mantiene elevado hasta 10 años después de la fractura³⁰. La causa de muerte no es usualmente atribuida a la fractura de forma directa sino a otras enfermedades concomitantes y al estado de fragilidad del paciente³¹. Uno de los factores que influyen en el mal pronóstico es el tiempo que transcurre hasta la intervención quirúrgica, pues la mortalidad aumenta cuando se retrasa más allá del segundo día³². En España, tomando datos del Ministerio de Sanidad, la mortalidad durante el ingreso hospitalario por fractura de cadera es del 8,4% para los varones y del 4,8% para las mujeres³³. Curiosamente la mortalidad es mayor en regiones de climatología fría.

La fractura vertebral también se asocia a aumento de la mortalidad. En la cohorte americana del "Study of Osteoporotic Fractures" (SOF) se encontró que las mujeres con fracturas vertebrales tenían 1,26 más probabilidades de morir³⁴. En otros estudios como el EVOS, el riesgo se eleva hasta 2,4 veces, sin diferencias por sexos³⁵. La mortalidad incrementa con el número de vértebras aplastadas, un 32% por cada nueva vértebra³⁶. La mortalidad se mantiene elevada al menos durante 5 años, declinando posteriormente. Entre las cau-

sas estaban los problemas pulmonares y los cánceres, especialmente de mama.

Sobre la influencia de otro tipo de fracturas en la supervivencia hay resultados contradictorios. Algunos autores no encuentran relación con la fractura de muñeca y otras fracturas no vertebrales^{29,37}. Pero en datos muy recientes se ha detectado que los pacientes con cualquier tipo de fractura osteoporótica tienen disminuida la supervivencia. Las fracturas no vertebrales diferentes de las de cadera son responsables del aumento de mortalidad especialmente en pacientes mayores de 75 años³⁰.

Conclusiones

La osteoporosis es un problema de salud mundial de considerables dimensiones. La frecuencia de la enfermedad y, sobre todo, de las fracturas tienen un coste socioeconómico muy elevado. Las fracturas tienen consecuencias graves con repercusión sobre la persona que las sufren ya que disminuyen la supervivencia y la calidad de vida, y agravan las enfermedades concurrentes. Se estima que esta situación empeorará en los próximos años. Por ello es fundamental el diseño de estrategias terapéuticas y preventivas para limitar sus consecuencias.

Bibliografía

1. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17:505-11.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
3. González Macías J, Gunañens Gay N, Gómez Alonso C, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusicas, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Rev Clin Esp* 2008;28(suppl 1):1-24.
4. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organization technical report series 1994;843:1-129.
5. 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.
6. EFFE and NOF. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997;7:1-6.
7. Melton LJ, 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995;10:175-7.
8. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2005;353:595-603.
9. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-8.
10. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, et al. Prevalencia de la osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
11. 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.

12. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz 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.
13. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726-33.
14. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18:1947-54.
15. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-13.
16. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. *European Vertebral Osteoporosis Study Group*. *Bone* 1993;14(Suppl 1):89-97.
17. 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.
18. Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, 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.
19. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):3-7.
20. O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB, 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.
21. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, 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.
22. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.
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-Alvarez 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. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *CMAJ* 2009;181:265-71.
29. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ, 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992;7:221-7.
30. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *Jama* 2009;301:513-21.
31. Tosteson AN, Gottlieb DJ, Radley DC, Fisher ES, Melton LJ, 3rd. Excess mortality following hip fracture: the role of underlying health status. *Osteoporos Int* 2007;18:1463-72.
32. Bottle A, Aylin P. Mortality associated with delay in operation after hip fracture: observational study. *BMJ* 2006;332:947-51.
33. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278-85.
34. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. *Archives of internal medicine* 1999;159:1215-20.
35. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: a 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003;14:61-8.
36. Kado DM, Duong T, Stone KL, et al. Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Osteoporos Int* 2003;14:589-94.
37. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61.

Sánchez Borrego R, Lugo Salcedo F

DIATROS - Clínica de Atención a la Mujer - Barcelona

Bazedoxifeno. Primer SERM de 3^a generación. Seguridad endometrial y en mama

Correspondencia: Rafael Sánchez Borrego - Avda. Mas Sellarés, 16 - 08850 Gavà - Barcelona
Correo electrónico: rschez.borrego@diatros.com

Bazedoxifeno es un nuevo fármaco que pertenece al grupo de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs), una clase de fármacos que actúa selectivamente sobre los receptores de estrógenos (REs). Aprobado recientemente en la Unión Europea y en proceso de revisión reguladora en los Estados Unidos para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica¹, bazedoxifeno ha aparecido en el mercado como fármaco oral diario para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Los últimos datos clínicos de los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos han servido de base para la reevaluación del concepto SERM. Los SERMs tienen efectos sobre los tejidos que contienen REs, como la mama, hueso, tejido uterino y genitourinario, y el cerebro, y sobre los marcadores de riesgo cardiovascular. La evidencia actual indica que cada SERM tiene una gama única de actividades clínicas. Las diferencias en los patrones de acción de los SERMs sugieren que cada variable clínica deba ser evaluada individualmente, y las conclusiones acerca de cualquier SERM en particular, sólo pueden establecerse a través de ensayos clínicos apropiados.

El mecanismo de acción de los SERMs es a través de la unión a dos tipos de receptores de estrógenos: alfa (RE- α) y beta (RE- β). Los SERMs poseen propiedades agonistas y antagonistas al mismo tiempo, dependiendo del tipo de tejido^{2,3}. Esto se explica en parte por la disponibilidad de los distintos subtipos de REs en diferentes tejidos.

Efecto de bazedoxifeno en diferentes tejidos del cuerpo

Bazedoxifeno ha mostrado afinidad por los RE- α y beta (RE- β), con una afinidad ligeramente mayor para los RE- α . Actúa como un inhibidor competitivo del estradiol en los receptores de estrógenos, lo que indica un efecto antagonista en presencia de altos niveles de estradiol, mientras que tiene actividad agonista con niveles bajos de estradiol⁴.

La seguridad endometrial y mamaria es una importante consideración al evaluar la terapia con SERMs⁵; el desarrollo clínico de varios SERMs que han sido investigados para la osteoporosis postmenopáusica ha sido suspendido, en parte, debido a la preocupación en la seguridad endometrial.

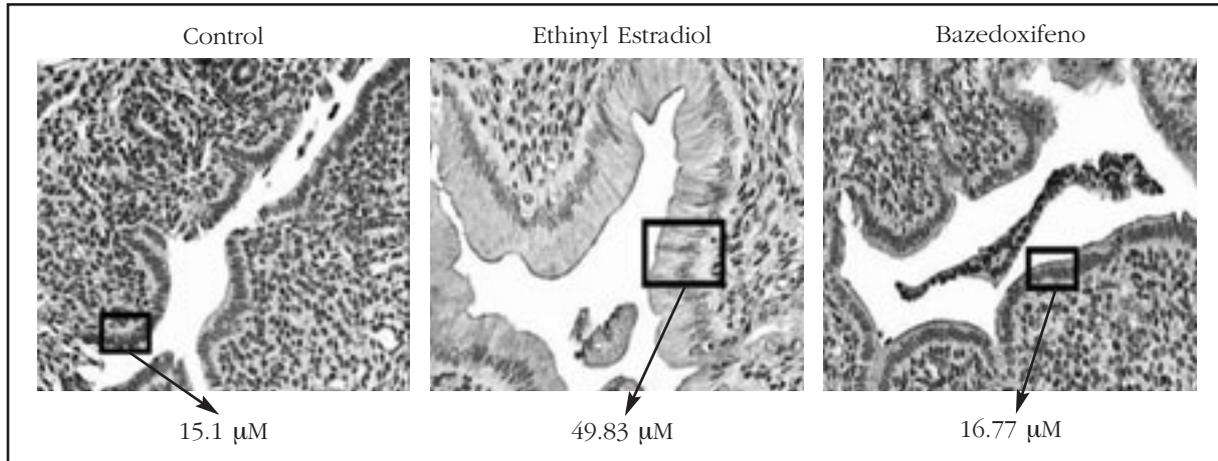
Efecto en el endometrio

La hiperplasia endometrial es un marcador subrogado para el desarrollo de cáncer de endometrio. La clasificación histológica de la hiperplasia endometrial muestra transiciones desde hiperplasia simple (una lesión benigna) hasta hiperplasia adenomatosa o hiperplasia atípica. Mientras que algunos SERMs como el tamoxifeno inducen hiperplasia endometrial claramente (un efecto agonista estrogénico), y aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio⁶, otros, como el raloxifeno, no parecen tener efectos agonistas en endometrio⁷.

• Datos preclínicos

El peso húmedo uterino de la rata inmadura es un

Figura 1. Actividad sobre tejido uterino en modelo en ratas inmaduras. Etinilestradiol induce un incremento x 3 en la altura de las células luminales. Este efecto ha sido observado con raloxifeno. Bazedoxifeno induce un leve incremento, no significativo, en la altura celular. Tomado de: Komm BS, *et al.* Endocrinol 2005;146: 3999-4008



modelo animal aceptado para medir el efecto estrogénico. Un aumento en el peso húmedo del útero indica una respuesta al estrógeno o la estimulación del útero.

Al evaluar diferentes dosis de bazedoxifeno, con la dosis de 0,5 mg/kg hubo un incremento del 35% en el peso húmedo del útero, mientras que a la dosis de 5 mg/kg, paradójicamente, no hubo diferencias significativas en el peso⁸. A destacar que el aumento del peso con la dosis de 0,5 mg/kg no se acompañó de hipertrofia de las células epiteliales luminales o hiperplasia, hipertrofia del miometrio o distensión luminal (Figura 1). Bazedoxifeno no estimula los receptores de estrógenos del útero a la dosis de 0,5 mg/kg, mientras que es antagonista a una dosis de 5 mg/kg en el modelo animal de rata^{4,8}.

• Datos clínicos

Se evaluaron los efectos en el endometrio de bazedoxifeno en un total de 497 mujeres sanas postmenopáusicas (edad media: 53 años) en un estudio de dos partes, doble ciego, aleatorizado, y controlado con tratamiento activo y con placebo⁹. Todas conservaban el útero, recibieron al menos una dosis de medicación, y se les había practicado una ecografía vaginal al inicio y como mínimo otra durante el seguimiento.

• En la 1 parte del estudio, 302 mujeres recibieron bazedoxifeno diaria de 2,5; 5; 10 ó 20 mg, estrógenos conjugados más acetato de medroxi-progesterona (CEE/MPA) 0,625/2,5 mg, o placebo durante 6 meses. No hubo diferencias significativas en el grosor endometrial con bazedoxifeno a dosis de 2,5 a 20 mg/día en comparación con el placebo, mientras que hubo un pequeño pero significativo aumento en el grosor endometrial con CEE/MPA en comparación con el placebo ($p < 0,05$). Bazedoxifeno 10 y 20 mg disminuye significativamente el endometrio estimulado por los estrógenos equinos conjugados (CEE)⁴. Debido a

que los primeros resultados de este estudio fueron favorables, se amplió a una segunda fase.

• En la segunda fase del estudio (N= 497), bazedoxifeno a dosis de 30 y 40 mg/día se asoció con un menor cambio significativo en el espesor del endometrio en comparación con el placebo ($p < 0,05$). Un análisis de regresión mostró que el cambio en el grosor endometrial estaba inversamente relacionado con la dosis ($p < 0,001$), indicando un mayor antagonismo en el endometrio con las mayores dosis. Ninguna de las biopsias mostró hiperplasia endometrial. Se concluyó que bazedoxifeno en dosis de hasta 40 mg/día es bien tolerado y no estimula el endometrio⁹. A dosis de 2,5 a 20 mg/día, el cambio medio en el grosor endometrial desde el inicio no era diferente del observado con placebo. El cambio medio en el grosor con 30 y 40 mg fue significativamente menor en comparación con las tratadas con placebo, lo que sugiere actividad antagonista sobre los REs del endometrio, un rasgo que no se había informado previamente con ningún otro SERM.

Bazedoxifeno ha sido evaluado en dos grandes estudios Fase III, prospectivos, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis^{10,11}.

• En un estudio a 2 años¹⁰ de mujeres postmenopáusicas sanas con riesgo de osteoporosis (N= 1.583; edad media, 57,6 años), aleatorizadas a tratamiento diario con bazedoxifeno 10, 20, ó 40 mg; raloxifeno 60 mg, o placebo, el grosor endometrial con bazedoxifeno se mantuvo estable durante el período de tratamiento de 2 años, sin diferencias desde el inicio o frente a placebo^{10,12}. No hubo diagnóstico de hiperplasia o cáncer endometrial con el tratamiento con bazedoxifeno, ni diferencias significativas en la incidencia de pólipos endometriales entre el placebo (3,5%) y bazedoxifeno 10, 20, ó 40 mg (2,2%, 3,4% y 2,3%, respectivamente) o 60 mg de raloxifeno (4,7%)^{10,12}.

• En el ensayo de referencia a 3 años¹¹, la población de mujeres postmenopáusicas osteoporóticas (N= 7.492; edad media, 66,4 años) aleatorizadas a bazedoxifeno 20 ó 40 mg, raloxifeno 60 mg, o placebo, que al inicio del estudio presentaban un grosor endometrial de 5 mm o menos determinado por ecografía transvaginal la terapia con bazedoxifeno a largo plazo mostró seguridad favorable endometrial, ovárica, y mamaria¹³. Los cambios desde el inicio en el grosor endometrial con bazedoxifeno no fueron diferentes de los de placebo. La incidencia de pólipos endometriales fue similar entre los grupos de bazedoxifeno y placebo¹¹. Hubo un informe de hiperplasia endometrial en cada grupo de tratamiento, el carcinoma de endometrio se informó en dos, dos y tres participantes tratadas con bazedoxifeno 40 mg, 60 mg de raloxifeno y placebo, respectivamente¹¹. En general, bazedoxifeno se asoció con un efecto neutro sobre el endometrio, similar al del placebo, ya que las pruebas ecográficas no mostraron cambios clínicamente relevantes en el grosor del endometrio. No se incrementó la incidencia de hiperplasia endometrial, cáncer o pólipos en comparación con el placebo.

Una mayor proporción de participantes tratadas con raloxifeno fueron diagnosticadas de pólipos de endometrio en comparación con las tratadas con bazedoxifeno o placebo en este estudio. El tratamiento con raloxifeno se asoció con un aumento significativo en el grosor endometrial a los 12 meses en relación a placebo ($p= 0,01$). Un pequeño pero significativo aumento en el grosor endometrial ya se observó en un gran ensayo aleatorizado en mujeres postmenopáusicas tratadas con raloxifeno⁷, aunque las valoraciones histológicas en este y otros estudios no mostraron un mayor riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio.

Efectos en tejido mamario

Estudios prospectivos han encontrado que algunos SERMs disminuyen el riesgo del cáncer mamario al disminuir los niveles endógenos de estradiol¹⁵. Tamoxifeno y raloxifeno bloquean los efectos de los estrógenos endógenos en la mama¹⁶ y reducen el riesgo de cáncer mamario⁷.

• Datos preclínicos

El estímulo de un agonista sobre los REs induce la proliferación de la línea celular MCF-7 (células humanas de adenocarcinoma mamario). Bazedoxifeno no promueve la proliferación de dichas células mamarias, y en presencia de células tratadas con 17- β -estradiol, inhibe la proliferación⁸. Esta inhibición es dependiente de la dosis y evidencia que bazedoxifeno es probablemente antagonista en este tejido. El efecto del raloxifeno en este tejido es de naturaleza similar^{4,8,14}.

• Efecto en dolor mamario

Se evaluó el dolor mamario auto-referido en un ensayo a 6 meses en 351 mujeres postmenopáusicas aleatorizadas para recibir bazedoxifeno 2,5; 5; 10; ó 20 mg, CEE+MPA, o placebo¹⁷. Las mujeres

que recibieron CEE+MAP informaron un incremento significativo de dolor mamario; en mujeres que tomaron cualquier dosis de bazedoxifeno no fue significativamente diferente que el placebo. Debido a estos resultados se extendió el estudio, que incluyó a 236 mujeres postmenopáusicas adicionales, para evaluar bazedoxifeno 20 mg y 40 mg frente a placebo. Se confirmó que el dolor de mama no era diferente con bazedoxifeno 20 mg que con placebo y que la dosis de 40 mg se asociaba con una disminución significativa del dolor de mama en comparación con el placebo ($p= 0,034$)¹⁷.

• Densidad mamográfica

El incremento de la densidad mamográfica es uno de los mayores factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama¹⁸, y un mayor riesgo de cáncer de mama con la mayor densidad mamaria puede reflejar efectos acumulativos de los estrógenos sobre el tejido mamario.

El efecto de los SERMs sobre la densidad de la mama es de interés clínico, dado el continuo desarrollo de estos agentes para su uso en mujeres postmenopáusicas. Estudios con tamoxifeno y raloxifeno han evidenciado que estos SERMs no afectan a la densidad mamográfica^{19,20}.

La valoración retrospectiva de los mamogramas de un subconjunto de mujeres que participaron en el ensayo de referencia para el tratamiento de la osteoporosis¹¹ mostró que el tratamiento con bazedoxifeno 20 y 40 mg durante 2 años no afectó a los cambios relacionados con la edad en la densidad mamaria valorado por mamografía digital, y este efecto fue similar a los de raloxifeno y placebo²¹.

La mayor disminución de la densidad mamaria se produce normalmente alrededor de los 45 años de edad y se estabiliza alrededor de los 60 años de edad²². Dado que las mujeres que participaron en este estudio tenían una edad media de aproximadamente 59 años y eran casi 13 años postmenopáusicas, es razonable esperar que la mayoría de estas mujeres hubieran experimentado ya una reducción significativa de la densidad mamaria relacionada con la edad antes de entrar al estudio. Por esto, los efectos de bazedoxifeno en la densidad mamaria en mujeres recién postmenopáusicas podrían ser diferentes de los de las mujeres postmenopáusicas mayores que participaron en este estudio, por lo que se requiere mayor información.

• Patología mamaria

Como se ha demostrado con otros SERMs, en el estudio Fase III que comparó bazedoxifeno a dosis de 20 ó 40 mg/día, raloxifeno 60 mg/día, o placebo, a 3 años, menos mujeres presentaron quistes de mama y/o enfermedad fibroquística mamaria con bazedoxifeno 20 ó 40 mg (0,7% y 0,6%, respectivamente) en comparación con 60 mg de raloxifeno (1,7%) o placebo (1,0%)¹¹. No se registraron diferencias significativas en la incidencia de cáncer de mama entre los grupos de tratamiento, aunque hubo una menor frecuencia en los

Tabla 1. Eventos adversos asociados con diferentes dosis de bazedoxifeno comparado con placebo

Evento adverso	Número de sujetos (%)				
	BZD 10 mg (n = 321)	BZD 20 mg (n = 322)	BZD 40 mg (n = 3.191)	RLX 60 mg (n = 311)	Placebo (n = 310)
Cualquier evento adverso	306 (95,3)	309 (96,0)	301 (94,4)	287 (92,3)	297 (95,8)
Cualquier evento adverso surgido del tratamiento	299 (93,1)	304 (94,4)	292 (91,5)	279 (89,7)	289 (93,2)
Muertes	2 (0,6)	0	3 (0,9)	0	1 (0,3)
Cualquier evento adverso que comporte el abandono	54 (16,8)	55 (17,1)	58 (18,2)	43 (13,8)	48 (15,5)
Cualquier evento adverso serio	29 (9,0)	37 (11,5)	33 (10,3)	29 (9,3)	28 (9,0)
Efectos adversos de interés especial*					
• Infarto de miocardio	0	2 (0,6)	1 (0,3)	0	1 (0,3)
• Hemorragia cerebral	1 (0,3)	0	0	0	0
• Isquemia cerebral	0	0	0	1 (0,3)	0
• Accidente cerebrovascular	0	0	1 (0,3)	0	0
• Trombosis venosa profunda	0	2 (0,6)	0	0	1 (0,3)
• Flebitis (superficial)	1 (0,3)	1 (0,3)	3 (0,9)	0	1 (0,3)
• Embolia pulmonar	0	0	1 (0,3)	0	0
• Trombosis retiniana	0	0	0	1 (0,3)	0
• Sofocaciones	63 (19,6)	67 (20,8)	77 (24,1)	58 (18,6)	44 (14,2)
• Calambres	30 (9,3)	39 (12,1)	38 (11,9)	37 (11,9)	36 (11,6)

Datos tomados de: Miller PD, Chines A, Christiansen C, *et al.* Effects of bazedoxifene on bone mineral density and turnover in postmenopausal women: 2-year results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(4):525-535

grupos de tratamiento con bazedoxifeno que en los grupos de placebo y raloxifeno 60 mg¹¹.

En otro estudio de diseño similar para evaluar la seguridad en endometrio, ovario, y mama de bazedoxifeno¹³, hubo una incidencia significativamente menor de enfermedad fibroquística de la mama con bazedoxifeno en comparación con raloxifeno 60 mg, aunque el número de mujeres y

eventos mamarios fueron demasiado pequeños para extraer conclusiones significativas. En general, la incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la mama en los grupos de tratamiento de bazedoxifeno fue similar a la reportada en el grupo placebo. Hubo menos casos de cáncer de mama con bazedoxifeno en comparación con el placebo o el raloxifeno¹³.

Estos hallazgos sugieren un posible efecto protector de bazedoxifeno en la mama. Sin embargo, no disponemos de datos para calcular con precisión la reducción del riesgo de cáncer de mama atribuible al bazedoxifeno o para estimar el número de mujeres que requieren ser tratadas para prevenir un solo caso de cáncer de mama invasivo.

Efectos en otros tejidos

Bazedoxifeno se ha mostrado ser bien tolerado en la población de mujeres postmenopáusicas sanas con riesgo de fractura relacionada con la osteoporosis. La incidencia de eventos adversos, eventos adversos graves y los abandonos debido a eventos adversos fueron similares entre todos los grupos de tratamiento.

- No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para los eventos cardiovasculares¹⁰.

- En los dos estudios Fase III, bazedoxifeno mostró efectos favorables en el metabolismo de los lípidos en las mujeres postmenopáusicas, con reducción en el colesterol total y LDL-colesterol, aumento en el HDL-colesterol y efectos neutros sobre los triglicéridos^{10,23}. Sin embargo, aún está por determinar si los cambios observados en el perfil lipídico con el tratamiento de bazedoxifeno tienen alguna relevancia clínica.

- No se han mostrado efectos adversos sobre el ovario en ninguno de los dos ensayos clínicos que valoró los efectos de bazedoxifeno 10, 20, ó 40 mg, en el volumen ovárico, número o tamaño de quistes de ovario, o la incidencia de cáncer de ovario durante 24 meses^{12,13}.

- No se han evidenciado otros efectos adversos ginecológicos, incluyendo las neoplasias del cuello uterino, crecimiento de fibromas uterinos, hemorragia uterina y sangrado vaginal¹².

Efectos adversos

Como SERM, se espera que bazedoxifeno tenga efectos adversos "de clase", incluyendo los relacionados al hipoestrogenismo (sofocaciones, cambios de humor, y sequedad vaginal); y por otra parte, efectos agonistas estrogénicos (un mayor riesgo de tromboembolismo y tromboflebitis, náuseas, dispepsia, edema periférico, migraña y artralgia).

- Aunque los datos preclínicos sugirieron que bazedoxifeno pudiera no tener efectos vasomotores en mujeres postmenopáusicas⁸, la incidencia de sofocos y calambres en las piernas en el ensayo Fase III fue significativamente mayor en los grupos bazedoxifeno y raloxifeno comparado con el grupo placebo ($p < 0,05$). Sin embargo, la mayoría de los sofocos fueron de intensidad leve a moderada y no comportó la discontinuación del tratamiento¹¹.

- En el estudio de prevención a 2 años, la incidencia de trombosis venosa profunda fue baja y similar entre los grupos (0% con bazedoxifeno 10

mg y 40 mg y 60 mg de raloxifeno, un 0,6% con bazedoxifeno 20 mg, y 0,3% con placebo)¹⁰. En el estudio de tratamiento de 3 años, la incidencia de todos los eventos tromboembólicos venosos (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda y la trombosis venosa retiniana) fue mayor en los grupos de tratamiento activo (raloxifeno o bazedoxifeno) comparado con el placebo, aunque la incidencia general fue muy baja ($< 1\%$) y no alcanzó significación estadística¹¹. Hallazgos similares se observaron en el estudio de extensión de 2 años.

Ajuste de dosis con la edad

Actualmente no hay datos disponibles sobre el uso de bazedoxifeno en mujeres premenopáusicas. Este grupo puede necesitar protección contra la osteoporosis en situaciones tales como hipogonadismo e insuficiencia ovárica prematura. Bazedoxifeno se ha estudiado en mujeres durante los primeros años de la menopausia. Tampoco hay datos sobre su uso en edad senil. Sin embargo, no se espera que el uso de bazedoxifeno en el grupo de edad avanzada requiera ajuste de dosis ya que, a diferencia de otros fármacos, la vía de metabolización de bazedoxifeno no se ve afectada por la edad²⁴.

Perspectivas futuras

Un nuevo enfoque a la terapia de la menopausia es el complejo estrogénico tejido-selectivo (*tissue selective estrogen complex* TSEC), que asocia un SERM con uno o más estrógenos, esta combinación tiene el objetivo de lograr un balance óptimo de la actividad agonista/antagonista del receptor de estrógenos para el tratamiento de los síntomas menopáusicos y la prevención de la pérdida de masa ósea^{25,26}. El primer TSEC en desarrollo clínico asocia bazedoxifeno con estrógenos conjugados (CEE). En estudios clínicos fase III, bazedoxifeno 20 y 40 mg, cada uno con CEE 0,45 ó 0,625 mg, han demostrado aumentar significativamente la densidad mineral ósea (DMO) y mejorar los síntomas vasomotores y la atrofia vulvovaginal, y al mismo tiempo garantizar la seguridad endometrial en mujeres postmenopáusicas²⁷.

Conclusión

Los datos disponibles de bazedoxifeno reflejan un perfil de seguridad favorable en endometrio, ovario y mama en mujeres sanas recientemente menopáusicas con riesgo de osteoporosis. Es importante resaltar que los datos de seguridad a 5 años son similares en general al de los 3 años, basado en los hallazgos del reciente estudio de extensión a 2 años^{28,29}.

El uso de bazedoxifeno para reducir el riesgo de fractura puede contribuir a la reducción en el riesgo de cáncer de mama, sin riesgo para el útero y los ovarios. La diferencia más significativa entre bazedoxifeno y raloxifeno parece ser el efecto inhibidor del bazedoxifeno sobre el endometrio, lo que permite asociar, incluso, bazedoxifeno con CEE. La combinación de bazedoxifeno con CEE ha demostrado mejorar la DMO y los síntomas vasomotores sin efectos estimulantes sobre el endometrio o la mama. El uso de bazedoxifeno para reem-

plazar al gestágeno como protector del endometrio en la terapia hormonal para la menopausia es una potencial aplicación futura de bazedoxifeno.

Nuevos ensayos clínicos deben aclarar las diferencias entre bazedoxifeno y otros SERMs y la experiencia clínica nos ayudará a definir el valor clínico de bazedoxifeno en el tratamiento de la osteoporosis.

Conflicto de intereses

Dr. R. Sánchez-Borrego refiere pertenecer al Board de Laboratorios Pfizer España para el asesoramiento de Bazedoxifeno.

Dr. F. Lugo no refiere conflicto de intereses alguno. Ninguna persona relacionada laboralmente con la Empresa ha intervenido en la preparación de este artículo.

Bibliografía

- Palacios S. Efficacy and safety of bazedoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2010 Jul; 26(7):1553-63.
- Marín F, Barbancho MC. Clinical pharmacology of selective estrogen receptor modulators (SERMs). In: Cano A, Calaf J, Dueñas JL, eds. *Selective Estrogen Receptor Modulators. A New Brand of Multitarget Drugs*. New York: Springer 2006:49-65.
- Stump AL, Kelley KW, Wensel TM. Bazedoxifene: a third-generation selective estrogen receptor modulator for treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2007;41:833-839.
- Gruber C, Gruber D. Bazedoxifene (Wyeth). *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:1086-93.
- Goldstein SR, Nanavati N. Adverse events that are associated with the selective estrogen receptor modulator levormeloxifene in an aborted phase III osteoporosis treatment study. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:521-527.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22):1652-62.
- Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
- Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, Harris HA, Miller CP, Lyttle CR. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005;146(9):3999-4008.
- Ronkin S, Northington R, Baracat E, Nunes MG, Archer DF, Constantine G, Pickar JH. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397-404.
- Miller PD, Chines AA, Christiansen C, 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;23:525-535.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, 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;23:1923-1934.
- Pinkerton JV, Archer DF, Utian WH, et al. Bazedoxifene effects on the reproductive tract in postmenopausal women at risk for osteoporosis. *Menopause* 2009;16:1102-1108.
- Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, 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;16:1109-1115.
- Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:361-72.
- Durán M, Sánchez-Borrego R. Acción de los SERMs sobre la Glándula Mamaria. *Rev Clin Esp* 2002; 202(Extr.3):24-30.
- Brzozowski AM, Pike AC, Dauter Z, Hubbard RE, Bonn T, Engstrom O, et al. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature* 1997;389:753-758.
- Boudes P, Ronkin S, Komer P, Baracat E, Constantine G. Effects of bazedoxifene (TSE-424), a novel tissue selective estrogen receptor modulator (SERM), on the incidence of breast pain (abstract). *Osteoporos Int* 2003;14:14.
- Kerlikowske K, Shepherd J, Creasman J, et al. Are breast density and bone mineral density independent risk factors for breast cancer? *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:368-374.
- Chow CK, Venzon D, Jones EC, Premkumar A, O'Shaughnessy J, Zujewski J. Effect of tamoxifen on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(9):917-21.
- Lasco A, Gaudio A, Morini E, Morabito N, Nicita-Mauro C, et al. Effect of long-term treatment with raloxifene on mammary density in postmenopausal women. *Menopause* 2006;13(5):787-92.
- 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(6):1193-1196.
- Kelemen LE, Pankratz VS, Sellers TA, Brandt KR, Wang A, et al. Age-specific trends in mammographic density: the Minnesota Breast Cancer Family Study. *Am J Epidemiol* 2008;167(9):1027-36.
- Adachi JD, Chesnut CH, Brown JP, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo- and active-controlled clinical trial. Poster presented at 35th European Symposium on Calcified Tissues, May 24-28, 2008, Barcelona, Spain.
- Ermer J, McKeand W, Sullivan P, Parker V, Orczyk G. Bazedoxifene acetate dose proportionality in healthy, postmenopausal women. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(Abstract P46).
- Kharode Y, Bodine PV, Miller CP, Lyttle CR, Komm BS. The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. *Endocrinology* 2008; 149(12):6084-91.
- Komm BS. A new approach to menopausal therapy: the tissue selective estrogen complex. *Reprod Sci* 2008;15(10):984-92.
- Lobo RA, Pinkerton JV, Gass MLS, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic bone parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025-1038.
- de Villiers TJ, Kendler D, Chines A, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(Suppl 1).
- Palacios S, Menegoci JC, Kelepouris N, Constantine GD, de Villiers TJ. Endometrial and breast safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: findings from a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Menopause* 2009;16:1263.

Palacios Gil-Antuñano S

Ginecólogo - Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer

Eficacia del bazedoxifeno, terapia secuencial de la osteoporosis pre-bifosfonato y perfil del paciente de bazedoxifeno

Correspondencia: Santiago Palacios Gil-Antuñano - Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer - C/Antonio Acuña, 9 - 28009 Madrid
Correo electrónico: ipalacios@institutopalacios.com

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad de género, siendo especialmente prevalente en mujeres postmenopáusicas debido a la disminución brusca de los niveles endógenos de estrógenos. El interés y preocupación por esta patología ha llevado a la obtención de nuevos fármacos cada vez más eficaces y seguros. El Bazedoxifeno (BZA) es un nuevo SERM de tercera generación, lanzado recientemente en el mercado de la Unión Europea para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo elevado de fractura. El BZA, a dosis de 20 mg/día, ha demostrado un efecto significativo de prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres sanas postmenopáusicas con densidad mineral ósea normal o baja. En el estudio pivotal dirigido a mujeres osteoporóticas, BZA ha reducido en un 42% ($p < 0,05$) el riesgo de fractura vertebral a los tres años en comparación a placebo; este efecto se mantiene a lo largo de cinco años. Además, ha mostrado en un análisis *post hoc*, en un grupo de mujeres con alto riesgo de fractura, que disminuye el riesgo de fracturas no osteoporóticas un 44% menos que el raloxifeno 60 mg ($p = 0,05$). Su potencia antifractura y su mayor efecto antiestrogénico a nivel uterino hacen del Bazedoxifeno que esté especialmente indicado en la mujer postmenopáusica reciente con osteoporosis y riesgo de fractura.

Palabras clave: *Bazedoxifeno, Potencia antifractura, SERMs, Osteoporosis, Terapia secuencial.*

Introducción

El interés y preocupación por la osteoporosis ha llevado a adquirir unos mejores conocimientos epidemiológicos de la misma, a lograr avances en las técnicas diagnósticas y a la obtención de nuevos fármacos cada vez más eficaces y seguros.

En cuanto a los fármacos, existen en la actualidad múltiples opciones, entre las que se incluyen los bifosfonatos y los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs; raloxifeno (RLX) y bazedoxifeno (BZA)), los estrógenos, la calcitonina, la parathormona (PTH) y el ranelato de estroncio. Con excepción de los estrógenos, el efecto antifractura de todos estos medicamentos ha sido demostrado en mujeres con diagnóstico densitométrico de osteoporosis¹. Todo ello obliga a una indicación terapéutica individualizada dependiendo del perfil beneficio-riesgo de cada paciente.

Los SERMs representan una clase de fármacos con cada vez más número de compuestos, caracterizándose por actuar como agonistas/antagonistas de los receptores estrogénicos (RE) de manera tejida específica². Este perfil farmacológico puede ofrecer la oportunidad de conseguir efectos estrogénicos favorables, evitando los efectos negativos sobre mama y endometrio de los mismos. Los SERMs han demostrado tener un gran valor en el cáncer de mama. Así mismo han demostrado su eficacia en la prevención y tratamiento de la osteoporosis y la mejoría en el metabolismo lipídico, y existen otros posibles beneficios que se están estudiando, como es el tratamiento de la atrofia vaginal³. Esta versatilidad de los SERMs es debida a la capacidad de cada uno de ellos de producir un cambio conformacional diferente en los receptores estrogénicos α y β , y con ello, en definitiva, estimular o bloquear la actividad de genes de transcripción de los estrógenos².

Los diferentes SERMs ejercen una afinidad y competición diferente por la unión a los receptores estrogénicos y determinan una diferente expresión génica. De ello se confiere que cada SERM tenga efectos diferentes. Las evidencias sugieren que cada SERM debe ser independientemente estudiado y evaluada su respuesta clínica⁴.

Los dos SERMs actualmente más utilizados son el tamoxifeno, que se usa para la prevención y tratamiento del cáncer de mama, y el raloxifeno, indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis postmenopáusica y para la prevención del cáncer de mama en US. Ambos SERMs tienen efectos positivos sobre los lípidos, pero se asocian a un aumento de riesgo de tromboembolismo venoso y sofocos. Además, el tamoxifeno incrementa el riesgo de cáncer de endometrio. Por otra parte ninguno de estos SERMs ha demostrado un efecto preventivo sobre fracturas no vertebrales^{3,4}.

Por lo tanto, a cualquier nuevo SERM hay que pedirle, o que tenga más eficacia, o más seguridad, o ambos, sabiendo que el SERM ideal es aquel que prevenga las fracturas osteoporóticas vertebrales y no vertebrales, que sirva de prevención primaria y secundaria del cáncer de mama y que tenga beneficios añadidos sobre el riesgo cardiovascular. Este

SERM ideal debería no incrementar los riesgos de hiperplasia ni adenocarcinoma de endometrio, de tromboembolismos venosos ni de sofocos⁴. Aunque es muy difícil encontrar ese SERM ideal, los nuevos SERMs son un paso más basados en los criterios de selección preclínicos y los datos de respuesta clínica de eficacia y seguridad.

Hasta ahora el RLX ha sido el único SERM en el mercado aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. En la actualidad contamos también con el bazedoxifeno (BZA), un SERM de nueva generación que ha completado el desarrollo clínico y ha sido aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA) para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo elevado de fractura⁵.

Eficacia del bazedoxifeno

El BZA es un SERM derivado de los índoles, con dos anillos fenilo que les sirve como sitio de unión al receptor. Se une con gran afinidad a ambos tipos de receptores estrogénicos, alfa y beta, pero siendo la unión claramente superior a los receptores estrogénicos alfa⁶.

Los primeros estudios preclínicos mostraron que no estimulaban la proliferación de las células mamarias de la cepa MCF-7 e incluso suprimían, de forma dosis dependiente, la proliferación inducida por el 17.β estradiol⁷. En estudios en animales el tratamiento con BZA disminuía los marcadores de remodelado óseo y prevenía la pérdida de masa ósea⁷. Lo que pareció especialmente interesante es que protegió el aumento de peso uterino producido por los estrógenos en las ratas inmaduras²². La potencia del BZA sobre la inhibición del peso uterino y sobre el estímulo de las células de la glándula mamaria producidos por los estrógenos, es superior al encontrado con otros SERM, como son el raloxifeno y el lasofoxifeno⁸.

Farmacocinética y farmacodinamia

El BZA ha demostrado tener en la mujer sana postmenopáusica una vida media de 28 horas, con una concentración plasmática máxima a las 1-2 horas de tomar la dosis⁹. La mayor ruta de excreción (85%) son las heces. La administración a pacientes con insuficiencia hepática puede elevar la concentración plasmática del fármaco, por lo que su uso no se recomienda en estos casos, así como en la insuficiencia renal severa, ya que, aunque la principal vía de excreción es por las heces, tiene una también una excreción parcial por orina¹⁰.

Bazedoxifeno incrementa las concentraciones de sex hormone-binding globulin SHBG y thyroxine-binding globulin TBG. No tiene metabolismo a través del citocromo P450, por lo que no induce ni inhibe las actividades de las isoenzimas importantes esta enzima¹⁰. Los análisis *in vitro* sugieren que el bazedoxifeno no interactúa con otros fármacos que tienen metabolismo por la vía del citocromo P450 y por tanto no están descritas interacciones farmacológicas relevantes.

No se han observado diferencias farmacocinéticas en relación con la raza.

Tabla 1. Características clínicas de prevención de la osteoporosis a los 2 años

Tipo de estudio	Multicéntrico, doble-ciego, randomizado, comparado con producto activo (raloxifeno) y placebo
Criterios mayores de selección	Mujeres sanas de ≥ 45 años y ≥ 1 año de postmenopausia. Las mujeres entre 1 y 5 años de postmenopausia deberían tener ≥ 1 factor de riesgo de OP
Grupos de tratamiento	BZA 10 mg (n= 292); BZA 20 mg (n= 288), BZA 40 mg (n= 290); RLX 60 mg (n= 280), placebo (n= 284)
Edad media	58 años
Media de la DMO en columna lumbar (T Score)	-1,12 a -1,24

Tabla 2. Características del estudio pivotal a 3 años

Tipo de estudio	Multicéntrico, doble-ciego, randomizado, comparado con producto activo (raloxifeno) y placebo
Criterios mayores de selección	Mujeres en general sanas de edades entre 55-85 años y ≥ 2 años de postmenopausia con OP (DMO en rangos de OP o fractura vertebral confirmada por radiografía)
Grupos de tratamiento	BZA 20 mg (n= 1.886); BZA 40 mg (n= 1.872), RLX 60 mg (n= 1.849); placebo (n= 1.885)
Edad media	66 años
Medida de la DMO en columna lumbar (T Score)	-2,4

La menor dosis eficaz

En los dos estudios clínicos fase 2 se demostró una reducción en los marcadores del remodelado óseo claramente significativo con BZA respecto placebo, y ya solo con dosis de 5 mg de BZA al día, siendo esta reducción dosis dependiente¹¹. Por otra parte, en esta fase clínica se pudo comprobar que la dosis de 20 mg/día de BZA era la menor dosis que proporcionaba un mejor perfil de eficacia con un buen perfil de seguridad endometrial y mamaria¹².

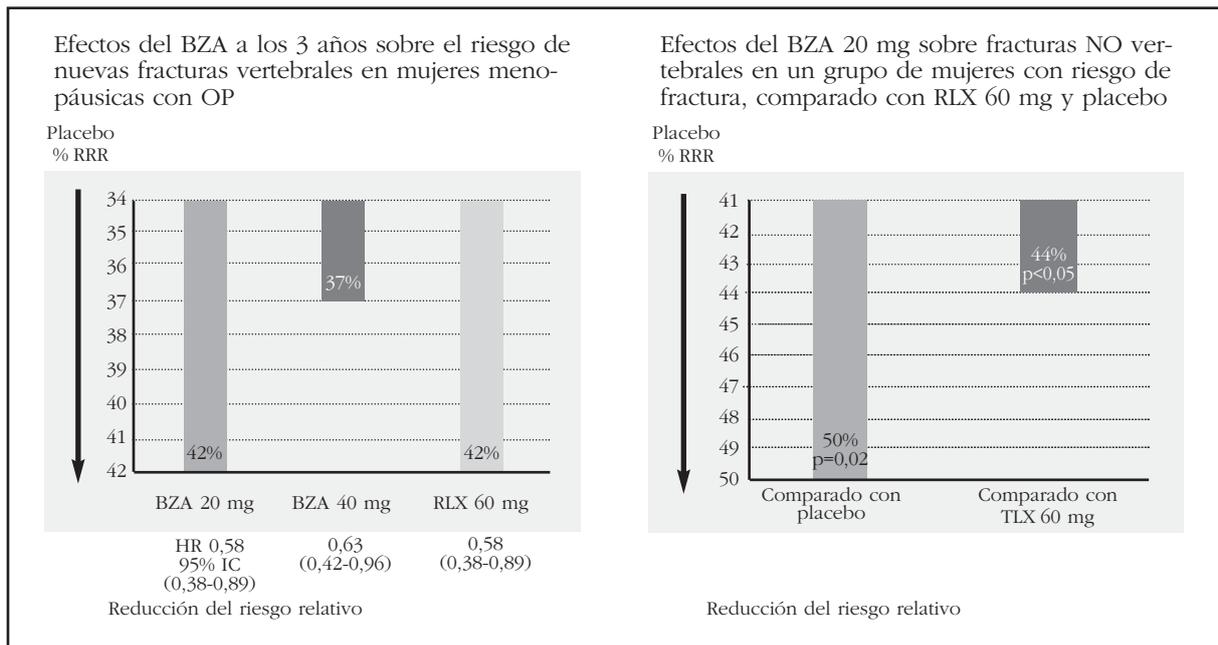
Estudio de prevención

Se ha realizado un estudio clínico fase 3 de prevención osteoporótica de 2 años de duración¹³, incluyendo a 1.583 mujeres sanas postmenopáusicas con

una densidad mineral ósea (DMO) baja o normal, con el triple objetivo de ver la eficacia y seguridad, confirmar la menor dosis eficaz y compararse con el raloxifeno RLX.

En este estudio las mujeres recibieron dosis diarias de BZA de 10, 20, 40 mg; 60 mg de RLX o placebo y todas ellas tomaron 600 mg diarios de calcio elemento durante los dos años de duración del estudio (Tabla 1)¹³. Tanto las tres dosis de BZA como los 60 mg de RLX tuvieron la misma eficacia en prevenir la pérdida de masa ósea medida por DMO en columna lumbar, cadera, cuello femoral y trocánter femoral. Ya a los 6 meses, las tres dosis de BZA demostraron un efecto significativo de prevención de la pérdida de DMO comparado con placebo. Las diferencias en porcentaje

Figura 1. Efectos del BZA a los 3 años sobre fracturas vertebrales y no vertebrales



medio de DMO en columna lumbar con respecto a la basal al mes 24 con los 10, 20 y 40 mg de BZA, en comparación con placebo, fueron de $1,08 \pm 0,28\%$, $1,41 \pm 0,28\%$ y $1,49 \pm 0,28\%$ respectivamente (con significación estadística de $p < 0,001$ para todas ellas).

Otros datos interesantes del estudio fueron que a los tres meses, tanto las mujeres con BZA como con RLX, mostraron una reducción significativa en los niveles de marcadores del remodelado óseo (osteocalcina en suero y telopeptido C), comparados con los obtenidos en el grupo placebo ($p < 0,001$) y este efecto continuó durante todo el estudio. Además, BZA mostró un efecto positivo sobre el perfil lipídico, se encontró una reducción significativa de los niveles de colesterol total ($-3,75\%$) y cLDL ($-3,6\%$) y un aumento significativo del cHDL ($5,10\%$) en comparación con placebo¹³.

Estudio pivotal

El estudio clínico fase 3 pivotal se diseñó para determinar la eficacia y seguridad del BZA en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis (Tabla 2)¹⁴.

En este estudio, las mujeres recibieron tratamiento diario con BZA 20 ó 40 mg/diarios, RLX 60 mg/diarios o placebo, todos con suplementación diaria de más de 1.200 mg de calcio diario y 400-800 UI de vitamina D.

BZA, de forma significativa, aumenta la DMO y reduce los niveles de marcadores de remodelado óseo (osteocalcina y C telopeptido), comparado con placebo ($p < 0,001$). La incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años, que era el objetivo principal del estudio, mostró una disminución claramente significativa con BZA 20 mg (reducción a los 3

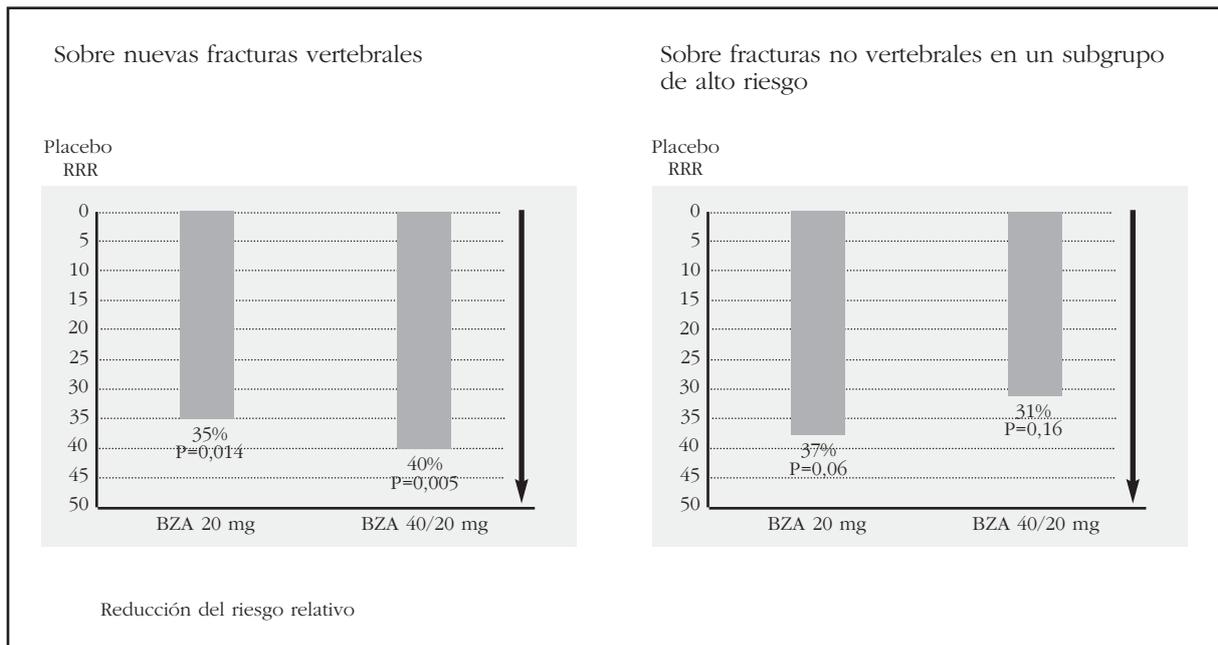
años del 42%), con BZA 40 mg (reducción a los 3 años de un 37%) y RLX 60 mg (reducción a los 3 años de un 42%), en comparación con placebo. Todas estas reducciones con los tratamientos activos, fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con respecto placebo (Figura 1). En termino de % de fracturas, fueron a los tres años de 2,3, 2,5, 2,3 y 4,1% con BZA 20 mg, BZA 40 mg, RLX 60 mg y placebo respectivamente. El efecto del tratamiento fue similar en las mujeres con o sin fractura prevalente.

La incidencia de fracturas no vertebrales fue similar a los tres años, tanto en el grupo con BZA 20 mg (5,7%), BZA 40 mg (5,6%), RLX 60 mg (5,9%) y placebo (6,3%)¹⁴. Sin embargo, en un análisis *post hoc* de un subgrupo de mujeres con alto riesgo de fracturas basado en factores de riesgo conocido ($n = 1.772$), BZA 20 mg mostró una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales de un 50% respecto placebo ($p = 0,02$) y un 44% respecto RLX 60 mg ($p < 0,05$). (Figura 1).

Se ha realizado un reanálisis independiente¹⁵ de los datos de fractura de toda la población, utilizando el FRAX (*Fracture Risk Assessment tool*), para estimar la probabilidad de fractura a los 10 años^{16,17}. Los resultados de este análisis mostraron que BZA disminuye de forma significativa el riesgo de todas las fracturas clínicas y las fracturas vertebrales morfométricas¹⁵. Resultados similares se observaron sobre el efecto del BZA en las fracturas no vertebrales¹⁸. Otra conclusión ha sido que el efecto del BZA aumenta según aumentan las probabilidades de fractura.

El efecto positivo del BZA 20 mg sobre el perfil lipídico fue de una disminución sobre la basal a los 3 años del colesterol total de un $-3,8\%$ ($p < 0,001$) y del cLDL de un $-5,4\%$ ($p < 0,001$), con un

Figura 2. Efectos del BZA a los 5 años comparado con placebo



claro aumento del cHDL de un 5,1% ($p < 0,001$); no existieron cambios en los triglicéridos respecto el grupo placebo¹⁹.

Un total de 4.216 mujeres fueron incluidas en el estudio de extensión de dos años más de duración. El brazo de RLX 60 mg finalizó al 4º año, y a las pacientes que estaban en el brazo de BZA 40 mg al 4º año, se las pasó a BZA 20 mg, constituyendo el brazo BZA 40/20 mg. Los resultados que se han presentado a 5 años son de los grupos BZA 20 mg y BZA 40/20 mg con respecto placebo²⁰. El objetivo principal fue ver las nuevas fracturas vertebrales, y el secundario las fracturas no vertebrales.

A los 5 años la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue significativamente menor en los grupos BZA 20 mg (4,5%) y BZA 40/20 mg (3,9%) que en el grupo placebo (6,8%), correspondiendo a un riesgo relativo de un 35% menos ($p = 0,014$) y un 40% menos $p = 0,005$ respectivamente (Figura 2). No existieron diferencias significativas en la población del estudio en cuanto a las fracturas no vertebrales BZA 20 mg (9,5%), BZA 40/20 mg (7,6%), o placebo (9,0%). En el análisis de las pacientes de alto riesgo (*T score* en cuello de fémur de menos o igual de 3 y/o una o más de una fractura vertebral moderada o dos o más fracturas vertebrales leves; $n = 1.324$), existió una disminución de la incidencia de un 37% ($p = 0,06$) y un 31% ($p = 0,16$) (Figura 2) de fracturas no vertebrales de los grupos BZA 20 mg y BZA 40/20 mg con respecto el grupo placebo.

En conclusión, los valores de reducción de nuevas fracturas y, en un subgrupo de alto riesgo, de las fracturas no vertebrales, se mantienen a lo largo de los dos años de extensión, siendo similares los resultados a los 5 años que a los 3 años²⁰.

Terapia secuencial de la osteoporosis

Un objetivo clínico importante consiste en identificar a las pacientes con riesgo elevado de presentar esta enfermedad. La osteoporosis es previsible y tratable, pero la falta de signos de alerta antes de que aparezca la fractura hace que pocas pacientes sean diagnosticadas en fases tempranas de la enfermedad y tratadas de forma eficaz²¹. La osteoporosis es el factor de riesgo más significativo y con mayor poder predictivo de fracturas por fragilidad (atraumáticas o por traumatismo mínimo)²².

El conocimiento de los factores de riesgo es importante para detectar a las pacientes en las que es más probable que aparezca la enfermedad. Pero la corrección de aquellos factores que sean modificables tiene también notables implicaciones terapéuticas.

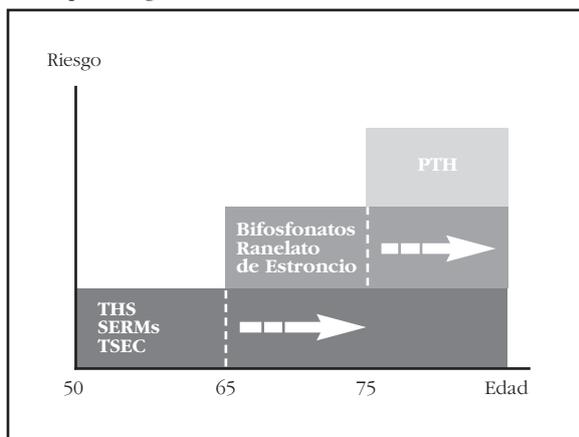
Cuando se determina la densidad mineral ósea y los factores de riesgo de cada mujer, el médico se encuentra en condiciones de contestar a las pacientes sobre el nivel de riesgo de fractura²³. Pero, además, será también su obligación fomentar cambios en el estilo de vida de las pacientes, predecir la utilización de los recursos sanitarios y realizar un mínimo análisis sobre coste/utilidad de las posibles alternativas de intervención en la enfermedad. La necesidad de tratar la osteoporosis se justifica por la reducción del riesgo de fracturas al aumentar la fortaleza ósea con esta intervención. Una revisión sistemática de 76 ensayos clínicos y 24 metaanálisis confirma la eficacia del tratamiento en la prevención de la fractura en comparación con el placebo en mujeres con baja masa ósea u osteoporosis²⁴.

Aunque no existe un acuerdo unánime sobre qué mujeres deben recibir tratamiento farmacoló-

Figura 3. Fases de pérdida ósea en la menopausia

Años	Resorción ósea	Formación ósea
50 - 59	↑↑↑	↑↑
60 - 70	↑	Normal
> 70	↑	↓

Figura 4. Tratamiento secuencial de riesgo de fractura por fragilidad



gico, la mayoría de las sociedades científicas señalan su indicación en aquellas que ya han presentado fractura por fragilidad, ante la presencia de osteoporosis densitométrica, y cuando existe baja masa ósea y factores de riesgo asociados²⁵.

No existen normas fijas o protocolos establecidos en cuanto al fármaco o pauta a utilizar. La decisión del inicio y del tipo de tratamiento debe basarse en la necesidad de reducir el riesgo de fractura, teniendo en cuenta en cada caso específico los siguientes factores, además de la DMO y otros riesgos mayores: función renal, alergia a fármacos, comorbilidades, tratamientos anteriores, contraindicaciones, efectos secundarios de los fármacos y costes. De esta manera podrá establecerse los riesgos y beneficios de un fármaco para cada paciente. Además, se recomienda considerar la importancia de mejorar la adherencia. La osteoporosis, al ser una enfermedad crónica y necesitar del uso durante muchos años de tratamiento, hace necesario el empleo de medidas individualizadas y el uso de tratamientos secuenciales.

El tratamiento secuencial consiste en diseñar una estrategia que mantenga el tiempo suficiente un fármaco para conseguir sus beneficios con el mínimo de riesgos y la máxima adherencia, para, de esta manera, poder posteriormente pasar a otro u otros fármacos que cumplan con los mismos

requisitos. Habrá que tener en cuenta el efecto indeseado del uso prolongado de algunos fármacos, cobertura del riesgo de fractura que deseamos prevenir y datos de los ensayos clínicos que apoyen su uso, como puede ser la eficacia según la edad de la paciente. El tratamiento farmacológico no debe ser estático y ser cambiante a lo largo de la vida de la mujer, para así adaptarse a las necesidades clínicas y metabólicas propias de cada momento.

De forma teórica, los tratamientos podrían partir del uso durante los primeros años de postmenopausia de fármacos dirigidos a la fisiopatología de la pérdida rápida de masa ósea, producida por el incremento de la reabsorción ósea secundario a la disminución de estrógenos (Figuras 3, 4), siendo los fármacos más apropiados la terapia hormonal sustitutiva (THS) en mujeres sintomáticas y los SERMs en mujeres asintomáticas. Otra posibilidad sería THS dos o tres años y SERMs posteriormente, o la combinación de un estrógeno con un SERM (TSEC). Posteriormente, existe un periodo con un aumento de la resorción y disminución de la formación (Figuras 3, 4), coincidiendo con más de 10 años de postmenopausia y con un mayor riesgo de fractura de cadera, donde fármacos como los bifosfonatos o ranelato de estroncio han mostrado claramente su efectividad. Finalmente, y ya en mujeres de más de 70-75 años, existe una importante disminución de la formación (Figuras 3, 4), donde la PTH podría en casos de muy alto riesgo de fractura tener su indicación⁴.

Perfil del paciente de bazedoxifeno

La consecuencia más común de la osteoporosis, y frecuentemente desapercibida, es el aumento de riesgo de fractura, y la más grave, la morbilidad y mortalidad. Por ello, el objetivo del tratamiento en la osteoporosis es prevenir nuevas fracturas y en pacientes con fracturas minimizar los síntomas, mejorar la funcionalidad y optimizar la calidad de vida. El conocimiento de los factores de riesgo mayores para las fracturas y de la pérdida ósea, ayudará al abordaje terapéutico.

Bajo la consideración inicial de que bazedoxifeno está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica con riesgo aumentado de fractura, en principio, podría indicarse en todas aquellas mujeres con esta condición y en las que no exista contraindicación a su uso.

Al evaluar las características específicas y efectos del producto, se podrían perfilar aquellas mujeres en las cuales cabe esperar un beneficio mayor. Bazedoxifeno ha demostrado eficacia en mujeres osteopélicas (edad media 57,6)¹³ y osteoporóticas (edad media 65,9)¹⁴, por lo que su indicación podría situarse en torno a las mujeres con riesgo aumentado de fractura en los primeros años tras la menopausia (natural o quirúrgica). Teniendo en cuenta que el efecto adverso más frecuentemente comunicado es la presencia de sofocos, no parece razonable indicar este tratamiento en su presencia.

Bazedoxifeno ha demostrado eficacia tanto si existía fractura vertebral como en ausencia de ella.

Las mujeres que obtendrán mayor beneficio del tratamiento farmacológico son aquellas que se encuentran en alto riesgo de fractura y en las cuales se ha demostrado, además, reducción de fractura de cualquier localización¹⁴.

En los ensayos clínicos bazedoxifeno no produce más efectos adversos gastrointestinales que el placebo^{13,14}, por lo que otro grupo que podría beneficiarse son las pacientes con mala tolerancia a otros tratamientos (por ejemplo, gastrointestinal a bisfosfonatos), además puede tomarse a cualquier hora del día, con o sin alimentos, lo que ofrece un grado de comodidad en la posología al poder establecer el horario de la toma más adecuado a las preferencias, evitando la obligación de normas establecidas de horarios, ayunas o limitación de actividades.

Otras consideraciones a tener en cuenta son que el BZA tiene un adecuado perfil de seguridad y tolerancia, un perfil lipídico favorable, y un efecto neutro en mama y antiestrogénico en endometrio⁴, por lo que ayuda a un buen cumplimiento. Por ello, en los ensayos clínicos la tasa de abandono ha sido similar al placebo^{13,14}.

Es importante tener en cuenta que no es el tratamiento de elección en pacientes con historia personal de tromboembolismo venoso o con riesgo aumentado de presentar esta patología. Otra indicación viene de la evaluación del coste-efectividad. Uno de los últimos trabajos ha sido evaluar este binomio coste-eficacia del BZA *vs.* placebo en Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido y Suecia²⁶, desde un punto de salud pública, utilizando el índice de FRAX⁶. Las conclusiones han sido que el uso de BZA puede ser rentable desde un punto de vista coste-efectividad, dependiendo, como parece lógico, del mayor riesgo de fractura osteoporótica según el índice de FRAX.

Bibliografía

- Palacios S, Sánchez-Borrego R, Forteza A. The importance of preventive health care in post-menopausal women. *Maturitas* 2005;52(Suppl 1):S53-S60.
- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618-29.
- Palacios S. The future of the new selective estrogen receptor modulators. *Menopause Int* 2007;13:27-34.
- Palacios S. Efficacy and safety of bazedoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1553-63.
- "EPARs for authorised medicinal products for human use-Conbriza" (in various). European Medicines Agency. 26 May 2009. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/conbriza/conbriza.htm>. Retrieved 2009-07-08.
- Miller CP, Collini MD, Tran BD, et al. Design, synthesis, and preclinical characterization of novel, highly selective indole estrogens. *J Med Chem* 2001;44:1654-7.
- Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005;146:3999-4008.
- Peano BJ, Crabtree JS, Komm BS, et al. Effects of various selective estrogen receptor modulators with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology* 2009;150:1897-903.
- Ermer J, McKeand W, Sullivan P, et al. Bazedoxifene acetate dose proportionality in healthy, postmenopausal women [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:46.
- Chandrasekaran A, McKeand WE, Sullivan P, et al. Metabolic disposition of [14C] bazedoxifene in healthy postmenopausal women. *Drug Metab Dispos* 2009;37:1219-25.
- Ronkin S, Clarke L. TSE-424, a novel tissue selective estrogen, reduces biochemical indices of bone metabolism in a dose related fashion [abstract SU437]. *J Bone Miner Res* 2001;16(Suppl 1):S413.
- Ronkin S, Northington R, Baracat E, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397-404.
- Miller PD, Chines AA, Christiansen C, 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.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, 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.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009;44:1049-54.
- Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level 2008 World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, Sheffield, UK. Technical report.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-97.
- McCloskey E, Johansson H, Oden A, et al. 2009 Assessment of the effect of bazedoxifene on non-vertebral fracture risk. *J Bone Miner Res* 24(Suppl 1). Available at: <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail>.
- Christiansen C, Chesnut CH 3rd, 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;22:11:130.
- Chines AA, Zanchetta JR, Genant K, Kendler DL, Río de Loza A, Kung W, et al. Sustained efficacy of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of 5-years, randomized, placebo-controlled study. IOF-ECCEO10-ABS-387. Mars 2010.
- Palacios S. Papel del ginecólogo en la osteoporosis. *Rev Iberoam Menop* 2002;5:21.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. Ten-year probability of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
- Palacios S. El ginecólogo en el tratamiento de la osteoporosis En Santiago Palacios. Editor. En *Guía Práctica de la Osteoporosis en Ginecología*. Barcelona. Editorial Elsevier 2010:183-193.
- MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.
- Borgström F, Ström O, Kleman M, McCloskey E, Johansson H, Odén A, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene incorporating the FRAX(R) algorithm in a European perspective. *Osteoporos Int*. 2010 Jun 8.

