

**Sánchez Borrego R, Lugo Salcedo F**

DIATROS - Clínica de Atención a la Mujer - Barcelona

# Bazedoxifeno. Primer SERM de 3<sup>a</sup> 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 postmenopáusicas<sup>1</sup>, bazedoxifeno ha aparecido en el mercado como fármaco oral diario para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas.

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- $\alpha$ ) y beta (RE- $\beta$ ). Los SERMs poseen propiedades agonistas y antagonistas al mismo tiempo, dependiendo del tipo de tejido<sup>2,3</sup>. 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- $\alpha$  y beta (RE- $\beta$ ), con una afinidad ligeramente mayor para los RE- $\alpha$ . 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 estradiol<sup>4</sup>.

La seguridad endometrial y mamaria es una importante consideración al evaluar la terapia con SERMs<sup>5</sup>; el desarrollo clínico de varios SERMs que han sido investigados para la osteoporosis postmenopáusicas ha sido suspendido, en parte, debido a la preocupación en la seguridad endometrial.

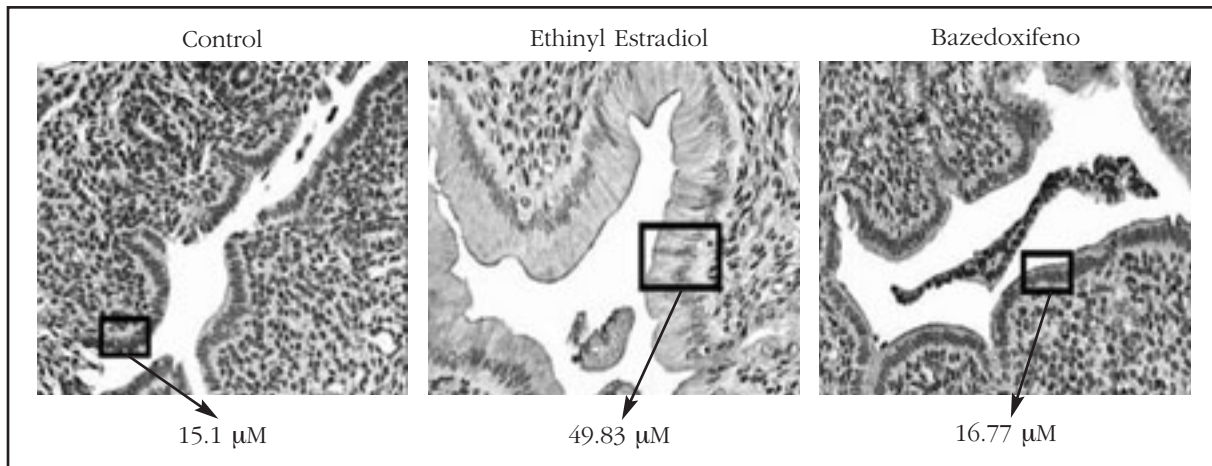
## Efecto en el endometrio

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 endometrio<sup>6</sup>, otros, como el raloxifeno, no parecen tener efectos agonistas en endometrio<sup>7</sup>.

### • 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 peso<sup>8</sup>. 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<sup>4,8</sup>.

#### • 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 placebo<sup>9</sup>. 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)<sup>4</sup>. 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 endometrio<sup>9</sup>. 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<sup>10,11</sup>.

• En un estudio a 2 años<sup>10</sup> 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<sup>10,12</sup>. 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%)<sup>10,12</sup>.

• En el ensayo de referencia a 3 años<sup>11</sup>, 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 mamaria<sup>13</sup>. 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 placebo<sup>11</sup>. 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, respectivamente<sup>11</sup>. 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 raloxifeno<sup>7</sup>, 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 estradiol<sup>15</sup>. Tamoxifeno y raloxifeno bloquean los efectos de los estrógenos endógenos en la mama<sup>16</sup> y reducen el riesgo de cáncer mamario<sup>7</sup>.

#### • 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- $\beta$ -estradiol, inhibe la proliferación<sup>8</sup>. 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<sup>4,8,14</sup>.

#### • 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 placebo<sup>17</sup>. 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 ( $p= 0,034$ )<sup>17</sup>.

#### • Densidad mamográfica

El incremento de la densidad mamográfica es uno de los mayores factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama<sup>18</sup>, 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<sup>19,20</sup>.

La valoración retrospectiva de los mamogramas de un subconjunto de mujeres que participaron en el ensayo de referencia para el tratamiento de la osteoporosis<sup>11</sup> 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 placebo<sup>21</sup>.

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 edad<sup>22</sup>. 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%)<sup>11</sup>. 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 mg<sup>11</sup>.

En otro estudio de diseño similar para evaluar la seguridad en endometrio, ovario, y mama de bazedoxifeno<sup>13</sup>, 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 raloxifeno<sup>13</sup>.

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 cardiovasculares<sup>10</sup>.

- 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<sup>10,23</sup>. 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<sup>12,13</sup>.

- No se han evidenciado otros efectos adversos ginecológicos, incluyendo las neoplasias del cuello uterino, crecimiento de fibromas uterinos, hemorragia uterina y sangrado vaginal<sup>12</sup>.

### 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 postmenopáusicas<sup>8</sup>, 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 tratamiento<sup>11</sup>.

- 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)<sup>10</sup>. 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 estadística<sup>11</sup>. 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 edad<sup>24</sup>.

### 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<sup>25,26</sup>. 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 postmenopáusicas<sup>27</sup>.

### 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<sup>28,29</sup>.

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.