

**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 osteoporosis<sup>1</sup>. 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 específica<sup>2</sup>. 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 vaginal<sup>3</sup>. 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  $\alpha$  y  $\beta$ , y con ello, en definitiva, estimular o bloquear la actividad de genes de transcripción de los estrógenos<sup>2</sup>.

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 clínica<sup>4</sup>.

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<sup>3,4</sup>.

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 sofocos<sup>4</sup>. 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 fractura<sup>5</sup>.

## 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 alfa<sup>6</sup>.

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 estradiol<sup>7</sup>. En estudios en animales el tratamiento con BZA disminuía los marcadores de remodelado óseo y prevenía la pérdida de masa ósea<sup>7</sup>. Lo que pareció especialmente interesante es que protegió el aumento de peso uterino producido por los estrógenos en las ratas inmaduras<sup>22</sup>. 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 lasofoxifeno<sup>8</sup>.

## 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 dosis<sup>9</sup>. 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 orina<sup>10</sup>.

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 enzima<sup>10</sup>. 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

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

Tabla 2. Características del estudio pivotal a 3 años

<b>Tipo de estudio</b>	Multicéntrico, doble-ciego, randomizado, comparado con producto activo (raloxifeno) y placebo
<b>Criterios mayores de selección</b>	Mujeres en general sanas de edades entre 55-85 años y $\geq 2$ años de postmenopausia con OP (DMO en rangos de OP o fractura vertebral confirmada por radiografía)
<b>Grupos de tratamiento</b>	BZA 20 mg (n= 1.886); BZA 40 mg (n= 1.872), RLX 60 mg (n= 1.849); placebo (n= 1.885)
<b>Edad media</b>	66 años
<b>Medida de la DMO en columna lumbar (T Score)</b>	-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 dependiente<sup>11</sup>. 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 mamaria<sup>12</sup>.

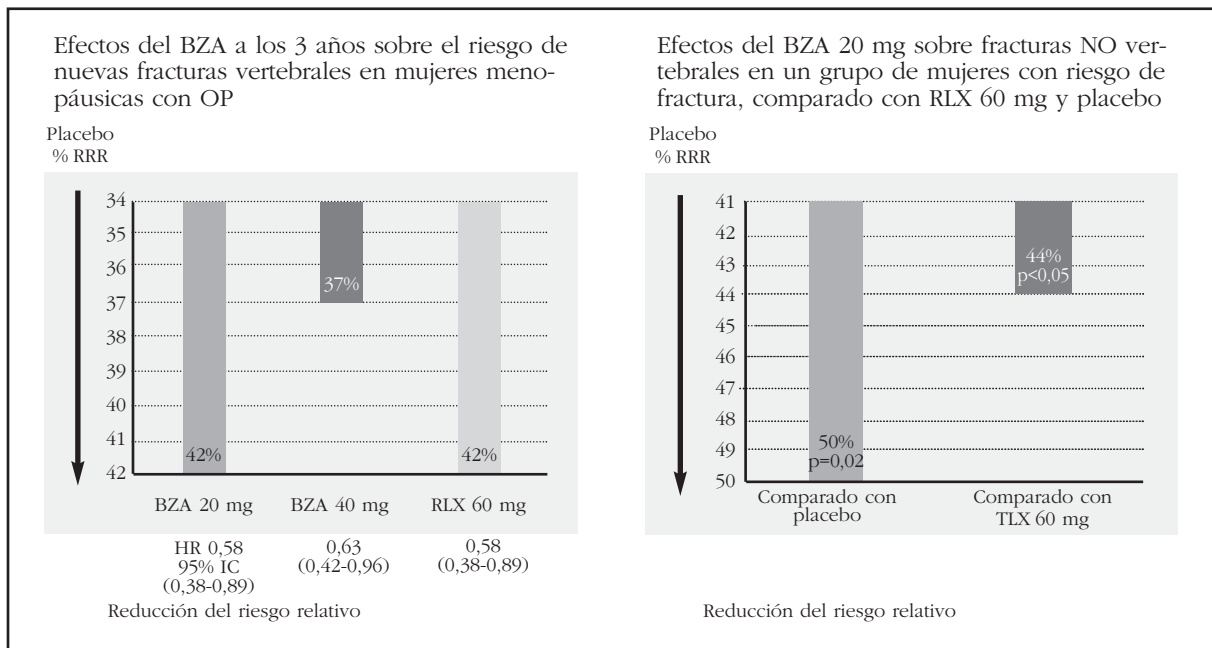
### Estudio de prevención

Se ha realizado un estudio clínico fase 3 de prevención osteoporótica de 2 años de duración<sup>13</sup>, 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)<sup>13</sup>. 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 placebo<sup>13</sup>.

### 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)<sup>14</sup>.

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

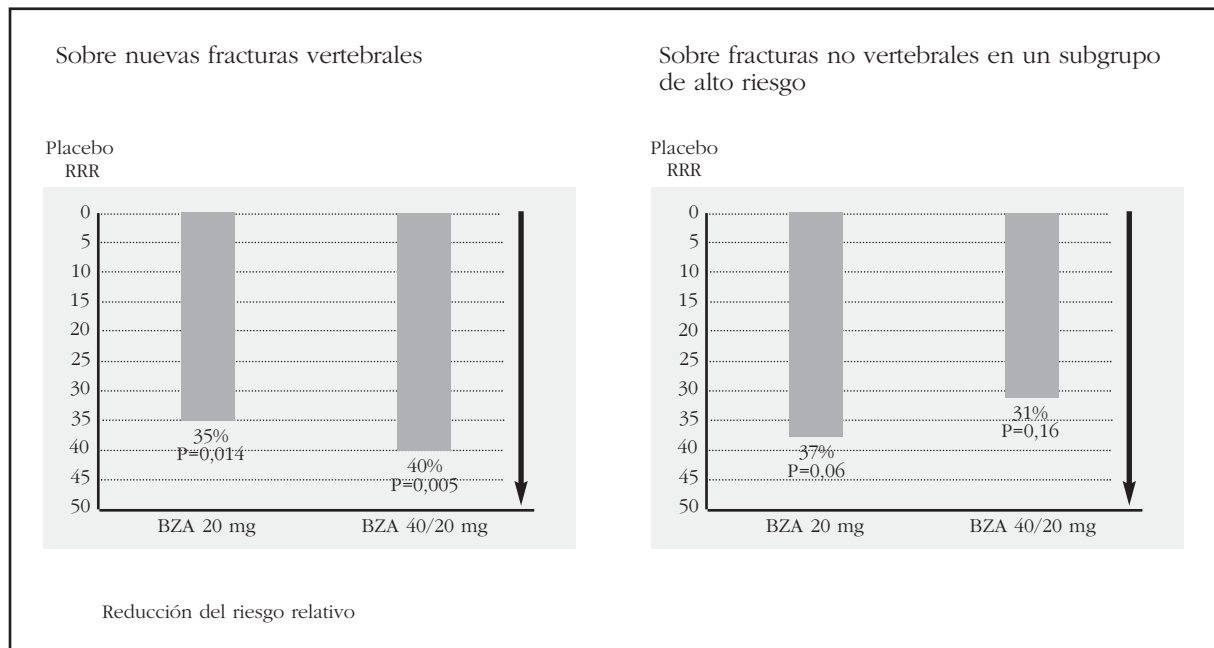
años del 42%), con BZA 40 mg (reducción a los 3 años de un 37%) y RLX 60 mg (reducción a los 3 años de un 42%), en comparación con placebo. Todas estas reducciones con los tratamientos activos, fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) con respecto placebo (Figura 1). En termino de % de fracturas, 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%)<sup>14</sup>. 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 independiente<sup>15</sup> 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<sup>16,17</sup>. Los resultados de este análisis mostraron que BZA disminuye de forma significativa el riesgo de todas las fracturas clínicas y las fracturas vertebrales morfométricas<sup>15</sup>. Resultados similares se observaron sobre el efecto del BZA en las fracturas no vertebrales<sup>18</sup>. 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 placebo<sup>19</sup>.

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 placebo<sup>20</sup>. 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 años<sup>20</sup>.

### 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 eficaz<sup>21</sup>. La osteoporosis es el factor de riesgo más significativo y con mayor poder predictivo de fracturas por fragilidad (atraumáticas o por traumatismo mínimo)<sup>22</sup>.

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.

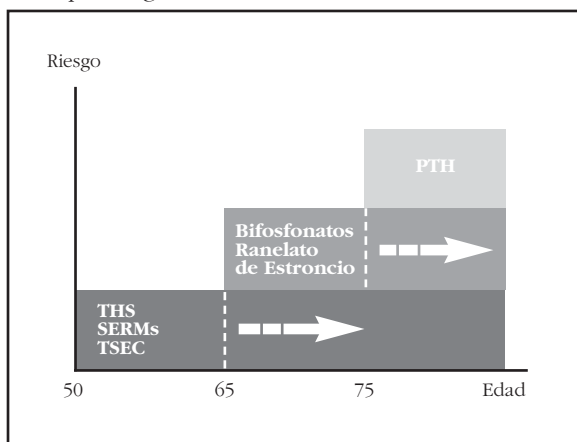
Cuando se determina la densidad mineral ósea y los factores de riesgo de cada mujer, el médico se encuentra en condiciones de contestar a las pacientes sobre el nivel de riesgo de fractura<sup>23</sup>. Pero, además, será también su obligación fomentar cambios en el estilo de vida de las pacientes, predecir 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 osteoporosis<sup>24</sup>.

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

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 asociados<sup>25</sup>.

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 indicación<sup>4</sup>.

### 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)<sup>13</sup> y osteoporóticas (edad media 65,9)<sup>14</sup>, 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 localización<sup>14</sup>.

En los ensayos clínicos bazedoxifeno no produce más efectos adversos gastrointestinales que el placebo<sup>13,14</sup>, 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 endometrio<sup>4</sup>, por lo que ayuda a un buen cumplimiento. Por ello, en los ensayos clínicos la tasa de abandono ha sido similar al placebo<sup>13,14</sup>.

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 Suecia<sup>26</sup>, desde un punto de salud pública, utilizando el índice de FRAX<sup>6</sup>. 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.