

Gómez de Tejada Romero MJ, Corral-Gudino L²

1 Departamento de Medicina - Universidad de Sevilla - Sevilla

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

Bazedoxifeno y osteoporosis: revisión sistemática

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

Resumen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Introducción

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

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

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

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

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

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

Material y método

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

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

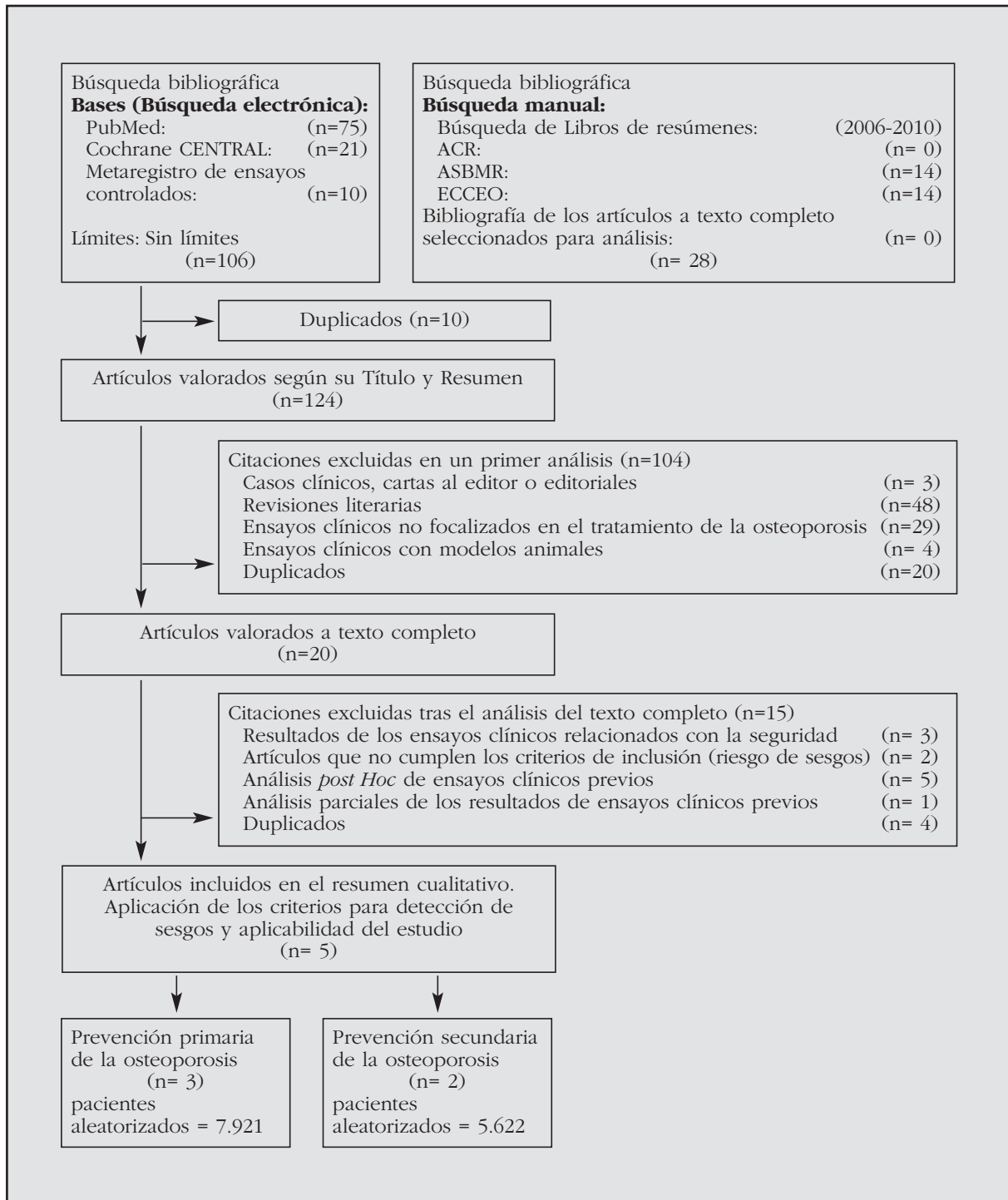
Criterios de selección

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

Fuentes de información

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

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



Selección de los estudios

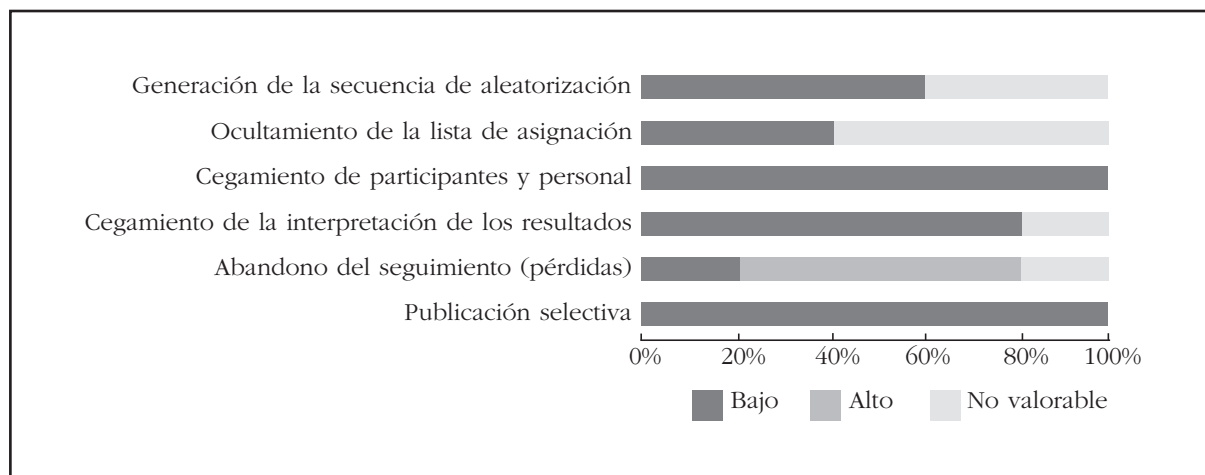
Dos revisores (M.J.G.T.R. y L.C.G.) examinaron cada título y resumen generado en la búsqueda, e identificaron los artículos potencialmente elegibles que fueron obtenidos a texto completo.

Estrategia para la evaluación de la calidad

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

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

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



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

Recogida y análisis de los datos

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

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

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

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

Resultados

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

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

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

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

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

Fracturas

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

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

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

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

Densidad mineral ósea

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

Marcadores de remodelado óseo

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

Perfil lipídico

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

Efectos adversos

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

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en los estudios

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Figura 3. Meta-análisis sobre fracturas vertebrales radiológicas

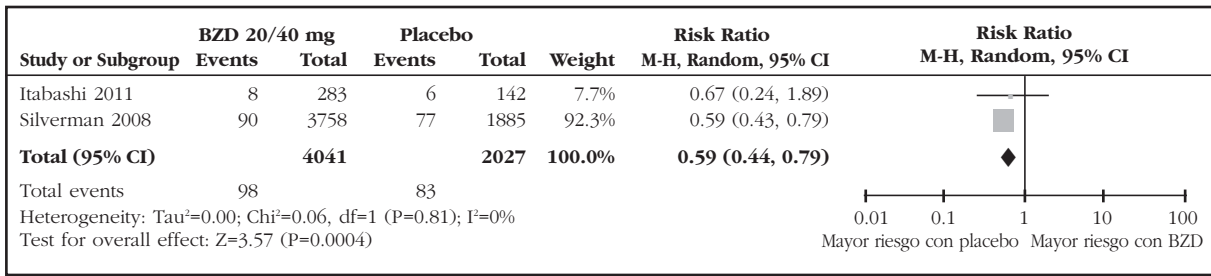


Figura 4. Meta-análisis sobre fracturas no vertebrales

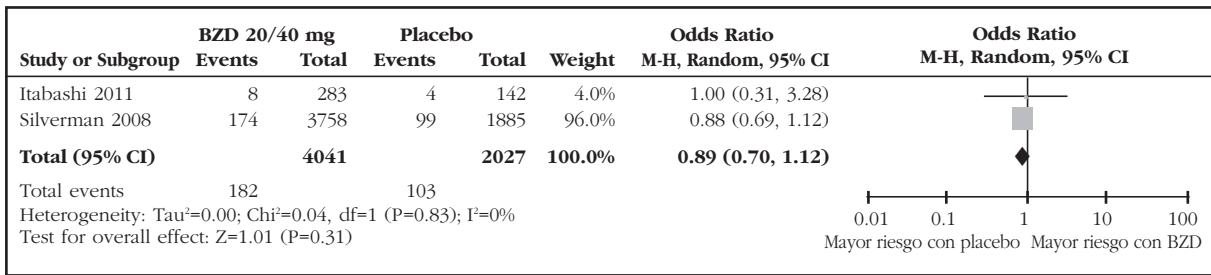


Figura 5. Meta-análisis sobre trombosis venosa profunda

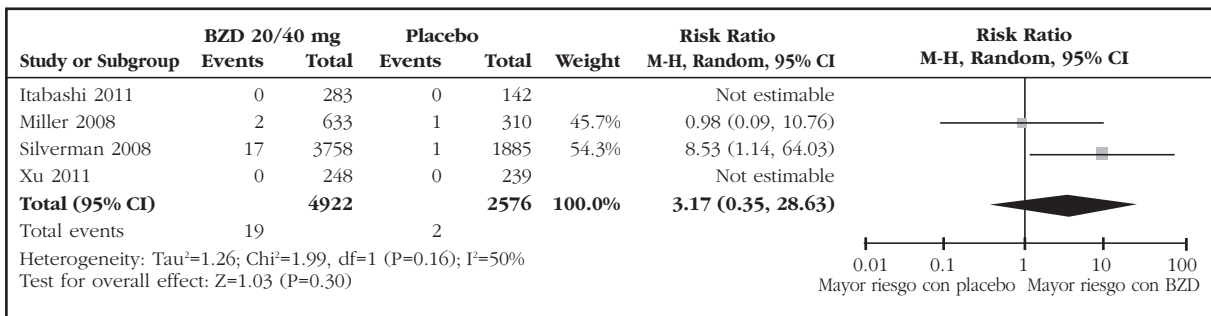


Figura 6. Meta-análisis sobre vasodilatación/rubor

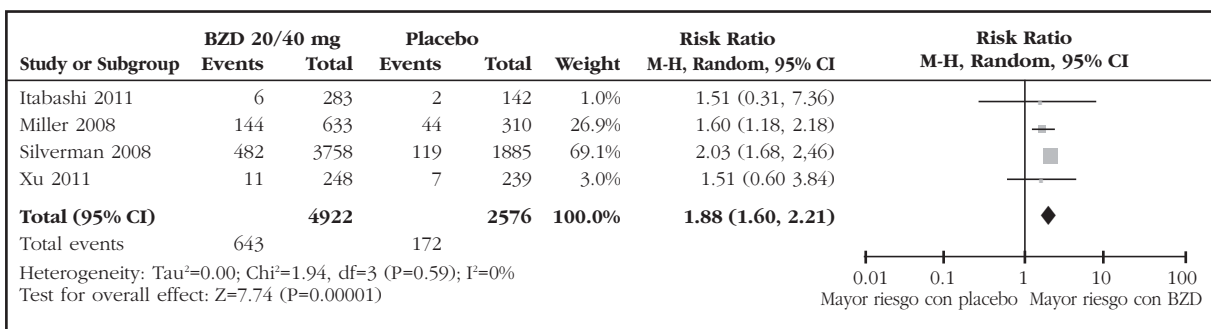
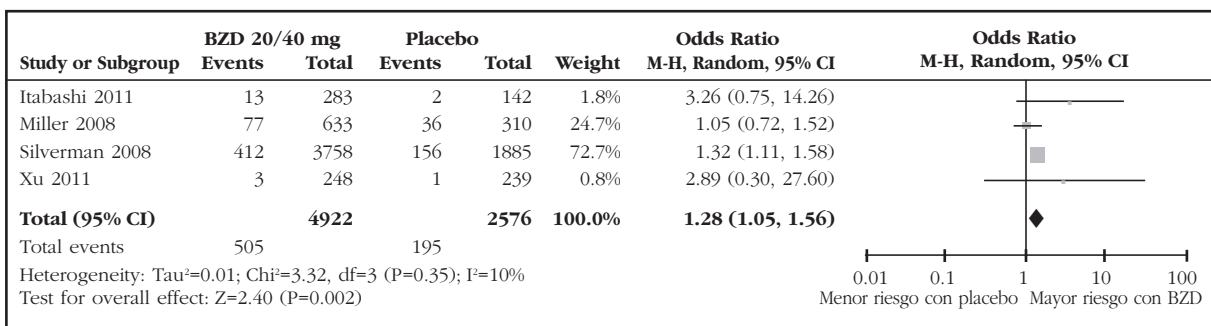


Figura 7. Meta-análisis sobre calambres musculares



Discusión

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Implicaciones para la práctica

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

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

Implicaciones para la investigación

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

Bibliografía

- Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
- Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-6.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. *Calcif Tissue Int* 2002;82:334-40.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:524-8.
- Nelson HD, Fu R, Griffin JC, Nygren P, Smith ME, Humphrey L. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med* 2009;151:703-15.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-17.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125-37.
- Silverman SL, Christiansen S, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de-Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-34.
- Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD, LaCroix AZ, Vukicevic S, Reid DM, et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010;362:686-96.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). Higgins JPT and Green S. www.cochrane-handbook.org. 2011. Ref Type: Electronic Citation.
- Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998;317:1309-12.
- Itabashi A, Yoh K, Chines AA, Miki T, Takada M, Sato H, et al. Effects of bazedoxifene on bone mineral density, bone turnover, and safety in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:519-29.
- Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki EM, et al. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008;23:525-35.
- Xu L, Tsai KS, Kim GS, Wu Y, Vincendon P, Chines AA, et al. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal Asian women. *Osteoporos Int* 2011;22:559-65.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045-52.
- Christiansen C, Chesnut CH, Adachi JD, Brown JP, Fernandes CE, Kung AW, et al. Safety of bazedoxifene in a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase 3 study of postmenopausal women with osteoporosis. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:130.
- Pinkerton JV, Archer DF, Utian WH, Menegoci JC, Levine AB, Chines AA, et al. Bazedoxifene effects on the reproductive tract in postmenopausal women at risk for osteoporosis. *Menopause* 2009;16:1102-8.
- Archer DF, Pinkerton JV, Utian WH, Menegoci JC, de-Villiers TJ, Yuen CK, et al. Bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator: effects on the endometrium, ovaries, and breast from a randomized controlled trial in osteoporotic postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1109-15.
- Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018-24.
- Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, Dorin MH, Ronkin, Pickar JH, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025-38.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009;44:1049-54.
- Bruyere O, Detilleux J, Chines A, Reginster JY. Relationships between changes in bone mineral density or bone turnover markers and vertebral fractures incidence in patients treated with bazedoxifene. *Osteoporos Int* 2011;23 Suppl 1. Ref Type: Abstract.
- Levine AB, Ciesielska M, Chines A. Efficacy and Safety of Bazedoxifene in Postmenopausal African American Women. *J Bone Miner Res* 2010;25 Suppl 1. Ref Type: Abstract.
- De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, Lips P, Sawicki AZ, Levine AB, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567-76.
- Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, Kung AW, Teglbaerg CS, Felsenberg D, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2011; Jul 21 [Epub ahead of print].
- Civitelli R, Armamento-Villareal R, Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice. *Osteoporos Int* 2009;20:843-51.

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