



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA (Q·T)  
Facultat de Medicina i Odontologia

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA  
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ACCIÓN DEL BAZEDOXIFENO SOBRE EL  
METABOLISMO ÓSEO Y LOS FACTORES DE  
RIESGO CARDIOVASCULAR



VNIVERSITAT  
ID VALÈNCIA

M<sup>a</sup> Amparo Carrasco Catena  
2020

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR:  
M<sup>a</sup> Amparo Carrasco Catena

DIRIGIDA POR:  
Dr. Antonio Cano Sánchez  
Dr. Javier Monleón Sancho

Valencia, 2020

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA Y  
GINECOLOGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

TESIS DOCTORAL



# **ACCIÓN DEL BAZEDOXIFENO SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

TESIS DOCTORAL presentada por:  
M<sup>a</sup> Amparo Carrasco Catena, Licenciada en Medicina

Directores de tesis:  
Dr. Antonio Cano Sánchez  
Dr. Javier Monleón Sancho

**Valencia, 2020**



**D. Antonio Cano Sánchez**, Jefe de Servicio de Obstetricia del Hospital Clínico de Valencia y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Facultad Medicina de la Universidad de Valencia,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado: **"Acción del bazedoxifeno sobre el metabolismo óseo y los factores de riesgo cardiovascular"** ha sido realizado íntegramente por Dña. M<sup>a</sup> Amparo Carrasco Catena bajo mi dirección. Dicha memoria está concluida y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como **TESIS DOCTORAL** ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia,

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'AC' or similar initials, written in a cursive style.

Fdo. D. Antonio Cano Sánchez

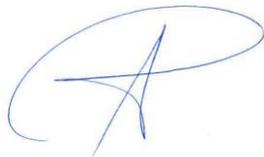


**D. Javier Monleón Sancho**, Profesor adjunto Obstetricia y Ginecología de la Facultad Medicina de la Universidad de Valencia; Adjunto Especialista de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado: "**Acción del bazedoxifeno sobre el metabolismo óseo y los factores de riesgo cardiovascular**" ha sido realizado íntegramente por Dña. M<sup>a</sup> Amparo Carrasco Catena bajo mi dirección. Dicha memoria está concluida y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y defensa como **TESIS DOCTORAL** ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valencia,



Fdo. D. Javier Monleón Sancho



*"Los que sueñan de día son conscientes de muchas cosas que escapan a los  
que sueñan solo de noche"*

*Edgar Allan Poe*



*Para tí Gaspar,  
Donde estés nunca dejes de hacer música*



# AGRADECIMIENTOS

Nunca pensé que la parte más difícil para mí de este proyecto sería ésta. Es complicado plasmar en pocas o en muchas palabras todo lo que me gustaría decir, pero voy a intentarlo. Alguien me ha dicho que esta parte me pertenece solo a mí, es MI parte, y por lo tanto, soñaré despierta.

Estoy escribiendo estas líneas recluida en casa la mayor parte del tiempo debido al devastador huracán que está siendo el coronavirus. Son momentos difíciles, de incertidumbre, de nervios y de desconocimiento para todos que quedarán grabados en nuestra memoria para siempre.

Hace años una persona muy especial que ya no está entre nosotros, me dijo que la vida se entiende mejor si pongo música en cada uno de sus momentos. Cuando pienso en cada uno de vosotros me viene a la cabeza una canción, melodía o frase, y así os lo quiero transmitir. Ya lo decía mi abuela: "es de bien nacidos, ser agradecidos".

En primer lugar, agradecer su esfuerzo, dedicación y apoyo a mis dos directores. Al Dr. Antonio Cano, por confiar en mí para llevar a cabo este proyecto durante estos años, que, a pesar de los muchos altibajos, hemos podido sacar adelante. Gracias por tu ayuda, paciencia y orientación. Al Dr. Javier Monleón, por unirse a este proyecto sin apenas conocerme, por darme una oportunidad, por enseñarme a soñar y a creer en mí cuando ni yo misma podía. Gracias por tus horas y tu apoyo diario. El siguiente proyecto será demostrar que comer antes de las 10 de la mañana ayuda a mantenerse en el peso ideal... *"Lo que importa verdaderamente en la vida no son los objetivos que nos marcamos, sino los caminos que seguimos para lograrlo"* (Peter Bamm).

A Ester y María por formar parte de mi vida, por transmitirme el valor para luchar por todo, por muy complicado que sea el momento, por conocer la palabra exacta que necesito escuchar, por sus risas, por sus llantos y sin duda, por el apoyo incondicional que me muestran a diario. Gracias porque las dos hacéis mi carcajada más sonora, mi sonrisa más brillante y, en definitiva, mi vida mejor... *"Qué bonito es saber que siempre estás ahí, quiero que sepas que voy a cuidar de ti, qué bonito es querer y poder confiar, afortunado yo por tener tu amistad"* (Manuel Carrasco).

*"Porque la vida no trata de los problemas que tiene sino de las soluciones que encuentras"*. Hace 2 años el destino o la casualidad hizo que encontrase a dos personas en mi camino. Dos personas increíbles que cada día me enseñan a superarme y a ser mejor, no solo profesionalmente, sino también personalmente. Es complicado en pocas palabras agradecerles todo lo que han hecho, hacen y sé que harán por mí mientras dure mi camino junto a ellos. Aunque nunca llegaré a estar a la altura de los dos, me esforzaré cada día por intentarlo. Gracias Domingo y gracias Javier por todo, por nuestras mañanas.

A Julia Desco por cogerme de la mano en los buenos y en los malos momentos ayudándome a recorrer el camino juntas. A mi equipo de guardia, Luis y Ramiro, por hacer las cosas fáciles en los momentos más difíciles. A mis tres caris especiales, Isa, Paula y María, por darme momentos de risa inolvidables y a Pepe y a Roge por su inmensa

disponibilidad... *"Un hermano puede no ser un amigo, pero un amigo será siempre un hermano"* (Benjamin Franklin).

A toda mi gran familia que, tanto en los buenos como en los malos momentos, han estado ahí ayudándome y guiándome para no perder el rumbo. Gracias papá, gracias mamá y gracias Vicente... *"No hay que ir para atrás ni para darse impulso"* (Lao Tsé).

A Manu, porque mis largas horas delante del ordenador, también han sido sus largas horas de paciencia y apoyo incondicional al otro lado de la mesa... *"Un día llegará alguien que baile contigo aunque no le guste bailar y lo hará porque es contigo y nada más"*.

Nacer en tiempos de coronavirus no es fácil, pero un pequeñín y su madre lo han conseguido: Sergio y Marta. Amiga, aunque han sido momentos difíciles nunca has perdido la confianza en mí. Gracias por seguir a mi lado. Al igual que a ella, quiero darles las gracias a todas las personas que han permitido que forme parte de uno de los momentos más bonitos de sus vidas: el nacimiento de sus hijos. Aunque no os lo creáis mi mayor recompensa es estar con vosotros... *"Gratitud es cuando los recuerdos se guardan en el corazón y no en la mente"* (Lionel Hampton).

A Palmira, porque nuestros caminos se encontraron en un viaje que jamás olvidaré. No cambies nunca, esas ganas de vivir siempre suman, nunca restan... *"It's my life. It's now or never. I ain't gonna live forever. I just want to live while I'm alive"* (Bon Jovi).

A Pepa Verdeguer y Pilar Ferrer, porque siempre serán mi madre y mi tía de viajes... *"Solo hay dos formas de vivir la vida: una es pensando que nada es un milagro y la otra es creer que todo lo es"* (Albert Einstein).

A Mónica, siempre estarás en mi corazón... *"Recordar es el mejor modo de olvidar"* (Sigmund Freud).

A Julio, por demostrar que siempre, siempre se puede salir adelante. *"Nadie puede silbar una sinfonía. Se necesita una orquesta completa"* (H.E. Luccokc). Gaspar fue capaz de silbar él solo una sinfonía, pero tú siempre fuiste su director, no lo dudes.

A todos los compañeros del Hospital Peset. He crecido con vosotros y siempre seréis mi familia. Allá donde vaya, seré pesetera de corazón. Gracias a Ana de Gonzalo y a Patri Cañete por tener siempre mi proyecto en su mente y hacer todo fácil. Agradecimiento especial a Marta Ferrer, por sus llamadas de "tú puedes, ya lo tienes y lo conseguirás" ningún calcio ha unido tanto como el nuestro... *"Individualmente, somos una gota. Juntos, somos un océano"* (Ryunosuke Satoro).

Del Hospital Quirón quiero agradecerle a Pedro su ayuda con las pacientes, porque sé que han estado muy bien cuidadas y a su vez, ellas encantadas con él. A Roberto por toda la información y ayuda desinteresada que me ha facilitado en todo momento... *"Si te dan, agradece. La vida es así de simple"*.

Por último, me gustaría agradecer a TODAS las pacientes que han participado en este estudio, porque sin ellas jamás hubiese sido posible. En

especial, a la primera de ellas, por su infinita paciencia en el teléfono y ordenador... *"Si es bueno vivir, todavía es mejor soñar, y lo mejor de todo, despertar"* (Antonio Machado).



# ÍNDICE

---

1. ABREVIATURAS .....	21
2. ÍNDICE DE FIGURAS .....	27
3. ÍNDICE DE TABLAS .....	33
4. INTRODUCCIÓN .....	39
4.1. MENOPAUSIA.....	39
4.1.1. CONCEPTO .....	39
4.1.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	40
4.2. FISIOPATOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL.....	43
4.2.1. CAMBIOS HORMONALES .....	45
4.2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	46
4.3. OBESIDAD, ESTADO PROINFLAMATORIO Y MENOPAUSIA .....	47
4.4. OSTEOPOROSIS .....	50
4.4.1. CONCEPTO .....	50
4.4.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	51
4.4.3. CLASIFICACIÓN .....	53
4.4.4. FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS .....	55
4.4.5. FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURAS ÓSEAS ..	58
4.4.6. ESCALAS DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS.....	60
4.4.7. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA .....	65
4.4.8. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS .....	71
4.5. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.....	87
4.5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS .....	87
4.5.2. PAPEL DE LOS ESTRÓGENOS .....	89
4.5.3. PERFIL LIPÍDICO .....	91
4.5.4. FACTORES DE RIESGO.....	92
4.5.5. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR.....	93
4.5.6. RELACIÓN ENTRE ECV Y METABOLISMO ÓSEO.....	95

4.6.	MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS .....	97
4.6.1.	INTRODUCCIÓN .....	97
4.6.2.	CLASIFICACIÓN .....	98
4.6.3.	MECANISMO DE ACCIÓN .....	99
4.6.4.	BAZEDOXIFENO .....	101
5.	HIPÓTESIS .....	107
6.	OBJETIVOS .....	111
6.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	111
6.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	111
7.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	115
7.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	115
7.1.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	115
7.1.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	115
7.1.3.	PROTOCOLO DE ESTUDIO .....	116
7.2.	POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	118
7.3.	RECOGIDA DE DATOS.....	119
7.3.1.	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA .....	119
7.3.2.	PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	120
7.3.3.	DXA.....	127
7.3.4.	RM 3 Tesla .....	127
7.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	128
8.	RESULTADOS.....	133
8.1.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	133
8.2.	EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	137
8.2.1.	GLUCOSA .....	137
8.2.2.	COLESTEROL, LDL, VLDL Y TRIGLICÉRIDOS .....	139
8.2.3.	HDL.....	140
8.2.4.	CALCIO .....	141
8.2.5.	FÓSFORO .....	144

8.2.6.	APOLIPOPROTEÍNA A1 .....	144
8.2.7.	APOLIPOPROTEÍNA B .....	145
8.2.8.	PCR ULTRASENSIBLE .....	146
8.2.9.	25 OH VITAMINA D TOTAL .....	146
8.2.10.	BETA CROSSLAPS .....	146
8.2.11.	P1NP TOTAL .....	147
8.2.12.	PARATHORMONA INTACTA .....	148
8.2.13.	INTERLEUQUINA 6 .....	151
8.3.	CAMBIOS EN LA MASA ÓSEA .....	153
8.3.1.	T-SCORE COLUMNA LUMBAR .....	154
8.3.2.	T-SCORE CADERA .....	155
8.3.3.	DMO COLUMNA LUMBAR .....	156
8.3.4.	DMO CADERA .....	159
8.4.	CAMBIOS EN LA MICROARQUITECTURA TRABECULAR.....	161
8.4.1.	RATIO VOLUMEN HUESO/VOLUMEN TOTAL.....	162
8.4.2.	ÍNDICE TRABECULAR.....	163
8.4.3.	DIMENSIÓN FRACTAL 2D .....	164
8.4.4.	DIMENSIÓN FRACTAL 3D .....	165
8.4.5.	GROSOR MEDIO TRABECULAR .....	166
8.4.6.	SEPARACIÓN MEDIA TRABECULAR, MÓDULOS DE YOUNG X-Y .....	167
8.4.7.	MÓDULO DE YOUNG Z .....	168
9.	DISCUSIÓN .....	173
9.1.	ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	174
9.2.	PARÁMETROS ANALÍTICOS .....	175
9.2.1.	PERFIL LIPÍDICO .....	175
9.2.2.	GLUCOSA .....	177
9.2.3.	MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO:.....	178
	B-CTX, P1NP TOTAL, FÓSFORO, CALCIO, PTH, 25 OH VITAMINA D TOTAL ...	178
9.2.4.	OTROS MARCADORES: IL-6 Y PCR ULTRASENSIBLE .....	180

9.3.	MASA ÓSEA.....	180
9.4.	MICROARQUITECTURA TRABECULAR ÓSEA.....	182
9.4.1.	BASAL .....	183
9.4.2.	TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO.....	184
9.4.3.	FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	189
10.	CONCLUSIONES .....	193
11.	BIBLIOGRAFÍA .....	197
12.	ANEXOS .....	222

## **ABREVIATURAS**

---



# 1. ABREVIATURAS

---

AMH: hormona antimülleriana

μTC: microtomografía computarizada

BMPs: proteínas morfogenéticas óseas

BMU: unidades básicas de remodelado

BZA: bazedoxifeno

CE: estrógenos conjugados

CMO: contenido mineral óseo

CRD: cuaderno recogida datos

DE: desviación estándar

DXA: dual X-ray absorptiometry

DMO: densidad mineral ósea

ECV: enfermedad cardiovascular

EFPIA: Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica

EPOS: European Prospective Osteoporotic Study

ESC: Sociedad Europea de Cardiología

ESCEO: European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

EVOS: European Vertebral Osteoporotic Study

FA: fosfatasa alcalina

FDA: Food and Drug Administration

FSH: hormona folículo estimulante

GC: glucocorticoides

GH: hormona de crecimiento

GnRH: hormona gonadotropina

HHA: Hipotalamo-Hipofisis-Adrenal

HR-pQCT: tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución

HTA: hipertensión arterial

IA: inhibidores de la aromatasa

## ABREVIATURAS

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IGF-I, II: factor análogo a la insulina I, II

IL-1: interleuquina-1

IL-6: interleuquina-6

IMC: índice masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

IOF: International Osteoporosis Foundation

ISCD: International Society of Clinical Densitometry

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LH: hormona luteinizante

M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos

MSRE: moduladores selectivos de los receptores de estrógenos

NIH: Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy

NTX: telopéptido N-terminal del colágeno tipo I

OC: osteocalcina

ONU: Organización Naciones Unidas

OPG: osteoprotegerina

P1NP: propéptido N-terminal del protocolágeno tipo I

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

PCR: proteína C reactiva

PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas

PET: tomografía por emisión de positrones

PGE2: prostaglandina E2

PTH: hormona paratiroidea

QCT: quantitative computed tomography

RANK: receptor activador de NF-Kb

RANKL: ligando del activador del receptor de NF-Kb

RCV: riesgo cardiovascular

RM: resonancia magnética

STRAW: Stages of Reproductive Aging Workshop

SNR: relación señal/ruido

SOF: Study of Osteoporotic Fractures

TBS: Trabecular Bone Score

TG: triglicéridos

TGF- $\beta$ : factor transformante del crecimiento  $\beta$

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$

TSH: hormona estimulante del tiroides

UE: Unión Europea

VSG: velocidad de sedimentación globular

WHO: Organización Mundial de la Salud

$\beta$ -CTX:  $\beta$ -crossLaps



## **ÍNDICE DE FIGURAS**

---

## ABREVIATURAS

## 2. ÍNDICE DE FIGURAS

---

- Figura 1. Cambios en la pirámide poblacional mundial.
- Figura 2. Pirámides de población de España 2018 y 2033.
- Figura 3. Transición demográfica en la mujer.
- Figura 4. Acciones periféricas de los estrógenos.
- Figura 5. Cambios hormonales durante la menopausia.
- Figura 6. Síntomas durante la menopausia.
- Figura 7. Distribución del tejido adiposo en mujeres y riesgo cardiometabólico.
- Figura 8. Estado proinflamatorio y cambios metabólicos.
- Figura 9. Tejido adiposo y mecanismo de inflamación.
- Figura 10. Estimación de osteoporosis (OP) y baja masa ósea (LBM) en número de millones para los próximos años.
- Figura 11. Defunciones en mujeres por osteoporosis y fractura patológica en España entre los 60 y > 95 años según comunidades autónomas
- Figura 12. Probabilidad a diez años de una fractura osteoporótica para una mujer de 65 años con una fractura por fragilidad previa.
- Figura 13. Mapa de incidencia de fractura de cadera.
- Figura 14. Incidencia de fractura vertebral en función de edad.
- Figura 15. Página de cálculo del riesgo de fractura para la población española mediante el FRAX®.
- Figura 16. Fases del remodelado óseo.
- Figura 17. Mecanismos de regulación de la resorción ósea.
- Figura 18. Ciclo de remodelación ósea en osteoporosis.
- Figura 19. Curvas de masa ósea normal y alterada.
- Figura 20. DXA columna lumbar y de cadera.
- Figura 21. Esquema representativo de los diferentes niveles en la estructuración mecánica del hueso.
- Figura 22. Comportamiento biomecánico del hueso.
- Figura 23. Microarquitectura ósea en hueso normal (A) y osteoporótico (B).
- Figura 24. Patogénesis de la fractura por fragilidad. Círculo discontinuo: variables relacionadas con la calidad ósea de un determinado hueso como elemento mecánico. Círculo continuo: variables del propio tejido óseo.

Figura 25. Variables relacionadas con la resistencia del hueso y sus técnicas de evaluación.

Figura 26. Correlación entre los valores de TBS y el grado de deterioro del hueso trabecular.

Figura 27. Imágenes representativas de RM 3T de la microarquitectura proximal del fémur en un sujeto con fractura osteoporótica (imagen izquierda) y un sujeto de control (imagen derecha). Las trabéculas son focos lineales hipointensos. Hay deterioro en la microarquitectura trabecular en el sujeto con fractura en comparación con el sujeto control.

Figura 28. Izquierda: reconstrucción 3D de hueso trabecular extraída a partir de imágenes de RM de alta resolución espacial. Centro: conversión de la geometría de la estructura trabecular a un modelo de elementos finitos. Derecha: mapa paramétrico de las tensiones nodales resultado de la simulación de compresión de la trabécula. Valores elevados (codificados en rojo) indican tensiones nodales elevadas, correspondiéndose con un mayor riesgo de fractura.

Figura 29. Izquierda: curva de desplazamiento de fuerza. Derecha: curva de tensión y esfuerzo; el estrés y el módulo de Young dependen del tamaño del hueso y los parámetros independientes de la forma (propiedades del material o parámetros intrínsecos), mientras que la fuerza y la rigidez dependen del tamaño y la forma del hueso (propiedades estructurales o parámetros extrínsecos).

Figura 30. Diagnóstico y manejo de la osteoporosis según las sociedades internacionales ESCEO e IOF 2019.

Figura 31. Coste sanitario de las ECV, previsiones de 2014-2020, en miles de millones de euros.

Figura 32. Afección del sistema circulatorio por grupos de edad en España a partir de los 40 años.

Figura 33. Distribución de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  estrogénicos en el organismo.

Figura 34. Mecanismos de protección cardiovascular dependientes de los estrógenos.

Figura 35. Lipoproteínas plasmáticas.

Figura 36. Interrelación entre células óseas, sistema vascular, tejido adiposo y metabolismo energético.

Figura 37. Estructuras químicas de los MSRE.

Figura 38. Actividad tisular y acción clínica de los MSRE en mama, hueso y útero.

Figura 39. Mecanismo de acción de los MSRE.

Figura 40. Distribución de receptores estrógenicos y acción.

Figura 41. Modelo de especificidad para los MSRE.

- Figura 42. Nombre comercial y estructura química del bazedoxifeno.
- Figura 43. Perfil de actividad de los principales MSRE en el hueso (A), la mama (B) y el endometrio (C).
- Figura 44. Efectos asociados a la combinación de CE/BZD.
- Figura 45. Diseño del protocolo de estudio.
- Figura 46. Población de estudio.
- Figura 47. Equipo RM 3 Tesla Achieva Release Hospital Quirón, Valencia.
- Figura 48. Adaptador de muñeca.
- Figura 49. Cambios en la mediana de la glucosa según IMC.
- Figura 50. Cambios en la mediana del calcio según hábito tabáquico.
- Figura 51. Evolución de la APO B según tiempo e IMC.
- Figura 52. Evolución global de  $\beta$ -Crosslaps.
- Figura 53. Evolución temporal del P1NP total.
- Figura 54. Evolución de la PTH intacta según la edad y el tiempo.
- Figura 55. Aumento del T-score en el año de estudio.
- Figura 56. Evolución temporal según IMC y enfermedad asociada en el T-score de cadera.
- Figura 57. Efecto del tiempo sobre las variables de control en la DMO de columna lumbar.
- Figura 58. Efecto del tiempo sobre las variables de control en la DMO de cadera.
- Figura 59. Evolución temporal del Ratio volumen hueso/volumen total.
- Figura 60. Evolución del ratio volumen hueso/volumen total según la edad de las pacientes.
- Figura 61. Cambios en el índice trabecular al año de seguimiento.
- Figura 62. Evolución temporal de la dimensión fractal 2D.
- Figura 63. Efecto combinado tiempo/IMC para la dimensión fractal 3D.
- Figura 64. Efecto combinado tiempo/enfermedad asociada para la dimensión fractal 3D.
- Figura 65. Evolución tiempo/hábito tabáquico del grosor medio trabecular.
- Figura 66. Cambios en el módulo Young Z según edad de las pacientes.



## **ÍNDICE DE TABLAS**

---

## ÍNDICE DE FIGURAS

### **3.ÍNDICE DE TABLAS**

---

Tabla 1. Sistema de clasificación STRAW+10.

Tabla 2. Esperanza de vida población española.

Tabla 3. Principales diferencias éntrela inflamación clásica y la sistémica de bajo grado.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de osteoporosis.

Tabla 5. Características de ambos tipos de osteoporosis primaria.

Tabla 6. Causas de osteoporosis secundaria.

Tabla 7. Factores de riesgo para osteoporosis.

Tabla 8. Escalas de riesgo de osteoporosis.

Tabla 9. Variables y puntuación del índice FRACTURE.

Tabla 10. Factores de riesgo considerados en el índice FRAX®.

Tabla 11. Distribución del hueso trabecular y cortical en el esqueleto.

Tabla 12. Factores locales reguladores del remodelado óseo.

Tabla 13. Datos a recoger en la historia clínica del paciente con osteoporosis.

Tabla 14. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

Tabla 15. Parámetros evaluados en DXA.

Tabla 16. Clasificación y definición de los niveles jerárquicos del hueso propuestos por distintos autores.

Tabla 17. Rangos de TBS para mujeres posmenopáusicas.

Tabla 18. Efectos de los estrógenos en el sistema cardiovascular.

Tabla 19. Distribución de las apolipoproteínas.

Tabla 20. Factores de riesgo cardiovascular no modificables y modificables.

Tabla 21. Tablas SCORE para poblaciones de alto riesgo. Colesterol total; colesterol total/HDL.

Tabla 22. Tablas SCORE para poblaciones de bajo riesgo. Colesterol total; colesterol total/HDL.

Tabla 23. Clasificaciones, actividad e indicaciones de los MSRE.

Tabla 24. Estudios de fase III realizados para bazedoxifeno.

Tabla 25. Valores y clasificación del IMC kg/m<sup>2</sup>.

Tabla 26. Valores de referencia de los parámetros analíticos determinados.

Tabla 27. Valores de referencia de los parámetros de RM 3T.

Tabla 28. Datos demográficos y clínicos del grupo de estudio. Datos reflejados como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

Tabla 29. Distribución en función de las variables clínicas.

Tabla 30. Enfermedades asociadas de las pacientes del estudio.

Tabla 31. Parámetros analíticos basales. Datos reflejados como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

Tabla 32. Valores densitométricos basales. Datos reflejados como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

Tabla 33. Valores basales de RM 3 Tesla. Datos reflejados como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

Tabla 34. Evolución temporal de la glucosa. Como los parámetros no son normales, se muestra la mediana y el rango intercuartílico (Q3-Q1).

Tabla 35. Evolución de la glucosa según variable de control e instante de tiempo.

Tabla 36. Evolución temporal del colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos. Parámetros expresados como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

Tabla 37. Evolución temporal HDL. Como los parámetros no son normales, se muestra la mediana y el rango intercuartílico (Q3-Q1).

Tabla 38. Cambios de HDL según IMC y enfermedad asociada.

Tabla 39. Cambios en la mediana del HDL en las pacientes con  $IMC \geq 25$   $kg/m^2$  y con enfermedad asociada.

Tabla 40. Test de Mann-Whitney para IMC y enfermedad asociada en el parámetro analítico HDL.

Tabla 41. Evolución temporal del calcio. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor < 0.01). Como los parámetros no son normales, se muestra la mediana y el rango intercuartílico (Q3-Q1).

Tabla 42. Cambios en el calcio según variables de control y evolución temporal.

Tabla 43. Evolución de la mediana según instantes de tiempo para el calcio.

Tabla 44. Test de Mann-Whitney para el calcio según variables de control analizadas e instantes de tiempo.

Tabla 45. Evolución temporal del fósforo.

Tabla 46. Evolución temporal de la apolipoproteína A1.

Tabla 47. Evolución temporal de la apolipoproteína B.

Tabla 48. Evolución de la apolipoproteína B según tiempo e IMC (kg/m<sup>2</sup>).

Tabla 49. Cambios en la PCR ultrasensible según los instantes de tiempo analizados.

Tabla 50. Evolución global de 25-OH-vitamina D.

Tabla 51. Evolución temporal de  $\beta$ -Crosslaps.

Tabla 52. Evolución temporal del P1NP total. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 53. Evolución temporal de la parathormona intacta. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 54. Niveles de significación según variables de control e instantes de tiempo para la PTH intacta.

Tabla 55. Evolución de la mediana según instantes de tiempo para la PTH intacta.

Tabla 56. Test de Mann-Whitney para la PTH intacta según variable clínica y tiempo.

Tabla 57. Evolución temporal de la IL-6. \*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05).

Tabla 58. Evolución de IL-6 según variables de control e instantes de tiempo.

Tabla 59. Evolución temporal de la masa ósea. \*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05) \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 60. Cambios en T-score columna lumbar. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 61. Cambios en T-score cadera. \*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05).

Tabla 62. T-score cadera según variables de control e instante de tiempo.

Tabla 63. Evolución DMO columna lumbar. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 64. DMO en la columna lumbar según variables de control e instante de tiempo.

Tabla 65. Test de Mann-Whitney para la DMO en columna lumbar.

Tabla 66. Evolución DMO cadera. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 67. Efecto del tiempo en cada variable de control para la DMO en cadera.

Tabla 68. Test de Mann-Whitney para la DMO en cadera.

Tabla 69. Niveles de significación de los parámetros de las resonancias magnéticas.\*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05) \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 70. Evolución global del ratio volumen hueso/volumen total\*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 71. Evolución global del ratio volumen hueso/volumen total. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 72. Evolución global del ratio volumen hueso/volumen total.\*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05).

Tabla 73. Niveles de significación según variables y tiempo para la dimensión fractal 3D.

Tabla 74. Efecto del tiempo sobre las variables de control para el grosor medio trabecular.

Tabla 75. Evolución de la mediana según hábito tabáquico e instante de tiempo.

Tabla 76. Niveles de significación para separación media trabecular, módulo de Young X e Y según instantes de tiempo.

Tabla 77. Evolución temporal del Módulo Young Z. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Tabla 78. Prueba Wilcoxon para el módulo de Young Z.

Tabla 79. Test de Mann-Whitney para módulo de Young Z.

Tabla 80. Variación de cada parámetro analizado en el estudio por instantes de tiempo.

# **INTRODUCCIÓN**

---

## ÍNDICE DE TABLAS

## 4. INTRODUCCIÓN

---

### 4.1. MENOPAUSIA

#### 4.1.1. CONCEPTO

La menopausia debe de ser considerada como un fenómeno biológico en el proceso de envejecimiento normal de la mujer obteniendo como resultado el cese permanente de las menstruaciones por agotamiento de la actividad folicular ovárica.

Por tal motivo, el ovario pierde su función cíclica, desaparece la ovulación y se termina la etapa reproductiva de la mujer (*Nelson y cols., 2008*). Este estado se reconoce tras 12 meses consecutivos de amenorrea sin que exista otra causa patológica o fisiológica. Ya en 1996 la Organización Mundial de la Salud (WHO) estableció la edad de presentación de la menopausia entre los 45 y 55 años, con una media en torno a los 51 años (*WHO, 1996*).

Con el objetivo de unificar criterios y consensuar definiciones, en 2001, el Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) propuso una nomenclatura y un sistema de clasificación para el envejecimiento reproductivo, incluyendo criterios de ciclo menstrual y mediciones hormonales para definir cada etapa (*Soules y cols., 2001*).

Con posterioridad, en 2007, la ReSTAGE Collaboration, constituida por cuatro grandes estudios de cohortes: TREMIN (*Treloar y cols., 1967*), Melbourne Women's Midlife Health Project (*Taffe y cols., 2002*), Seattle Midlife Women's Health Study (*Mitchell y cols., 2000*), y Study of Women's Health Across the Nation (*Sowers y cols., 2000*), apoyaron las recomendaciones originales de STRAW y agregaron criterios de ciclo menstrual y valores de corte de la hormona foliculoestimulante (FSH) para definir las etapas de la transición menopáusica (*Harlow y cols., 2008*). Una limitación de las recomendaciones del STRAW original es que éstas eran sólo aplicables a mujeres sanas, dejando fuera a aquéllas con ciclos menstruales irregulares en su vida reproductiva, a histerectomizadas, a pacientes fumadoras, a practicantes habituales de ejercicio aeróbico intenso, a pacientes con un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, y a aquéllas con comorbilidades importantes.

En consideración a esto, en 2011, tuvo lugar el taller STRAW +10 para actualizar los criterios del STRAW original, tomando en cuenta los avances en el conocimiento y resultados de los nuevos estudios clínicos y epidemiológicos (*Harlow y cols., 2012*). Por un lado, se analizaron mujeres en la mediana edad sin exclusiones. Por otro lado, se agregó el análisis de mediciones de marcadores de envejecimiento ovárico: FSH, hormona antimülleriana (AMH), inhibina-B y recuento de folículos antrales. En este taller se concluyó que el proceso de envejecimiento reproductivo sigue un patrón definido y predecible y, por lo tanto, aplicable a la mayoría de las mujeres. El sistema de clasificación de STRAW+10 queda reflejado en la tabla 1.

Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA		POSTMENOPAUSIA			
	Tempr.	Pico	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana		Tardía	
					<i>Perimenopausia</i>					
Duración	<i>Variable</i>				<i>variable</i>	1-3 años	2 años (1+1)		3-6 años	Resto de la vida
<b>CRITERIO PRINCIPAL</b>										
Ciclo menstrual	Variable a regular	Regular	Regular	Cambio sutil en flujo/ Duración	<i>Largo variable</i> Diferencia Persistente ≥ 7 días duración ciclos consecutivos	Intervalo amenorrea ≥ a 60 días				
<b>CRITERIOS DE APOYO</b>										
Endocrino										
FSH			Baja	variable *	↑variable *	↑ > 25 U/ml	↑variable	estabiliza		
AMH			Baja	Baja	baja	baja	Baja	muy baja		
Inhibina B				Baja	baja	baja	Baja	muy baja		
Conteo folículos antrales			Bajo	Bajo	bajo	bajo	Muy bajo	Muy bajo		
<b>CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS</b>										
Síntomas						SVM probables	SVM más probables		Aumento síntomas atrofia urogenital	

Tabla 1. Sistema de clasificación STRAW+10. \*Sangre extraída en días 2-5 de ciclo. SVM: síntomas vasomotores.

Fuente: Adaptado de Harlow y cols., 2012.

### 4.1.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

En las últimas dos décadas, el interés por todos los temas que afectan a la menopausia se ha incrementado debido fundamentalmente a dos fenómenos sociales del mundo actual: la prolongación de la esperanza de vida, y la mejora en la calidad de vida.

En 2015, de los 7.300 millones de personas que vivían a nivel mundial, aproximadamente el 12 % tenían 60 años o más. Para 2050, la Organización de las Naciones Unidas (ONU) pronostica que habrá más de 9.700 millones de personas, cifra que incluirá 2.100 millones de personas que habrán cumplido los 60 años, donde las mujeres representarán el 53% de la población mundial (figura 1), siendo en cifras absolutas más de mil millones de mujeres en estatus menopáusico.

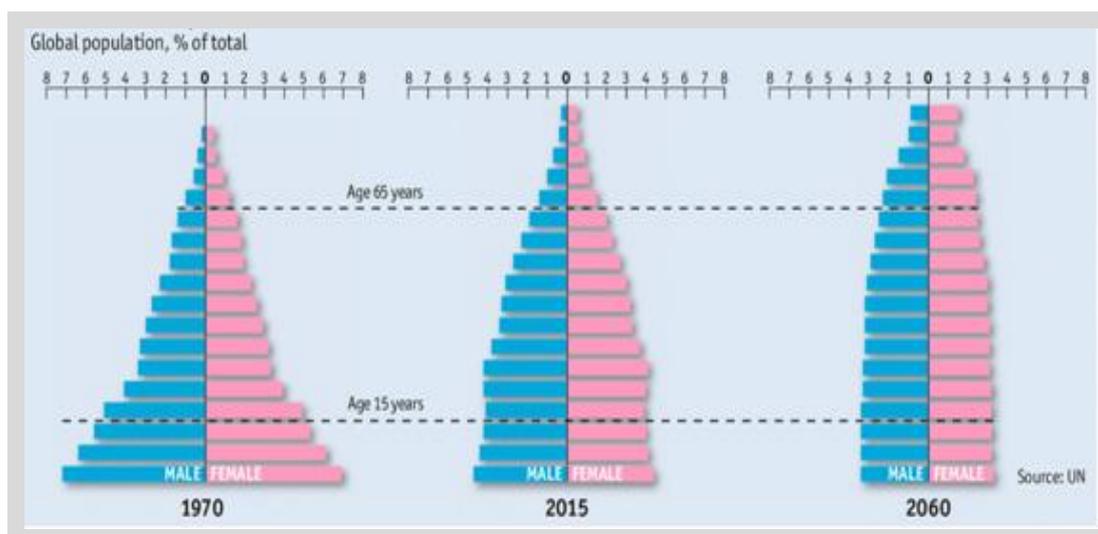


Figura 1. Cambios en la pirámide poblacional mundial.  
Fuente: ONU 2015.

Actualmente España se encuentra entre los países con mayor esperanza de vida al nacimiento a nivel mundial, únicamente superada por Japón, Suiza y Singapur (*Banco Mundial, 2016*). La esperanza de vida en nuestro país, para ambos sexos, se estima en 83.10 años (tabla 2).

Proyección de la esperanza de vida al nacimiento y a los 65 años				
Años	Esperanza de vida al nacimiento		Esperanza de vida a los 65 años	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
2017	80,39	85,74	19,14	22,98
2018	80,43	85,80	19,17	23,01
2023	81,32	86,44	19,73	23,49
2028	82,15	87,07	20,26	23,97
2033	82,92	87,68	20,75	24,44

Tabla 2. Esperanza de vida población española.  
Fuente: INE 2017.

La población española no difiere de las cifras estimadas a nivel mundial en cuanto a crecimiento poblacional para los próximos años. El porcentaje de población de 65 años y más, que actualmente se sitúa en el 18.7%, alcanzaría el 25.2% en 2031 y el 34.6% en 2066. Si observamos los grupos de edad quinquenales, el más numeroso en la actualidad es el de 40 a 44 años. Pero esto cambiaría en 2033, cuando el grupo con más efectivos sería el de 55 a 59 años (figura 2).

Según esta pirámide de población, la cifra estimada en España de mujeres menopáusicas en 2018, se estimó en torno a los 8 millones.

## INTRODUCCIÓN

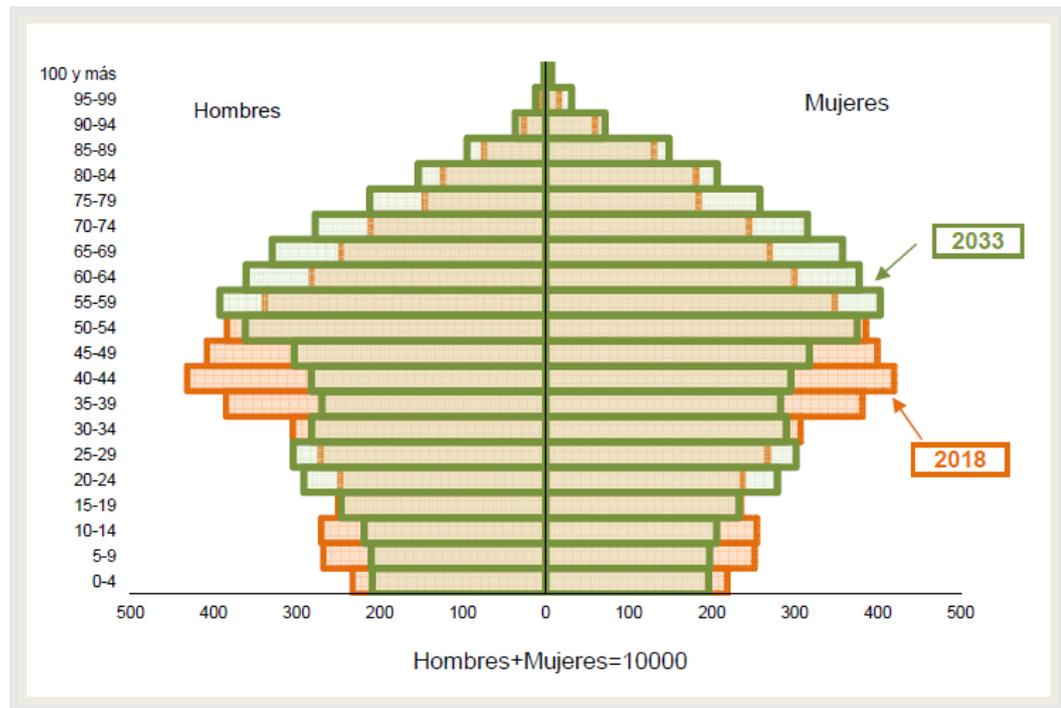


Figura 2. Pirámides de población de España 2018 y 2033.  
Fuente: INE, 2018.

Por este fenómeno mundial de envejecimiento, es necesario comprender los cambios en esta etapa de la vida de la mujer, para promover mejores estrategias de prevención y tratamiento de las manifestaciones clínicas derivadas (figura 3).

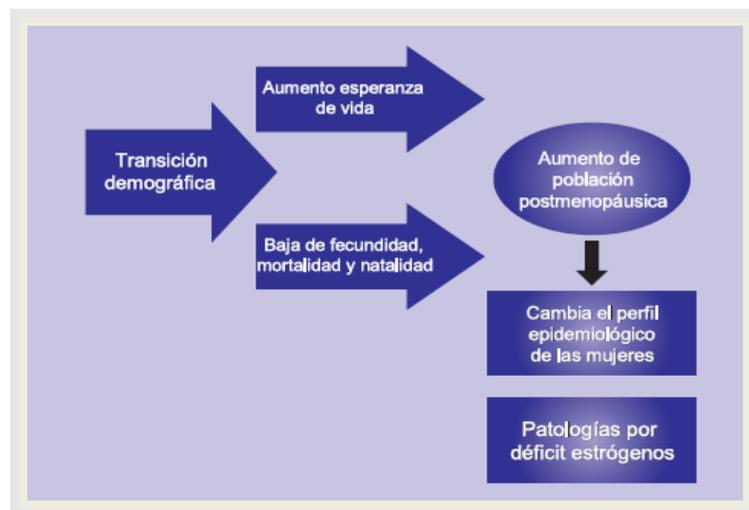


Figura 3. Transición demográfica en la mujer.  
Fuente: Salvador y cols., 2008.

## 4.2. FISIOPATOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL

Durante el ciclo menstrual normal, el ovario produce una secuencia de hormonas para que ocurra el sangrado menstrual. Esta secuencia es inducida por las gonadotropinas de la hipófisis. Bajo la influencia de la hormona luteinizante (LH), el colesterol es convertido en la teca del folículo ovárico en pregnenolona; ella es el sustrato para todas las hormonas sexuales del ovario y, bajo la influencia de enzimas, en la teca, granulosa y las células luteales se producen estrógenos, andrógenos y progestágenos. La producción de estas hormonas sexuales depende de la presencia de ovocitos viables, de un estroma ovárico normal y de la producción de hormona folículo estimulante (FSH) y LH en cantidades suficientes (*Speroff y cols., 2012*)

Existen una variedad de estrógenos naturales; los más importantes son el estradiol, la estrona y el estriol. La estrona es producida a partir de la androstendiona, mientras que el estradiol es un derivado de la testosterona. En ambos procesos, interviene un sistema enzimático dependiente de la aromatasas. Sin embargo, entre ellas existe un mecanismo de reconversión dependiente de la enzima 17  $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa, cuyo equilibrio se inclina a producir más estradiol.

Los estrógenos tienen efectos muy diversos (figura 4):

- En el ovario, estimulan la síntesis de receptores para la FSH, de modo que contribuyen al desarrollo y crecimiento de los folículos.
- En el endometrio, inducen a la proliferación del epitelio y el crecimiento de la capa esponjosa y compacta, favoreciendo el desarrollo de glándulas, de los vasos sanguíneos y del tejido estromal.
- En el miometrio, promueven la síntesis de proteínas, la hiperplasia y la hipertrofia del músculo uterino, también incrementan la producción de actinmiosina y de las contracciones uterinas.
- En las trompas de Falopio, producen proliferación del epitelio y aparecen células vibrátiles que contribuyen a conducir al óvulo.
- A nivel del cuello uterino, hacen producir a las glándulas mucosas un moco filante, con alto contenido de agua, y dilata el conducto endocervical.
- En la vagina, prolifera el epitelio, con descamación de las células superficiales y acumulación de glicógeno en el epitelio. Los labios mayores y menores se vuelven turgentes y elásticos.
- A nivel de la glándula mamaria, estimulan la proliferación de los conductos glandulares, el desarrollo del estroma, la acumulación de tejido adiposo, aumentan la pigmentación de los pezones y activan el epitelio acinar, para que pueda responder a la progesterona y prolactina.
- En la hipófisis, ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la síntesis de FSH, mientras que tiene una acción positiva sobre la producción de LH.

## INTRODUCCIÓN

- Participan en muchos procesos metabólicos, como la retención de agua y sodio en los tejidos; producen hiperglicemia, hipercetonemia, elevan las partículas de colesterol HDL y reducen los triglicéridos (TG).
- Desde el punto de vista vascular, estimulan la circulación periférica, producen hemodilución por retención hídrica y disminuyen la hemoglobina y el número de eritrocitos.
- En los huesos, estimulan la fijación y mineralización de la matriz ósea, promueven el depósito de calcio, estimulan el cierre de las epífisis.
- Tienen acción trófica sobre la piel, favoreciendo el desarrollo de las fibras elásticas.
- En el sistema nervioso central, las acciones son más complejas, activan la catecolamina, los catecolestrógenos, dopamina, noradrenalina y endorfinas.

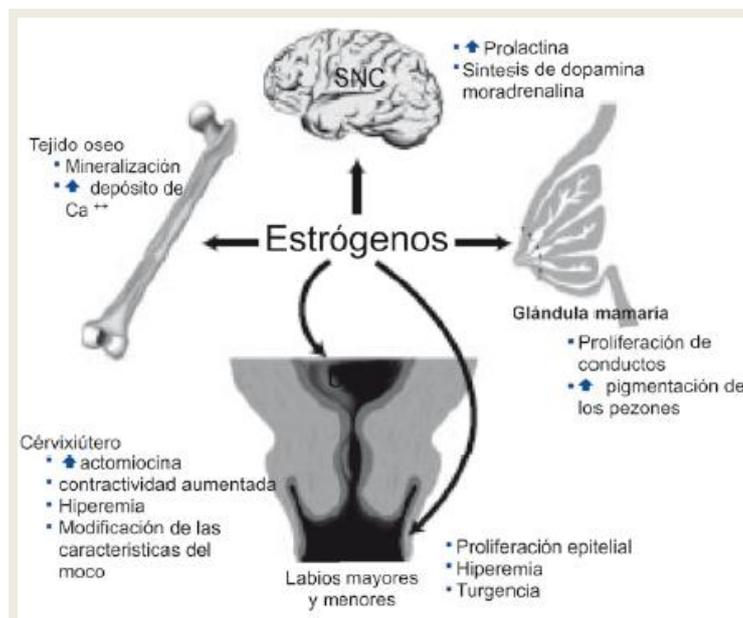


Figura 4. Acciones periféricas de los estrógenos.

Fuente: Salvador y cols., 2008.

### 4.2.1. CAMBIOS HORMONALES

Desde un punto de vista endocrino, la menopausia se define como la pérdida de la respuesta ovárica a la estimulación de las gonadotropinas (figura 5).

La FSH que ha ido aumentando progresivamente a lo largo de la perimenopausia experimenta en este período su máximo nivel. Aunque la LH también se eleva a tasas superiores, fluctúa dependiendo de los estrógenos circulantes. Se produce una inversión del cociente FSH/LH, siendo  $> 1$  y los niveles de FSH están por encima de 40 UI/L (*JAMA 2017*).

Las tasas circulantes de estradiol disminuyen y en el tejido adiposo periférico, la androstenediona, producida por la corteza suprarrenal y por el ovario, se convierte en estrona que pasa a ser el principal estrógeno de la mujer postmenopáusica.

En definitiva, a partir de este período existe un descenso de la secreción, y por tanto de sus niveles plasmáticos, fundamentalmente de estrógenos, pero también de progesterona y andrógenos.

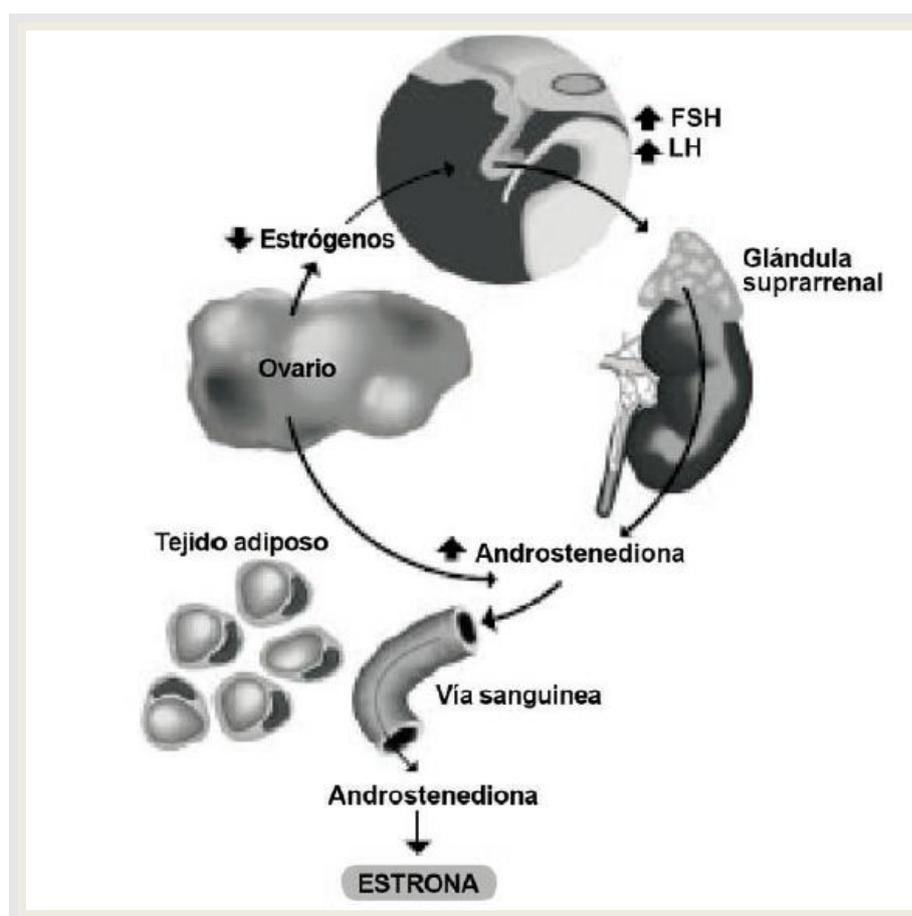


Figura 5. Cambios hormonales durante la menopausia.  
Fuente: Salvador y cols., 2008.

## **4.2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los síntomas y consecuencias clínicas derivadas de este déficit estrogénico son variadas: a corto plazo aparecen, sobre todo, síntomas vasomotores y alteraciones tróficas del tracto genital. A más largo plazo, la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular toman protagonismo (figura 6). Todos estos cambios son causa de morbimortalidad femenina, provocando costes familiares, sociales y de salud pública elevados.

### **SÍNTOMAS VASOMOTORES**

Considerados patognomónicos de esta etapa. Cuadros repentinos de vasodilatación con sudoración que afectan fundamentalmente a la cara, cuello y parte superior del tórax, más frecuentes y severos por la noche. No representan ningún riesgo para la salud. Coinciden con un pico de LH (*Speroff y cols., 2012*).

### **ALTERACIONES PSÍQUICAS**

Las fluctuaciones en las hormonas ováricas producidas durante la menopausia y sus derivados neuroesteroides alteran la regulación GABA y el eje Hipotálamo-Hipofisis-Adrenal (HHA). La alteración gabaérgica puede inducir una disfunción del eje HHA aumentando la sensibilidad al estrés y aumentando la vulnerabilidad para padecer trastornos depresivos (*Gordon y cols., 2015*). Sin embargo, se reconoce también que aquí intervienen muchos otros factores, como culturales, sociales, ambientales y psicológicos, que van a hacer que todas las manifestaciones de la menopausia se vuelvan complejas y variadas.

### **CAMBIOS GENITOURINARIOS**

La vejiga y la vagina son órganos muy sensibles a los estrógenos; su deficiencia produce atrofia en ambos tejidos. En la vagina, se manifiesta con adelgazamiento, sequedad, prurito, dolor y dispareunia; en la vejiga y uretra, se manifiesta por disuria, poliaquiuria, urgencia urinaria, nicturia y algunas veces incontinencia urinaria; predisponiendo a infecciones urinarias (*Palacios y cols., 2015*).

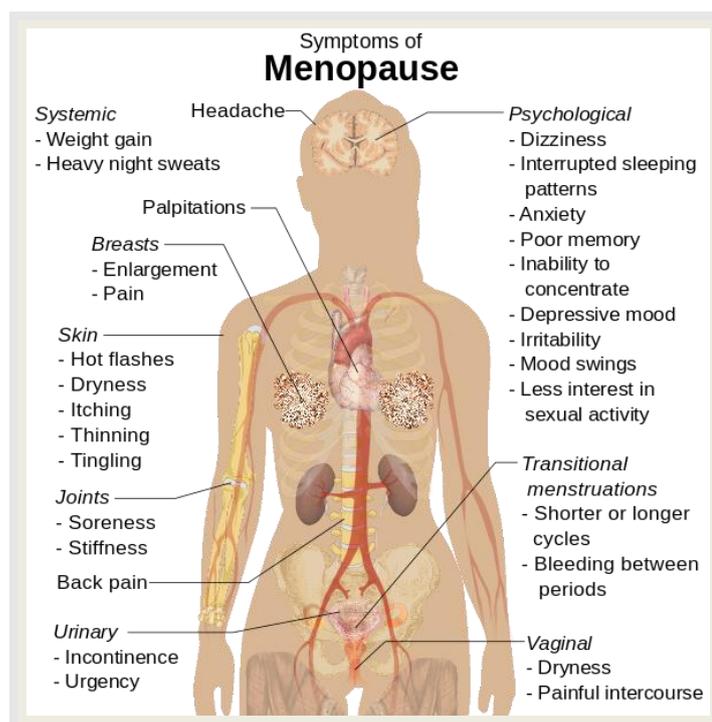


Figura 6. Síntomas durante la menopausia.  
Fuente: Mikael Häggström, 2015.

### 4.3. OBESIDAD, ESTADO PROINFLAMATORIO Y MENOPAUSIA

El aumento de peso en las mujeres durante la menopausia ha sido un tema de debate desde hace años. A lo largo de las últimas décadas varios estudios transversales y longitudinales han establecido la relación entre estatus postmenopáusico y mayor grasa visceral abdominal y/o circunferencia abdominal en comparación con las mujeres premenopáusicas (*Van der Leeuw y cols., 2013; Sun y cols., 2019*). No obstante, otros factores etiológicos también contribuyen a este cambio, tales como la predisposición genética, el estado socioeconómico, los hábitos alimenticios y la actividad física.

Hasta hace algunos años no se había establecido una vinculación fisiopatológica que demostrara el exceso de tejido adiposo con una situación de inflamación crónica; sin embargo, actualmente existen evidencias epidemiológicas que demuestran una asociación entre la obesidad y el estado proinflamatorio (*Fischer y cols., 2018*).

La obesidad se acompaña frecuentemente de un cierto grado de inflamación, denominada inflamación crónica de bajo grado, diferente de la clásica (tabla 3), pero parecida en cuanto a que comparte las alteraciones de los mediadores de inflamación típicos y sus rutas de señalización (*Hotamisligil, 2006*).

## INTRODUCCIÓN

	Inflamación clásica	Inflamación sistémica de grado bajo
Duración	Aguda, subaguda	Crónica
Ubicación	Localizada	Sistémica, tejido insulino dependiente
Infiltrado celular	Neutrófilos, eosinófilos, células NK, linfocitos T, macrófagos	Macrófagos, linfocitos T
Citocinas y factores solubles	TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, ERO	TNF- $\alpha$ , IL-6, proteína C reactiva, ERO
Activadores	PAMP y DAMP	DAMP metabólicos
Lesión tisular	Presente	Ausente
Patologías relacionadas	Colitis, peritonitis, SRIS, etc.	Dislipidemia, aterogénesis, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica

DAMP: patrones moleculares asociados a daño; ERO: especies reactivas del oxígeno; NK: células asesinas naturales; IL: interleucina; PAMP: patrones moleculares asociados a patógenos; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TNF: factor de necrosis tumoral.

Tabla 3. Principales diferencias entre la inflamación clásica y la sistémica de bajo grado.

Fuente: León-Pedroza y cols., 2015.

Un aspecto que juega un papel determinante en el estado proinflamatorio asociado con la obesidad corresponde a la expansión del tejido adiposo. A medida que éste aumenta, se modifica la producción de adipocinas y se desencadenan una serie de procesos fisiopatológicos relacionados con la inflamación, que conducen a un incremento del riesgo de sufrir enfermedades cardiometabólicas (figura 7), entre otras comorbilidades (Hodson y cols., 2015).

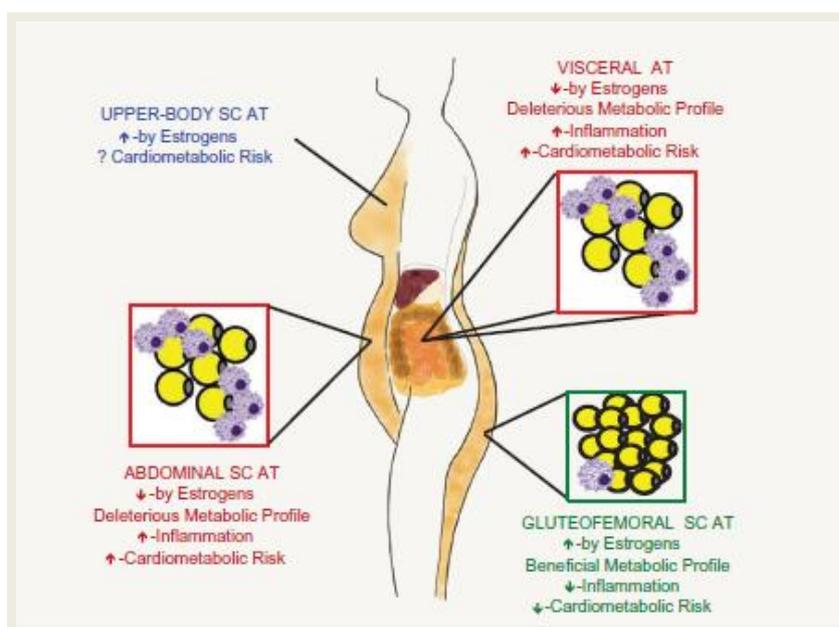


Figura 7. Distribución del tejido adiposo en mujeres y riesgo cardiometabólico.

Fuente: Leeners y cols., 2017.

Las adipocinas son sustancias producidas por el tejido adiposo con actividad hormonal activa. Entre ellas se encuentran: la leptina, la adiponeptina, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-6 (IL-6). La producción de estos factores, incrementa secundariamente la liberación de proteína C reactiva (PCR) a nivel hepático. Todo ello contribuye con la resistencia a la acción de la insulina (figura 8) y a favorecer el estado de hiperglucemia y dislipemia (Park y cols., 2015).

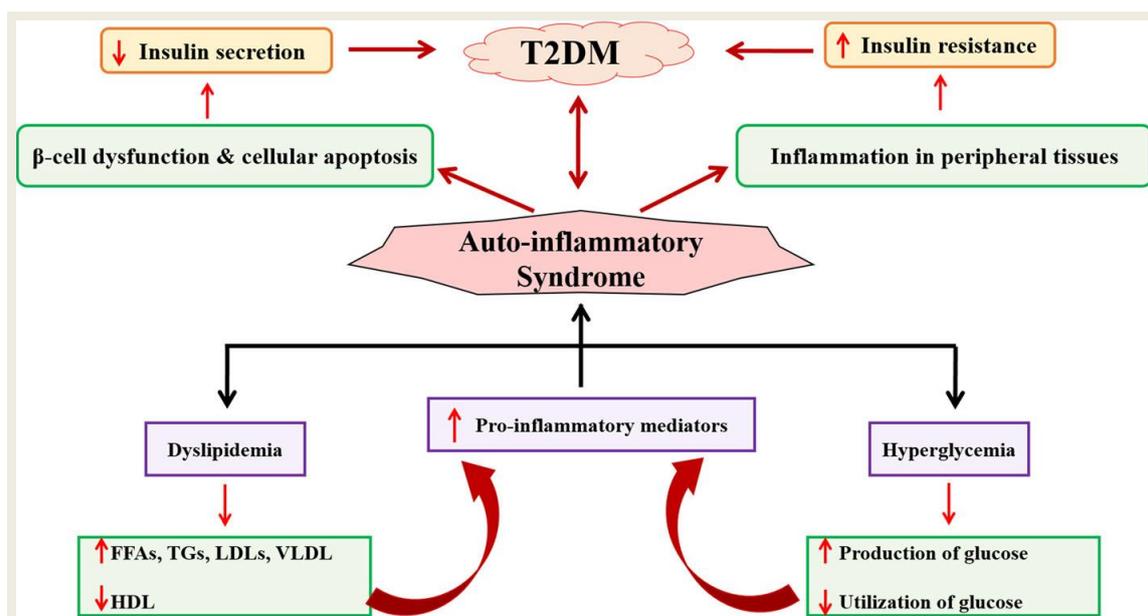


Figura 8. Estado proinflamatorio y cambios metabólicos.  
Fuente: Rehman y Akash, 2016.

## INTERLEUQUINA 6

La IL-6 es un polipéptido pequeño, pertenece a la familia de citocinas, con muchas funciones biológicas. Algunas citocinas son proinflamatorias mientras que otras son antiinflamatorias. Esta IL-6 se encuentra implicada en la fisiopatología de diferentes enfermedades autoinmunes y en otras condiciones como la aterosclerosis y la osteoporosis. Puede actuar a varios niveles, tanto de forma paracrina y autocrina en el tejido adiposo, como de manera endocrina, en los tejidos periféricos, alterando el peso corporal, la homeostasis energética y la sensibilidad a la insulina (figura 9).

## PROTEÍNA C REACTIVA

La PCR, es un reactante de fase aguda que se produce en el hígado y activa las vías clásicas de complemento a través del sistema inmune. Esta molécula juega un importante papel en la patogénesis de los eventos cardiovasculares, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 (*Mazidi y cols., 2018*); siendo la determinación de la PCR ultrasensible la recomendada por la American Heart Association and the Centers for Disease Control desde hace años (*Ridker y cols., 2000*).

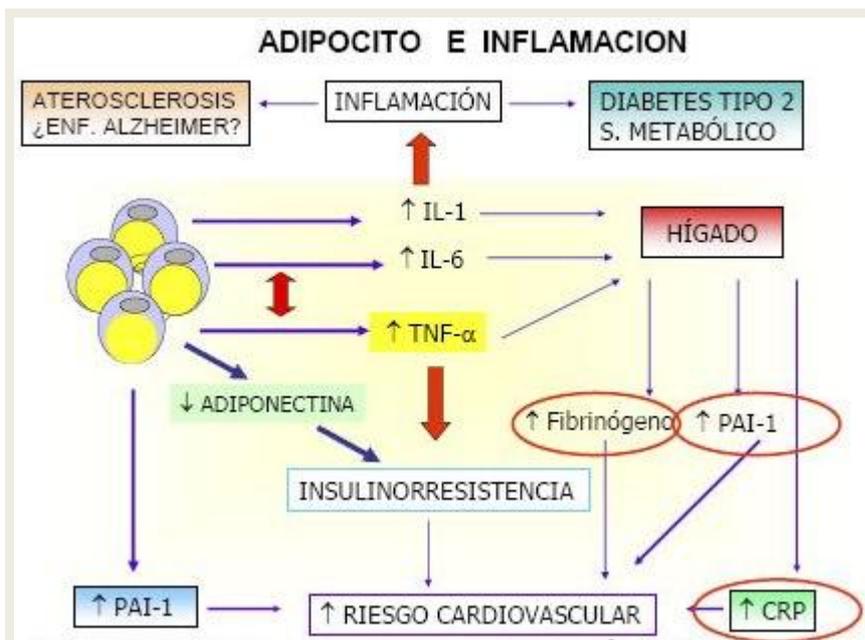


Figura 9. Tejido adiposo y mecanismo de inflamación.  
Fuente: Valenzuela y cols., 2004.

## 4.4. OSTEOPOROSIS

### 4.4.1. CONCEPTO

La osteoporosis es un problema sanitario mundial que va en aumento con el envejecimiento de la población. Es una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por una reducción de la masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo que provoca un aumento de la fragilidad del hueso y como consecuencia, un mayor riesgo de fracturas (*NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001*).

La Organización Mundial de la Salud estableció en 1994 cuatro categorías diagnósticas a partir de los valores densitométricos y del T-score, expresado como el número de desviaciones estándares (DE) que la densidad mineral ósea (DMO) de un individuo se aleja de los valores medios de la población adulta joven normal del mismo sexo. Así, se considera como masa ósea normal valores de DMO superiores a -1 desviación estándar (DE) con relación a la media de adultos jóvenes (Tscore  $\geq 1$ ); osteopenia valores de DMO entre -1 y -2.5 DE (T-score entre -1 y -2.5); osteoporosis valores de DMO inferiores a -2.5 DE (T-score  $< -2.5$ ) y osteoporosis establecida cuando junto con las condiciones previas se asocia una o más fracturas por fragilidad (Lewiecki y cols., 2004) (tabla 4).

Categorías	Valor de masa ósea según T-score
Normal	T-score $\geq 1$ DE
Osteopenia	T-score entre -1 y -2.5 DE
Osteoporosis	T-score $< -2.5$ DE

Tabla 4. Criterios diagnósticos de osteoporosis.  
Fuente: OMS 1994.

En la última definición de osteoporosis según la *NIH de 2001* se señaló que la disminución de la resistencia ósea y, por tanto, el aumento del riesgo de fractura que caracterizan a este proceso, dependía de dos elementos: la cantidad y la calidad óseas. El primero de ellos está representado por la DMO y su valor en la práctica clínica habitual radica en que es fácilmente medible. Por el contrario, el concepto de calidad ósea es mucho más complejo y difícil de evaluar. En él se incluyen diversos elementos como el remodelado óseo, la macro y microarquitectura del hueso y las propiedades materiales del tejido óseo como son la mineralización o la cantidad y calidad del colágeno presente.

#### **4.4.2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Se calcula que la osteoporosis afecta aproximadamente a unos 200 millones de mujeres en todo el mundo, de las que 75 millones corresponden a Estados Unidos, Europa y Japón (*Johnell y cols., 2006*). Resulta difícil conocer su verdadera prevalencia ya que se trata, en la mayoría de los casos, de una enfermedad asintomática, de manera que, cuando aparece su clínica lo hace en estadios más avanzados; es decir, en la fractura.

En el año 2010, mediante el censo poblacional, se estimó que había más de 99 millones de adultos mayores de 50 años en Estados Unidos, con una prevalencia general de osteoporosis del 10.3% y de baja masa ósea del 43.9%, lo que supone en cifras absolutas unos 10.2 millones de adultos con osteoporosis y 43.4 millones de adultos con baja masa ósea. Ajustando estas cifras según sexos, se estimó que 8.2 millones de mujeres y 2 millones de hombres presentaban rango de osteoporosis; mientras que 27.3 millones de mujeres y 16.1 millones de hombres presentaban baja masa ósea. Según estos datos, se estima que el número de adultos de  $\geq 50$  años con osteoporosis o baja masa ósea, tanto a nivel de columna lumbar como de cadera, aumentará en 10.4 millones de 2010 a 2030 (figura 10) (*Wright y cols., 2014*).

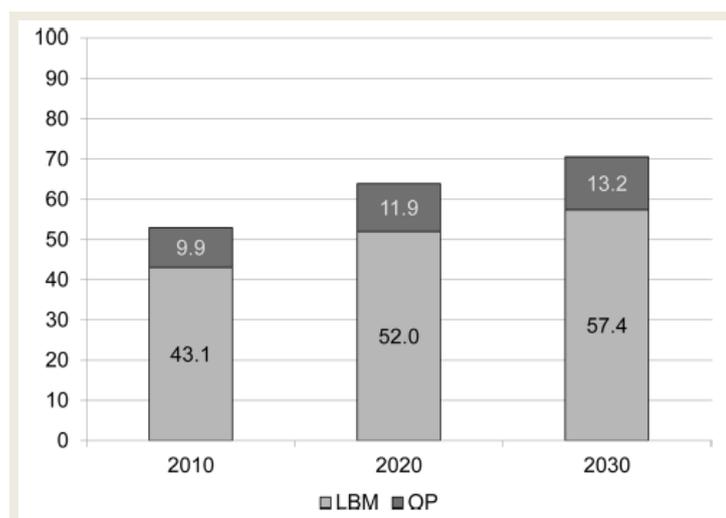


Figura 10. Estimación de osteoporosis (OP) y baja masa ósea (LBM) en número de millones para los próximos años.

Fuente: Wright y cols., 2014.

En el mismo año 2010, se calculó que 22 millones de mujeres y 5,5 millones de hombres de la Unión Europea (UE) tenían osteoporosis de acuerdo con el criterio diagnóstico de la OMS y que el coste de esta enfermedad, incluyendo las intervenciones farmacológicas fue de 37.000 millones de euros (*Hernlund, 2013*).

El envejecimiento actual de la población mundial, combinado con el crecimiento de las fracturas osteoporóticas, supone un elevado gasto mundial atribuible a esta enfermedad. En la década de los noventa, ya se calculó que para el año 2040, la osteoporosis supondría un gasto de 240 millardos de dólares sólo en Estados Unidos (*Cummings y cols., 1990*).

En España tienen osteoporosis densitométrica cerca de 2.5 millones de mujeres. Según los últimos datos publicados por el *INE en 2017*, en nuestro país el número total de defunciones en mujeres atribuido a osteoporosis y fractura patológica fue de 2.036 para todos los grupos de edad. Distribuido según estas edades, los datos empiezan a ser representativos a partir de los 60 años. La distribución por comunidades autónomas queda reflejada en la siguiente figura 11, siendo las comunidades autónomas con más defunciones por dicha causa Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana.

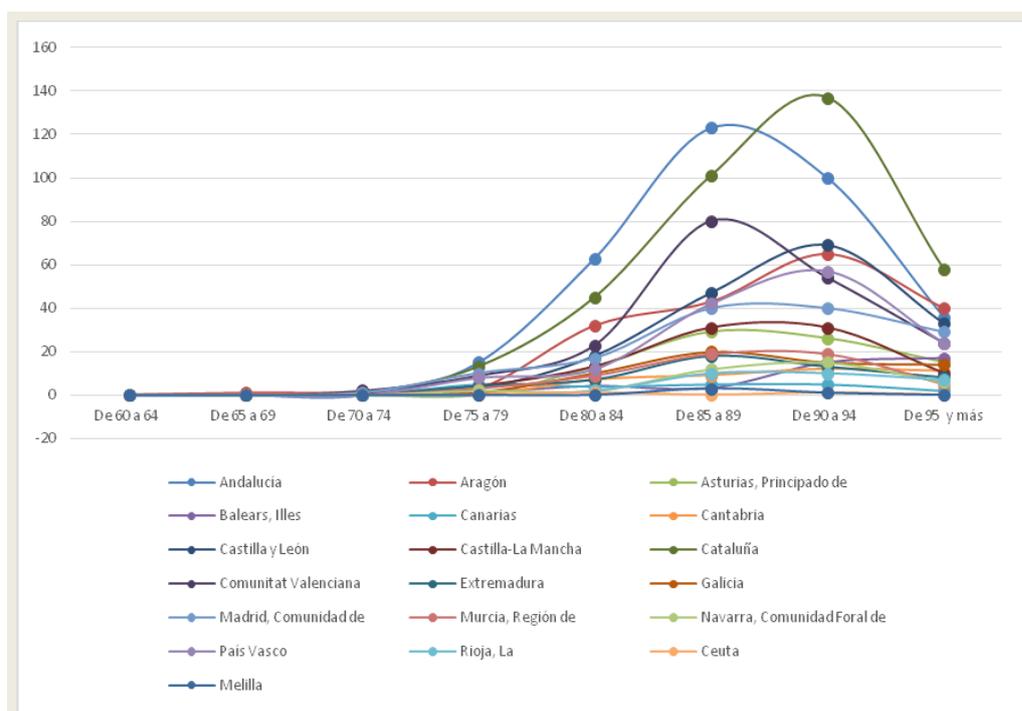


Figura 11. Defunciones en mujeres por osteoporosis y fractura patológica en España entre los 60 y > 95 años según comunidades autónomas.  
Fuente: INE 2017.

Es indiscutible que esta enfermedad afecta primordialmente a las mujeres y de que su prevalencia crece de manera exponencial a partir de los 50 años. Según datos de la *National Osteoporosis Foundation* para este año 2020, se calcula una prevalencia de osteoporosis en mujeres > 50 años de 10.1 millones en Estados Unidos. Dado que la población mundial está sufriendo un envejecimiento continuo, se prevé que la osteoporosis y la morbilidad relacionada con esta enfermedad aumenten en los próximos años, tanto a nivel de países desarrollados como en vías de desarrollo.

### 4.4.3. CLASIFICACIÓN

#### OSTEOPOROSIS PRIMARIA

La osteoporosis primaria puede ser de dos tipos principales: la osteoporosis postmenopáusica y la relacionada con la edad o la osteoporosis senil.

#### **Osteoporosis postmenopáusica o Tipo I:**

El déficit estrogénico es el factor de riesgo más importante para desarrollar osteoporosis, reconocido desde la época de Albright, quien en 1940 ya hablaba de "osteoporosis postmenopáusica" (*Holroyd y cols., 2008*). El cese de la actividad estrogénica ocasiona un desequilibrio del remodelado óseo con predominio neto de la resorción, lo que provoca un balance óseo negativo (*Riggs y cols., 2002*). Afecta especialmente al hueso trabecular, siendo características las fracturas vertebrales por aplastamiento, fracturas del cuello femoral y las del antebrazo distal.

**Osteoporosis senil o Tipo II**

Osteoporosis de bajo remodelado, se produce en ambos sexos y en edades más avanzadas, como consecuencia de la pérdida de cantidad y alteración de la calidad ósea que progresivamente tiene lugar con el transcurso de los años. Esta pérdida no es tan acelerada como en el tipo I.

En la siguiente tabla 5 se reflejan las diferencias entre ambos tipos de osteoporosis primaria.

	Tipo I	Tipo II
Edad (años)	51-75	>70
Relación mujer/varón	6/1	2/1
Pérdida de hueso	Trabecular acelerada	Trabecular y cortical no acelerada
Tipo de fractura	Vertebral	Vertebral y cadera
Función paratiroidea	Disminuida	Aumentada
Efecto de los estrógenos	Esquelético	Extraesquelético
Causa principal	Menopausia + factores predisponentes individuales	Factores relacionados con la edad

Tabla 5. Características de ambos tipos de osteoporosis primaria.  
Fuente: Riggs y cols., 1988.

## OSTEOPOROSIS SECUNDARIA

La osteoporosis secundaria es la consecuencia de determinadas enfermedades o un efecto secundario de algunos fármacos (tabla 5).

Estados hipogonadales	Trastornos endocrinos	Enfermedades gastrointestinales
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insensibilidad a andrógenos</li> <li>- Trastornos de la conducta alimentaria</li> <li>- Amenorrea de las atletas</li> <li>- Hiperprolactinemia</li> <li>- Panhipopituitarismo</li> <li>- Menopausia precoz</li> <li>- Síndrome de Turner y de Klinefelter</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Acromegalia</li> <li>- Insuficiencia suprarrenal</li> <li>- Enfermedad de Cushing</li> <li>- Diabetes mellitus tipo I</li> <li>- Hiperparatiroidismo</li> <li>- Secreción tumoral de PTH</li> <li>- Hipertiroidismo</li> <li>- Déficits nutricionales de Ca, Mg, vit D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad celiaca</li> <li>- Gastrectomía</li> <li>- Malabsorción</li> <li>- Enfermedad inflamatoria intestinal</li> <li>- Cirrosis biliar primaria</li> <li>- Enfermedad hepática grave</li> <li>- Insuficiencia pancreática exocrina</li> </ul>
Trastornos genéticos	Trastornos hematológicos	Drogas
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemocromatosis</li> <li>- Hipofosfatasa</li> <li>- Osteogénesis imperfecta</li> <li>- Síndrome de Ehler-Danlos</li> <li>- Síndrome de Marfan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mieloma múltiple</li> <li>- Leucemias y linfomas</li> <li>- Mastocitosis sistémicas</li> <li>- Anemia perniciosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticoagulantes: heparinas y dicumarínicos</li> <li>- Anticomiciales</li> <li>- Ciclosporina y tacrolimus</li> <li>- Drogas citotóxicas</li> <li>- Glucocorticoides y ACTH</li> <li>- Metotrexate</li> </ul>
Enfermedades reumáticas	Trasplante de órganos	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Artritis reumatoide</li> <li>- Espondilitis anquilosante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trasplante de médula</li> <li>- Trasplante de riñón, hígado, pulmón o corazón</li> </ul>	

Tabla 6. Causas de osteoporosis secundaria.

Fuente: Delgado y cols., 2010.

### 4.4.4. FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

#### FRACTURA POR FRAGILIDAD

La OMS considera fractura por fragilidad a la causada por un traumatismo mínimo, insuficiente para fracturar un hueso normal. Quedan excluidas de esta definición las fracturas producidas en las manos, los pies y la cara.

Las fracturas por fragilidad, a consecuencia de la osteoporosis, son responsables de un exceso de mortalidad, morbilidad, dolor crónico, ingreso en instituciones y costes económicos. La osteoporosis causa más de 8.9 millones de fracturas anuales en el mundo, aproximadamente 1.000 fracturas por hora (*Johnell y cols., 2006*).

Las fracturas osteoporóticas se pueden presentar en múltiples sitios, pero se consideran típicamente osteoporóticas las fracturas de la extremidad proximal del fémur, distal de radio y vértebras, siendo estas últimas las más frecuentes (*Cosman y cols., 2014*). Globalmente, el 61% de las fracturas osteoporóticas se observan en mujeres y aunque menos hombres sufren fracturas osteoporóticas que las mujeres durante el envejecimiento, se ha estimado que, uno de cada ocho hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura osteoporótica durante su vida (*Giusti y cols., 2014*).

## INTRODUCCIÓN

En 2010, el número de muertes relacionadas causalmente con fracturas en la UE fue de 43.000. Aproximadamente la mitad de las muertes relacionadas con fracturas en mujeres fueron atribuibles a fracturas de cadera, un 28 % a fracturas vertebrales clínicas y un 22 % a otras fracturas (Hernlund, 2013).

En 2013, la International Osteoporosis Foundation (IOF), en colaboración con la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica (EFPIA), realizó una auditoría integral de fracturas por osteoporosis y fragilidad en los 27 estados miembro de la UE (Svedborn y cols., 2013; Kanis y cols., 2013).

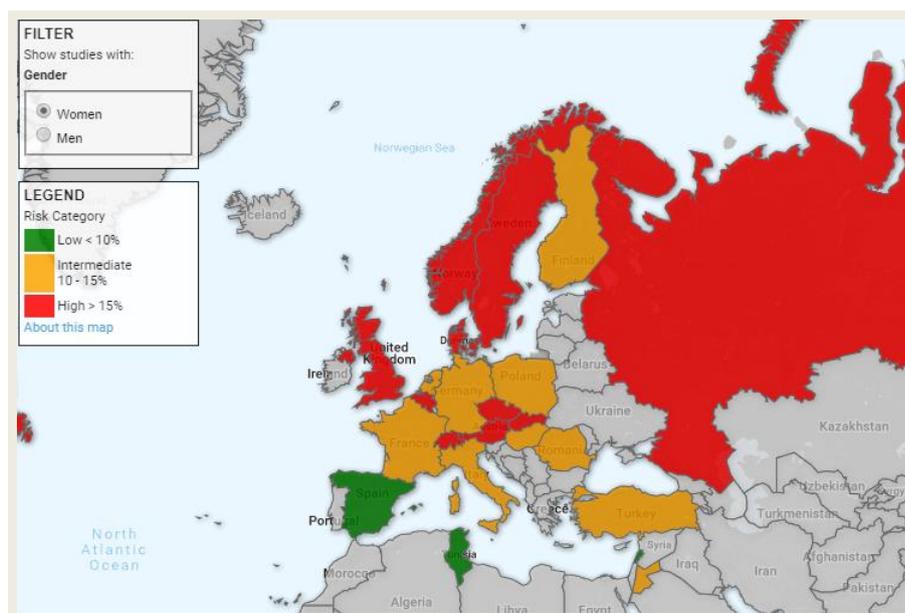


Figura 12. Probabilidad a diez años de una fractura osteoporótica para una mujer de 65 años con una fractura por fragilidad previa.  
Fuente: IOF 2019.

## FRACTURA DE CADERA

Las fracturas de cadera se consideran las fracturas osteoporóticas más importantes por su alta morbilidad asociada. En los pacientes con este tipo de fractura, menos del 50% se recuperará por completo, el 25% va a necesitar cuidados en su domicilio y un 20% requerirá dependencia continua posterior a la fractura (Siris y cols., 2014).

Son más frecuentes en mujeres, con una relación mujer/varón de 3 a 1. La edad más frecuente de aparición es entre los 75 y 80 años. La incidencia de fractura de cadera aumenta con la edad, incrementándose exponencialmente a partir de los 50 años, su incidencia en personas menores de 35 años es de 2/100.000 frente a los 3.000/100.000 en mayores de 85 años (Svedbom y cols., 2013) (figura 13).

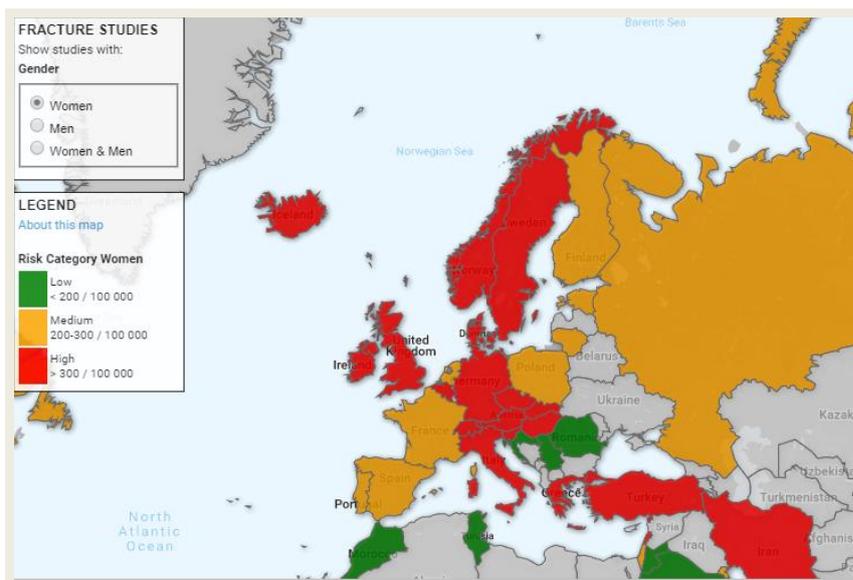


Figura 13. Mapa de incidencia de fractura de cadera.  
Fuente: IOF 2019.

## FRACTURA VERTEBRAL

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de establecer debido a que no existe un consenso sobre la definición radiológica de las deformidades y a que su presentación habitualmente es asintomática. En estudios en población europea como el European Prospective Osteoporotic Study (EPOS) y European Vertebral Osteoporotic Study (EVOS), a los 75-79 años de edad, la incidencia de fractura vertebral es de 13.6/1.000 personas/año para varones y de 29.3/1.000 personas/año para mujeres y la incidencia global por edad fue de 10.7/1.000 personas/año en mujeres y 5.7/1.000 personas/año en varones (*The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group., 2002*) (figura 14).

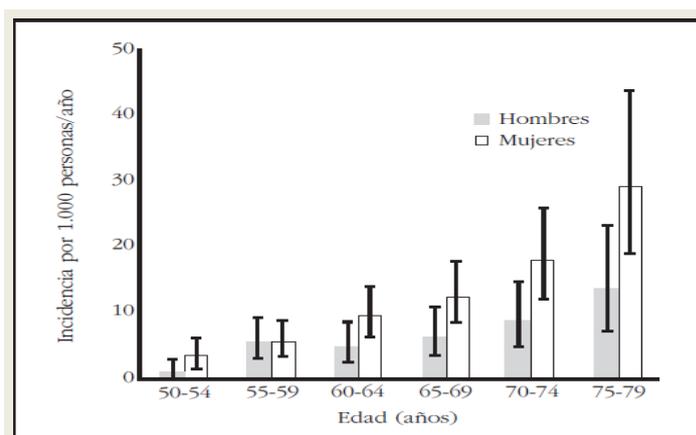


Figura 14. Incidencia de fractura vertebral en función de edad.  
Fuente: Estudio EPOS (Adaptado de Roy DK y cols., 2003).

#### 4.4.5. FACTORES DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y DE FRACTURAS ÓSEAS

Existen numerosos factores relacionados con el riesgo de osteoporosis y de fracturas óseas. Algunos de ellos influyen directamente sobre la resistencia ósea y otros se encuentran relacionados con la tendencia a las caídas y las características de las mismas. Tanto los factores óseos como los extraóseos actúan de forma compleja en cada individuo.

Los dos principales factores del desarrollo de fracturas son la edad y la DMO. Es importante tener en cuenta que la edad influye en la trascendencia de la disminución de la masa ósea: en edades jóvenes (50-60 años) el descenso de la DMO supone mucho menor riesgo de fractura que en edades avanzadas.

Dentro de estos factores de riesgo podemos diferenciar los dependientes de la DMO y los independientes de la DMO. Tabla 7.

<b>DMO Independiente</b>	<b>DMO Dependiente</b>
Edad	Hipogonadismo no tratado
Fractura por fragilidad previa	Síndromes malabsortivos
Historia materna de fractura de cadera	Disfunción tiroidea
Terapia oral con glucocorticoides	Enfermedad renal crónica
Tabaquismo activo	Hepatopatía crónica
Consumo alcohol $\geq 3$ unidades/día	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Artritis reumatoide	Inmovilidad
IMC $\leq 19$ kg/m <sup>2</sup>	Fármacos (inhibidores de la aromatasas, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tiazolidinedionas)
Caídas	

Tabla 7. Factores de riesgo para osteoporosis.

- a) Edad. Es el principal factor de riesgo asociado a fractura por fragilidad, cualquiera que sea su localización. La edad es un factor de riesgo independiente que, a partir de los 65 años, conlleva por cada período de 5 años un aumento del riesgo de fractura del 20-40% (Mak y cols., 2010). La incidencia máxima de fractura vertebral se produce a los 73-75 años, de fractura de cadera a los 80-85 años y de fractura de Colles a los 65-67 años (Nogués y cols., 2009). Este descenso de masa ósea asociado a la edad es debido principalmente a la disminución de la actividad osteoblástica ósea, junto con alteraciones en la homeostasis fosfocálcica, déficits nutricionales, la baja exposición solar y el sedentarismo.
- b) Sexo. Las mujeres y en especial las mujeres postmenopáusicas presentan mayor riesgo de osteoporosis. Los huesos son de menor tamaño y el pico de masa ósea es inferior al alcanzado por los varones. Además, las mujeres

tienen una mayor tasa de pérdida ósea asociada a la menopausia por la deficiencia de estrógenos, junto con una mayor expectativa de vida. Todo ello conlleva que alrededor del 40% de las mujeres presenten osteoporosis a partir de los 50 años de edad, mientras que sólo ocurre entre el 8-10% de los hombres (*Pietschmann y cols., 2009*)

- c) Fractura por fragilidad previa. El riesgo de fractura de un individuo con una fractura osteoporótica previa es de 2.2 veces mayor que el riesgo de un individuo sin dicho antecedente, para cualquier tipo de hueso, tanto en hombres como en mujeres. El riesgo puede aumentar dependiendo la edad del paciente y la presencia de más fracturas previas, independiente de la masa ósea. La presencia de una o más fracturas vertebrales multiplica por 5 el riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales en el periodo de un año (*Lindsay y cols., 2001*). En el caso de tratarse de una mujer con antecedente de fractura de cadera, el riesgo se duplica (*Black y cols., 2001*). No queda claro el motivo por el cual una fractura previa crea un riesgo elevado para futuras fracturas. Podría estar relacionado con una mayor propensión a caer o incapacidad para protegerse de las caídas.
- d) Bajo peso corporal. Cuando se lo comparó con un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>, un IMC de 20 kg/m<sup>2</sup> se asoció con un incremento casi al doble del cociente de riesgo de fractura de cadera (*Martínez Pérez y cols., 2011*).
- e) Antecedentes familiares de fractura. Antecedentes familiares de fractura se asocian a un mayor riesgo de sufrir cualquier tipo de fractura, fractura osteoporótica y fractura de cadera en hombres y mujeres en conjunto (*Watts y cols., 2017*).
- f) Caídas frecuentes. Las caídas son muy comunes entre las personas mayores: un tercio de las personas de 65 años y mayores se caen cada año y la mitad de ellas son mayores de 85 años (*Close y cols., 2005*). La mitad de los que se caen lo hacen varias veces, y aproximadamente el 5% de las caídas provocan una fractura.
- g) Menopausia temprana. Según el estudio de *Sullivan y cols., 2017* las mujeres que alcanzan la menopausia antes de los 40 años presentan un riesgo significativamente mayor de sufrir cualquier tipo de fractura en comparación con las mujeres que presentan este estado de menopausia a edades más avanzadas (40-49 años o  $\geq 50$  años) Este aumento del riesgo de fractura entre las mujeres con menopausia antes de los 40 años, se mantuvo independientemente de la intervención del estudio con terapia hormonal, suplementos de calcio y vitamina D, o ambas terapias. Estos hallazgos concuerdan con los estudios de *Svejmre y cols., 2012* o *van Der Voort y cols., 2003*. Así mismo, varios investigadores han demostrado que la edad temprana de la menopausia es un factor de riesgo independiente para fracturas osteoporóticas (*van der Klift y cols., 2004; Pinheiro y cols., 2009*).
- h) Enfermedades. La presencia de determinadas enfermedades se asocia a una mayor incidencia de osteoporosis. Entre estas enfermedades se incluyen: trastornos endocrinos, del tejido conectivo, enfermedades hepáticas, enfermedades respiratorias, carcinoma metastásico y mieloma

múltiple, anorexia nerviosa, mastocitosis y talasemia. Entre los trastornos endocrinos que aumentan la resorción ósea destacan: hipogonadismo, prolactinoma, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo e hipercortisolismo.

- i) Fármacos. Muchos fármacos se asocian a pérdida ósea aumentando el riesgo de osteoporosis y de fracturas (*Martínez Pérez y cols., 2011*). Los más importantes son los glucocorticoides (GC) administrados por vía oral. Además, destacan la heparina, el metotrexato, los inhibidores de la aromatasas (IA), los inhibidores de la bomba de protones, los agonistas de la GnRH (hormona gonadotropina) y los ISRS (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).  
El efecto de los GC sobre el hueso depende de la duración del tratamiento como de su dosis. Si bien todos los receptores de glucocorticoides tienen un mayor riesgo de pérdida ósea, el riesgo para hombres de edad avanzada y mujeres posmenopáusicas es mayor con dosis de GC de >20 mg diarios. El 30-50% de los pacientes que reciben GC sufren fracturas. La apoptosis de los osteocitos inducida por GC contribuye a un aumento temprano del riesgo de fractura previo una disminución de la DMO (*Whittier y cols., 2016*).
- j) Alcohol. La relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de fractura no es lineal. No se observa un aumento significativo del riesgo para consumos de 2 unidades o menos por día. Por encima de este umbral, el consumo de alcohol se asocia a un mayor riesgo del 23%, 38% y 68% de sufrir cualquier tipo de fractura, cualquier tipo de fractura osteoporótica y fractura de cadera, respectivamente (*Kanis y cols., 2005*).
- k) Tabaquismo. El tabaquismo activo se asoció con un riesgo mayor del 25% de sufrir cualquier tipo de fractura en comparación con los no fumadores y del 60% para fractura de cadera, después del ajuste por la DMO (*Wong y cols., 2007*).

### **4.4.6. ESCALAS DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURAS**

#### **ESCALAS DE RIESGO DE OSTEOPOROSIS**

En general, la osteoporosis ha sido evaluada midiendo la DMO, que guarda una estrecha correlación con la resistencia del hueso y constituye un buen parámetro de predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, como hemos comentado anteriormente la DMO no es el único parámetro que predice el riesgo de fractura, ya que también son importantes otros factores como la edad, el sexo, la raza, las diferencias geográficas y las enfermedades concomitantes (*Kanis y cols., 2001*). La combinación de DMO con los factores de riesgo mejora la detección del paciente de riesgo, incrementando su sensibilidad sin disminuir la especificidad (*Kanis y cols., 2002*).

Tomando como referencias únicamente los factores de riesgo clínicos, se han desarrollado varias escalas y tests capaces de predecir el riesgo de osteoporosis sin tener en cuenta la DMO del sujeto. El fin de estos sistemas es identificar aquellos pacientes en los que estaría indicado realizar una densitometría para calcular la DMO exacta. Actualmente estas escalas no son utilizadas como

método diagnóstico de osteoporosis ni como instrumento de cribado poblacional. El conjunto de todas ellas queda reflejado en la tabla 8.

### **Test SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation)**

Junto con el test ORAI y ABONE, es de los mejores validados. Comprende seis ítems y tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 32%. Su especificidad disminuye cuando se aplica a pacientes de edad más avanzada. Permite evitar un tercio de las densitometrías (*Edwards, 2017*).

### **Test ORAI (Osteoporosis Risk Assessment Instrument)**

Tiene tres ítems, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 45.1% (*Edwards, 2017*).

Cinco ítems, sensibilidad 92% y especificidad 21% (*Kharroubi y cols., 2017*).

### **Escala OST-T (Osteoporosis Self-assessment Tool)**

Valorada en varones americanos. Sensibilidad del 93% y especificidad del 66% (*Edwards, 2017*).

### **Test OSIRIS (OSteoporosis Index of RiSk)**

Clasifica a las pacientes en tres niveles de riesgo: bajo (no necesitan otra evaluación), medio (confirmación de forma inmediata) y alto (deberían iniciar tratamiento sin necesidad de otras exploraciones) (*Reginster y cols., 2004*).

### **Test ORACLE (Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate)**

Combina los factores de riesgo clínicos con ultrasonografía apendicular (*Richy y cols., 2004*).

### **Test ABONE (Age, Body Size, No Estrogen)**

De los mejores para predecir DMO T-score  $\leq -2.5$  DE en mujeres  $\geq 65$  años (*Crandall, 2015*).

### **Díez y cols**

Sensibilidad del 62.7% y especificidad del 70%. Permite evitar un 35.5% de exploraciones densitométricas.

## INTRODUCCIÓN

Escala	Punto de corte	Factores de riesgo / puntuación
NOF ( <i>National Osteoporosis Foundation</i> )	≥ 1	Un punto por: edad > 65, IMC < 22, historia familiar, historia personal, tabaquismo
SCORE ( <i>Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation</i> )	≥ 6	+5 para NO afroamericanos, +4 si AR, +4 por cada Frx OP (máximo 12 puntos), +1 <sup>er</sup> dígito de la edad × 3, +1 si NO THS, -peso en libras/10 (redondeado a número entero)
ORAI ( <i>Osteoporosis Risk Assessment Instrument</i> )	≥ 9	Edad: ≥ 75: +15, 65-75: +9, 55-65: +5; Peso < 60 kg: +9; NO THS: +2
ABONE ( <i>Age, Body Size, No Estrogen</i> )	≥ 2	Un punto por: edad > 65, peso < 63,5 kg, NO THS o ACO
OST-T ( <i>Osteoporosis Self-assessment Tool</i> )	Riesgo moderado (> -9) o alto (> 20)	Edad (años) – peso (kg)
ORACLE	0,27	QUS falange, edad, IMC, uso de THS, Frx a partir de 45 años
OSIRIS	≥ 1	Edad: años × -2 (quitar último dígito) Peso: kilos × +2 (quitar último dígito) Uso de THS/ +2 Frx de baja energía / -2
Díez et al	≥ 2 factores	Edad > 51, peso < 70 kg, < 32 años de vida fértil, > de 2 hijos

IMC: índice de masa corporal; AR: artritis reumatoide; Frx: fractura; OP: osteoporosis; THS: terapia hormonal sustitutiva; THS: terapia estrogénica sustitutiva; ACO: anticonceptivos orales.

Tabla 8. Escalas de riesgo de osteoporosis.  
Fuente: Jódar y cols., 2005.

## ESCALAS DE RIESGO DE FRACTURA

### Índice FRACTURE

Otra escala importante utilizada sobre todo en la primera década del siglo XXI, ha sido el índice FRACTURE. Este test se desarrolló con los datos ofrecidos por el estudio SOF (Study of Osteoporotic Fractures). En este estudio se incluyó una muestra de mujeres mayores de 65 años seguidas durante 5 años, obteniendo datos de densitometrías, de fracturas vertebrales y no vertebrales, así como de factores de riesgo (*Fink y cols., 2008*).

La utilización del índice FRACTURE sin densitometría tiene una sensibilidad del 66 % y una especificidad del 66.3% para un punto de corte de 4. El uso de la densitometría aumenta la sensibilidad a un 78.6%, con una especificidad del 61.7% para un punto de corte de 6. Estos puntos de corte supondrían un riesgo a cinco años de fractura vertebral del 7%, y de fractura no vertebral cercano al 20%.

El riesgo de fractura de cadera a los 4 años, con el punto de corte correspondiente, con y sin densitometría, estaría en torno al 2.5%. Esta herramienta permitiría identificar a mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera en un plazo de cinco años, las cuales se beneficiarían de una intervención precoz (*Black y cols., 2001*). Las variables que recoge este índice quedan reflejadas en la siguiente tabla 9.

Variables	Puntuación
1. ¿Cuál es su edad actual?	
- < 65 años	0
- 65-69 años	1
- 70-74 años	2
- 75-79 años	3
- 80-84 años	4
- ≥ 85 años	5
2. ¿Ha presentado alguna fractura después de los 50 años?	
- Sí	1
- No / No lo sabe	0
3. ¿Ha sufrido su madre una fractura de cadera después de los 50 años?	
- Sí	1
- No / No lo sabe	0
4. ¿Pesa usted 57 Kg o menos?	
- Sí	1
- No	0
5. ¿Fuma actualmente?	
- Sí	1
- No	0
6. ¿Habitualmente necesita utilizar los brazos para levantarse de la silla?	
- Sí	2
- No / No lo sabe	0
7. Resultado de la densitometría de cadera total (puntuación T) (si la tiene)	
- Puntuación T ≥ -1	0
- Puntuación T entre -1 y -2	2
- Puntuación T entre -2 y -2,5	3
- Puntuación T < -2,5	4

Tabla 9. Variables y puntuación del índice FRACTURE.

Fuente: Villarín y cols., 2015.

## Índice FRAX®

El FRAX es una herramienta desarrollada en 2008 por la OMS cuya finalidad consiste en evaluar el riesgo de fractura (*Kanis, 2009*). Se basa en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo con la DMO del cuello femoral.

Los modelos FRAX® han sido desarrollados a partir de estudios poblacionales, representando poblaciones de riesgo elevado (Suecia y Estados Unidos), riesgo moderado (China, España, Japón y Francia) y riesgo bajo (Turquía).

Esta herramienta calcula la probabilidad de fractura a los 10 años, proporcionando la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más importantes (vertebral, antebrazo, cadera u hombro), de la que se pueden derivar los umbrales de intervención (*Silverman, 2014*). Es útil para la detección de personas con un alto riesgo de fracturas, aunque no se recomienda su uso en pacientes que ya reciben un tratamiento específico para la osteoporosis.

Esta escala consta de doce variables: edad, sexo, peso, altura, historia de fractura previa, antecedente de fractura de cadera en los padres, tabaquismo activo, uso de glucocorticoides orales, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria, consumo de 3 o más unidades de alcohol al día y valor de la DMO en cuello femoral, si se dispone de este dato (tabla 10). Los datos que hay que introducir de forma obligatoria son la edad, el sexo, el peso (kg) y la talla (cm)

## INTRODUCCIÓN

del paciente. El resto, excepto la DMO, son variables dicotómicas; en éstas, si no se completan, se asume una respuesta negativa.

Variables incluidas en el índice FRAX®
Edad (entre 40 y 90 años)
Sexo
Raza y país de residencia (En el modelo de EEUU sólo acepta raza blanca, hispana, afroamericana y asiática)
Peso (Kg) y Talla (cm)
Antecedentes familiares de fractura de cadera
Fractura previa
Toma de corticoides (5 mg de Prednisona al día durante al menos 3 meses)
Tabaquismo actual y consumo de alcohol (3 medidas al día)
Diagnóstico confirmado de Artritis Reumatoide
DMO: en T-score o en g/cm <sup>2</sup> del cuello femoral
Osteoporosis secundaria*

Tabla 10. Factores de riesgo considerados en el índice FRAX®.

\*Las causas de osteoporosis secundaria consideradas en este índice son: diabetes tipo I (insulino-dependiente), osteogénesis imperfecta del adulto, hipertiroidismo no tratado durante largo tiempo, hipogonadismo o menopausia prematura (antes de los 45 años), malnutrición o malabsorción crónicas, hepatopatía crónica.

FRAX® es accesible online en <http://www.shef.ac.uk/FRAX> y permite el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica global y de la cadera en los próximos 10 años en diferentes poblaciones, incluida la española (figura 15), con edades entre 40-90 años y que no reciben tratamiento para la osteoporosis.

The screenshot shows the FRAX® online risk assessment tool for the Spanish population. The interface is in Spanish and includes a questionnaire with 12 questions. The user has selected 'España' as the country. The questions are:

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
- Sexo
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura Previa
- Padres con fractura de cadera
- Fumador Activo
- Glucocorticoides
- Artritis Reumatoide
- Osteoporosis Secundaria
- Alcohol 3 o más dosis por día
- DMO de Cuello Femoral (g/cm<sup>2</sup>)

There are 'Convert' buttons for weight and height, and 'Enviar' and 'Calcular' buttons at the bottom of the questionnaire.

Figura 15. Página de cálculo del riesgo de fractura para la población española mediante el FRAX®.

Este algoritmo proporciona dos valores de riesgo de fractura: el de fractura de cadera, y el de fractura osteoporótica mayor (conjunto de la fractura clínica vertebral, fractura de húmero, fractura de radio distal, además de la fractura de cadera). En España disponíamos de datos epidemiológicos adecuados de fractura de cadera, pero no de las demás. El resultado ha sido que la versión española del FRAX<sup>®</sup> proporciona un riesgo de fractura mayor muy inferior al que le corresponde, como han comprobado diversos estudios realizados al respecto (*González-Macías y cols., 2012*). En los estudios de cohortes es esperable un sesgo de no respuesta/participación que excluye a los individuos más enfermos de la población y que, en este caso, puede dar lugar a una infraestimación del riesgo de fractura (*Gómez y cols., 2010*).

Entre las limitaciones destaca la no inclusión en el modelo de ciertos factores de riesgo de fractura: deficiencia de vitamina D, caídas, actividad física, marcadores del remodelado, tratamiento previo de la osteoporosis y el uso de fármacos. El modelo no permite las combinaciones de factores de riesgo secundarios, no tiene en cuenta ni la dosis ni la duración de la exposición a los corticosteroides, así como ni el tabaco ni el alcohol (*Gómez y cols., 2010*).

La guía de la National Osteoporosis Foundation recomienda tratar cuando el riesgo absoluto de fractura mayor a 10 años es superior al 20%, o el de cadera superior al 3%, determinados por el FRAX<sup>®</sup>.

#### 4.4.7. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA

##### TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es una forma dura de tejido conectivo, dinámico, muy vascularizado y altamente organizado que requiere de un excelente acoplamiento de sus componentes para mantener su homeostasis, y tiene la particularidad única de poderse reparar y remodelar sin dejar una cicatriz.

El hueso se compone de dos tipos macroscópicos básicos: el hueso compacto (cortical) y el hueso esponjoso (trabecular). El 80% de la masa ósea es hueso compacto, que es muy abundante en la diáfisis de los huesos largos. El hueso cortical tiene una baja relación superficie/volumen y su principal función es la protección y el soporte. El hueso esponjoso está conformado por trabéculas dispuestas en panal y es abundante en las cavidades medulares en las porciones distales de los huesos largos y en los cuerpos vertebrales (tabla 11).

	Trabecular (esponjoso)	Cortical (compacto)
Vértebras	>66%	<34%
Área intertrancatérica	50%	50%
Cuello femoral	25%	75%
Radio (zona medial)	5%	95%
Radio (zona distal)	25%	75%

Tabla 11. Distribución del hueso trabecular y cortical en el esqueleto.

Entre las funciones del tejido óseo destacan servir de sustento y protección a las partes blandas, ser anclaje muscular y base de los movimientos, constituir un gran reservorio de iones como el calcio y servir de almacenaje activo de la médula ósea, interaccionando con las células precursoras de la hematopoyesis.

El mantenimiento de la función de soporte requiere una correcta integración de dos aspectos esenciales en fisiopatología ósea: la densidad ósea y la calidad del hueso. El desequilibrio de estos factores va a condicionar un aumento de la fragilidad ósea e incremento del riesgo de fracturas.

En el metabolismo óseo, intervienen varios tipos celulares. Las células óseas derivan de la médula ósea, e incluyen osteoclastos, osteoblastos, los osteocitos y las células de revestimiento óseo. Los osteoclastos derivan de los precursores hematopoyéticos mononucleares que llegan al hueso por vía sanguínea y están implicados en la resorción o eliminación de la matriz ósea. Los osteoblastos, los osteocitos y las células de revestimiento óseo derivan de las células estromales (*Kartsogiannis y cols., 2004*).

Los osteoblastos están encargados de la síntesis de la matriz ósea no mineralizada denominada osteoide, constituido en un 90% por fibras de colágeno tipo I. En el tejido maduro, las fibras están orientadas en haces paralelos, lo que le da al tejido una estructura laminar. En el hueso compacto las laminillas se disponen en forma concéntrica alrededor de los canales de Havers ocupados por vasos y nervios, constituyendo las osteonas. En el hueso trabecular y en la zona subperióstica de los huesos compactos las fibras se disponen en capas paralelas más o menos planas.

Durante el proceso de síntesis ósea, algunos osteoblastos quedan atrapados en la matriz ósea recién sintetizada y se transforman en osteocitos. Al igual que los osteoblastos, los osteocitos poseen procesos citoplasmáticos que hacen contacto con los de otros osteocitos y con los de los osteoblastos. Estos osteocitos participan en la homeostasis del calcio, movilizándolo desde la matriz y transportándolo por los canaliculos hacia los osteoblastos de la superficie. Este complejo laguna-canalículo, forma un tipo de circulación del líquido intersticial entre la laguna que aloja al osteocito y el sistema canalicular.

### **REMODELADO ÓSEO**

El hueso es un tejido metabólicamente activo que sufre un continuo proceso de remodelado, lo que confiere al esqueleto su capacidad regenerativa y de adaptación funcional. En los individuos jóvenes el remodelado mantiene la masa esquelética prácticamente invariable, mientras que el envejecimiento, la menopausia y distintas enfermedades alteran el balance del remodelado hacia un predominio de la resorción sobre la formación, lo que ocasiona una pérdida ósea y, como consecuencia, osteoporosis. El proceso de remodelado tiene lugar en las unidades básicas de remodelado (BMU), formadas por los tres tipos celulares presentes en el hueso. La unidad de remodelado se compone de un frente de osteoclastos seguido de un grupo de osteoblastos, un aporte vascular y nervioso, y tejido conectivo. Su vida media es de entre seis y nueve meses y se calcula que en un determinado momento están activas entre 1,5 y 2 millones de estas unidades. El desarrollo simultáneo de este proceso en múltiples unidades de remodelado apoya su regulación por factores del microambiente óseo. También se ha demostrado la influencia de factores hormonales, fuerzas mecánicas

locales y cambios ocurridos en el hueso como consecuencia del envejecimiento o daños por fatiga.

Se considera que la principal función del proceso de remodelado es el mantenimiento de las características mecánicas del hueso a través de la sustitución de las zonas dañadas por hueso nuevo. También es responsable de la organización espacial del hueso a la carga mecánica experimentada en cada momento y contribuye a la homeostasis mineral y especialmente al balance fosfocálcico. Hay que tener en cuenta que este remodelado óseo existe toda la vida.

### Fases

Se diferencian 5 etapas en el remodelado óseo (figura 16):

1. Fase quiescente: Se dice del hueso en condiciones de reposo.
2. Fase de activación: El primer fenómeno que tiene lugar es la activación de la superficie ósea previa a la reabsorción, mediante la retracción de las células limitantes (osteoblastos maduros elongados existentes en la superficie endóstica) y la digestión de la membrana endóstica por la acción de las colagenasas. Al quedar expuesta la superficie mineralizada se produce la atracción de osteoclastos circulantes procedentes de los vasos próximos.
3. Fase de resorción: Seguidamente, los osteoclastos comienzan a disolver la matriz mineral y a descomponer la matriz osteoide. Este proceso es acabado por los macrófagos y permite la liberación de los factores de crecimiento contenidos en la matriz, fundamentalmente TGF- $\beta$  (factor transformante del crecimiento  $\beta$ ), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), IGF-I y II (factor análogo a la insulina I y II).
4. Fase de formación: Simultáneamente en las zonas reabsorbidas se produce el fenómeno de agrupamiento de preosteoblastos, atraídos por los factores de crecimiento que se liberaron de la matriz que actúan como quimiotácticos y además estimulan su proliferación (*Cosman y cols., 2004*). Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se va a adherir el nuevo tejido y expresan BMPs (proteínas morfogenéticas óseas), responsables de la diferenciación. A los pocos días, los osteoblastos ya diferenciados van a sintetizar la sustancia osteoide que rellenará las zonas horadadas.
5. Fase de mineralización: A los 30 días del depósito de osteoide comienza la mineralización, que finalizará a los 130 días en el hueso cortical y a 90 días en el trabecular. Y de nuevo empieza fase quiescente o de descanso.

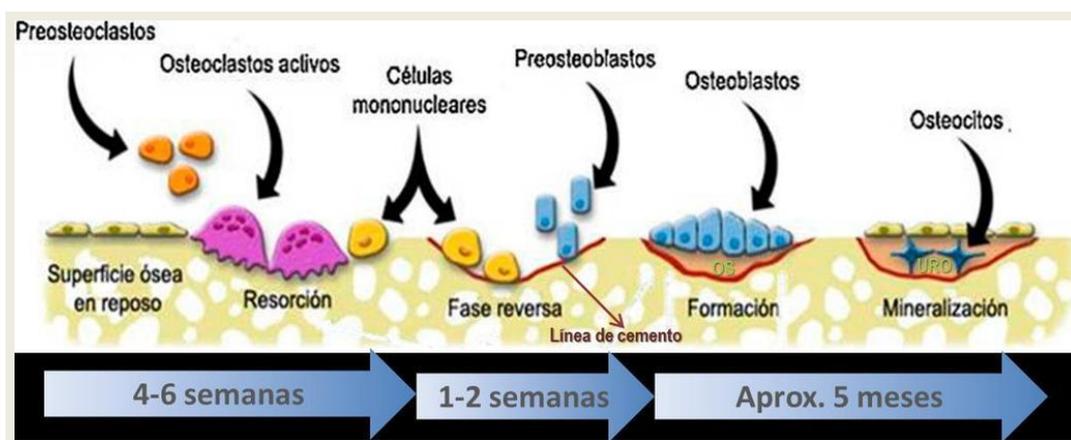


Figura 16. Fases del remodelado óseo.  
Fuente: Giribone y cols., 2013.

## FACTORES REGULADORES DEL REMODELADO ÓSEO

La regulación de esta remodelación es compleja ya que integra diversos estímulos mecánicos, hormonales, citoquinas y factores de crecimiento. Además, muchos de ellos actúan sobre osteoblastos y osteoclastos, o bien actúan estimulando a su vez una cascada de señales (*Terashima y cols., 2018*).

### Resorción ósea

El proceso de resorción ósea está controlado por una compleja interacción entre las células osteoblásticas y osteoclásticas (*Lorenzo y cols., 2008*). Las células encargadas de este proceso son los osteoclastos (figura 17).

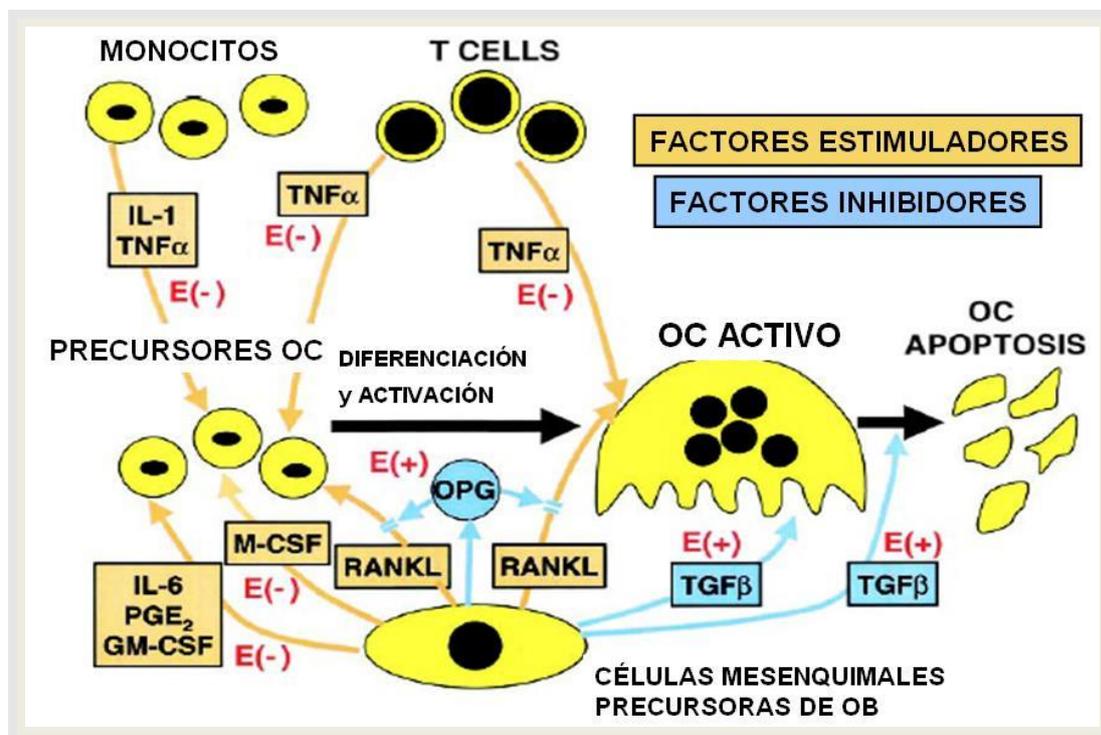


Figura 17. Mecanismos de regulación de la resorción ósea.  
Fuente: Reyes y cols., 2008.

El RANKL (ligando del activador del receptor de NF $\kappa$ B) es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento pro-resortivos. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, llamado RANK, estimula la fusión de los preosteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis (*Kostenuik y cols., 2005; Kearns y cols., 2008*).

A la interacción RANKL-RANK se opone la osteoprotegerina (OPG), una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que evita la activación de los osteoclastos, uniéndose al RANKL e impidiendo su unión al receptor. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis (*Khosla y cols., 2001*).

Para la osteoclastogénesis también es necesario el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) producido por los osteoblastos del estroma. El M-CSF se liga al receptor c-fms, incrementando la replicación de los osteoclastos y su diferenciación en osteoclastos maduros.

Las citoquinas intervienen en la regulación de la resorción ósea. La médula ósea contiene células que pueden producir prostaglandinas, óxido nítrico, factores de crecimiento y citoquinas (*Mundy y cols., 1995*). Las citoquinas son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas cuyo papel incluye diversas funciones celulares, como la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis. Los factores de crecimiento son polipéptidos de origen celular óseo o extraóseo que actúan esencialmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.

La interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y la prostaglandina E2 (PGE2) actúan incrementando la activación osteoclástica, favoreciendo así la resorción ósea. Sin embargo, el transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) interviene en la reducción de pérdida ósea, incrementando la apoptosis de los osteoclastos.

La regulación hormonal del metabolismo óseo se realiza mediante hormonas sistémicas que actúan estimulando la resorción ósea sobre las células osteoblásticas del estroma. Entre las hormonas involucradas destacan la hormona paratiroidea (PTH), 1,25-dihidroxi-vitamina D (25-OH-D), las hormonas tiroideas, la calcitonina, la insulina y la hormona de crecimiento (GH). La PTH, la vitamina D y las hormonas tiroideas estimulan los osteoclastos, favoreciendo la resorción ósea (*Lawrence y cols., 2003*). Por el contrario, la calcitonina tiene una actividad inhibidora de la resorción ósea, y la GH estimula la actividad de los osteoblastos, aumentando la síntesis de colágeno, osteocalcina (OC) y fosfatasa alcalina (FA).

Las hormonas sexuales juegan un papel importante sobre el hueso. Los estrógenos incrementan los niveles de OPG y suprimen la síntesis de determinadas citoquinas y factores de crecimiento (IL-1, IL-6, PGE2, GM-CSF y TNF $\alpha$ ), frenando la diferenciación y activación de los proosteoclastos. Por otra parte, también actúan sobre los osteoclastos incrementando su apoptosis, tanto directamente como potenciando la síntesis de TGF- $\beta$  (*Riggs y cols., 2002*).

## INTRODUCCIÓN

Esta actividad explicaría la pérdida de hueso ligada al hipoestrogenismo tras la menopausia. Se produce una situación de alto remodelado óseo, con aumento del número de unidades de remodelado activas y un desequilibrio osteoclasto-osteoblasto, con aumento de la actividad osteoclástica en cada una de ellas, lo que da lugar a una pérdida acelerada de masa ósea (figura 18).

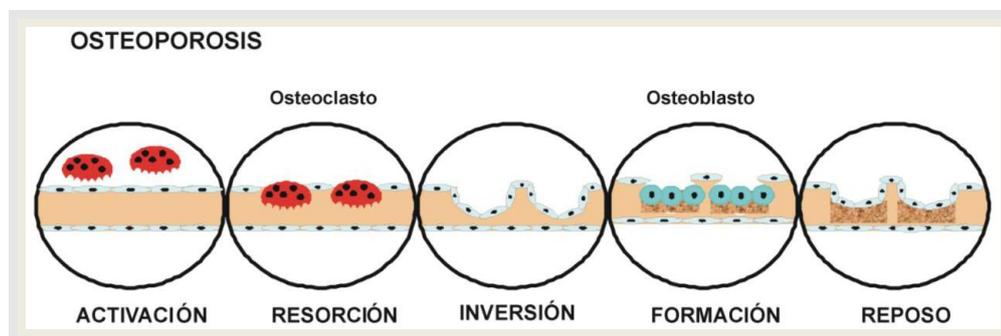


Figura 18. Ciclo de remodelación ósea en osteoporosis.  
Fuente: Brance, 2014.

### Formación ósea

Los osteoblastos son las células implicadas en la formación de hueso. Proceden de las células del estroma que han sufrido un proceso de diferenciación mediante la interacción de factores locales y sistémicos.

La fase de formación integra dos procesos: la síntesis de osteoide y la fase posterior de mineralización. Durante esta fase las células precursoras de los osteoblastos son atraídas a la zona de resorción por la acción de diversos factores quimiotácticos liberados en la matriz ósea durante la resorción: TGF  $\beta$ , colágeno tipo I, factores de crecimiento insulínico I y II (IGF-I, IGF-II). Las células precursoras de los osteoblastos se diferencian y proliferan a través de la activación de distintos genes como el de la fosfatasa alcalina, osteocalcina o el colágeno tipo I (*Kawaguchi y cols., 2005*).

	Estimulan formación	Estimulan reabsorción	Inhiben reabsorción
Factores de crecimiento	BMP-2 (Proteína morfogenética ósea-2) BMP-4 (Proteína morfogenética ósea-4) BMP-6 (Proteína morfogenética ósea-6) BMP-7 (Proteína morfogenética ósea-7) IGF-I (factor análogo a la insulina I) IGF -II (Factor análogo a la insulina II) TGF- $\beta$ (Factor transformante del crecimiento $\beta$ ) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial)	TNF (Factor de necrosis tumoral) EGF (Factor de crecimiento epidérmico) PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas) FGF (Factor de crecimiento fibroblástico) M-CSF (Factor estimulante de colonias de macrófagos) GM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos)	
Citoquinas		IL-1 (Interleuquina -1) IL-6 (Interleuquina -6) IL-8 (Interleuquina -8) IL-11 (Interleuquina -11) PGE <sub>2</sub> (Prostaglandina E-2) PGE <sub>1</sub> (Prostaglandina E-1) PGG <sub>2</sub> (Prostaglandina G-2) PGI <sub>2</sub> (Prostaglandina I-2) PGH <sub>2</sub> (Prostaglandina H-2)	IFN- $\gamma$ (Interferón $\gamma$ ) IL-4 (Interleuquina-4)

Tabla 12. Factores locales reguladores del remodelado óseo.  
Fuente: Fernández-Tresguerres y cols., 2006.

## 4.4.8. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON OSTEOPOROSIS

### EVALUACIÓN CLÍNICA

La sospecha clínica inicial de osteoporosis se obtendrá al realizar una anamnesis detallada y, en menor medida, con la exploración física del paciente (tabla 13). El diagnóstico de osteoporosis se obtendrá con la confirmación de una baja DMO en la densitometría de control y/o con la presencia de fracturas por fragilidad.

Anamnesis a realizar	Exploración física (Green y cols., 2004)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad</li> <li>- Sexo</li> <li>- Raza</li> <li>- Historia gestacional</li> <li>- Historia menstrual</li> <li>- Número de embarazos</li> <li>- Lactancia</li> <li>- Hábitos tóxicos</li> <li>- Encuesta dietética (Calcio y Vitamina D)</li> <li>- Actividad física</li> <li>- Exposición solar</li> <li>- Caídas previas (fracturas)</li> <li>- Presencia de otras enfermedades</li> <li>- Fármacos concomitantes</li> <li>- Antecedentes familiares (Enfermedad metabólica ósea o colagenopatía)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estática global del raquis</li> <li>- Peso, talla, IMC, envergadura</li> <li>- Evaluación de la marcha</li> <li>- Test de fracturas vertebrales</li> </ul>

Tabla 13. Datos a recoger en la historia clínica del paciente con osteoporosis.

### DETERMINACIONES ANALÍTICAS

#### Analítica general

En la mayoría de pacientes, los parámetros analíticos sanguíneos suelen ser normales. Estas pruebas nos sirven para descartar causas secundarias de osteoporosis. Los parámetros que deben ser determinados son:

- Hemograma completo con velocidad de sedimentación globular (VSG), glucemia, iones, calcio y fósforo, función renal y hepática, perfil lipídico, TSH.
- Pruebas de laboratorio más específicas en función de los hallazgos clínicos o de laboratorio previamente reseñados: 25-OH-vitamina D, PTH, FSH, LH, testosterona, estradiol, prolactina.

Según *Johnson y cols., 2015*, la mínima batería de parámetros a determinar coste-efectiva en adultos mayores con riesgo de caídas y fracturas debe incluir: 25-OH-vitamina D, PTH, TSH, creatinina/filtrado glomerular, testosterona en hombres y calcio sérico.

### **Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo**

La matriz orgánica del hueso está constituida por colágeno tipo I en un 90%. Durante el proceso de degradación extracelular se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de protocógeno, que son los que pasan al torrente sanguíneo (*Szulc y cols., 2008*). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo miden estos productos generados durante el proceso de formación o degradación de la matriz ósea y pueden determinarse tanto en sangre como en orina. Su análisis repetido en intervalos cortos permite una evaluación del recambio óseo de forma seriada (*Romero y cols., 2012*).

La aplicación clínica actual más relevante de los marcadores de recambio óseo en la osteoporosis es la evaluación de la respuesta terapéutica. También se ha estudiado su utilidad en la predicción del riesgo de fractura y de pérdida de masa ósea, así como su correlación con la DMO. Sin embargo, los resultados de los trabajos han sido dispares en función del tipo de estudio, la población y el marcador analizados (*Navarro y cols., 2008*).

Aunque no se consideran apropiados para el diagnóstico de osteoporosis, sí pueden aportar información adicional y complementaria a la suministrada por la DMO en el estudio de estos pacientes y ser útiles para el clínico a la hora de seleccionar a la población susceptible de tratamiento y de valorar la eficacia de éste.

En la actualidad, los marcadores de formación más sensibles en la osteoporosis posmenopáusica son fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (FAO, OC y P1NP), mientras que entre los marcadores de resorción destacan las formas telopeptídicas:  $\beta$ -crossLaps en suero ( $\beta$ -CTX) y telopéptido N-terminal del colágeno tipo I en orina (NTX) (*Garnero, 2008*). Todos ellos quedan recogidos en la tabla 14.

La International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) han recomendado el uso del PINP como marcador de formación y del  $\beta$ -CTX como marcador de resorción en los estudios clínicos (*Vasikaran y cols., 2011; Cavalier y cols., 2019*).

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
<b>Suero</b> Fosfatasa alcalina total (FA) Fosfatasa alcalina ósea (FAO)  Osteocalcina (OC) Propéptido C-terminal del protocólágeno tipo I (PICP) Propéptido N-terminal del protocólágeno tipo I (PINP)	<b>Suero</b> Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP) $\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTX) Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)  <b>Orina</b> Excreción urinaria de calcio Hidroxiprolina Piridinolina (Pir) Deoxipiridinolina (Dpir) Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP) $\alpha$ -CrossLaps ( $\alpha$ -CTX) Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)

Tabla 14. Marcadores bioquímicos de remodelado óseo.

Fuente: Garnero, 2008.

## EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA

### Masa ósea

La masa ósea es la medida de la cantidad de minerales (por lo general, calcio y fósforo) que contiene cierto volumen de hueso. También se llama densidad mineral ósea, densidad ósea, y DMO.

Los cambios de masa ósea son secundarios a cambios en el balance entre la resorción y la formación óseas. Durante la infancia y la adolescencia existe una elevada resorción ósea, pero con una formación de hueso todavía mayor, con el resultado de aumento de la masa esquelética. Esta situación anabólica llega al pico máximo de masa ósea aproximadamente en la tercera década, tras la cual la resorción del hueso supera la formación, con pérdida progresiva de masa ósea (*Lawrence y cols., 2003*) (figura 19).

La masa ósea en la mujer adulta está determinada por la interacción de cuatro factores esenciales: la herencia genética, el ejercicio físico, el estado nutricional y la situación hormonal personal. Las mujeres menopáusicas, a consecuencia del cese de la producción de esteroides a nivel ovárico, tienen una mayor pérdida de masa ósea, principalmente en los primeros cinco años siguientes a la menopausia.

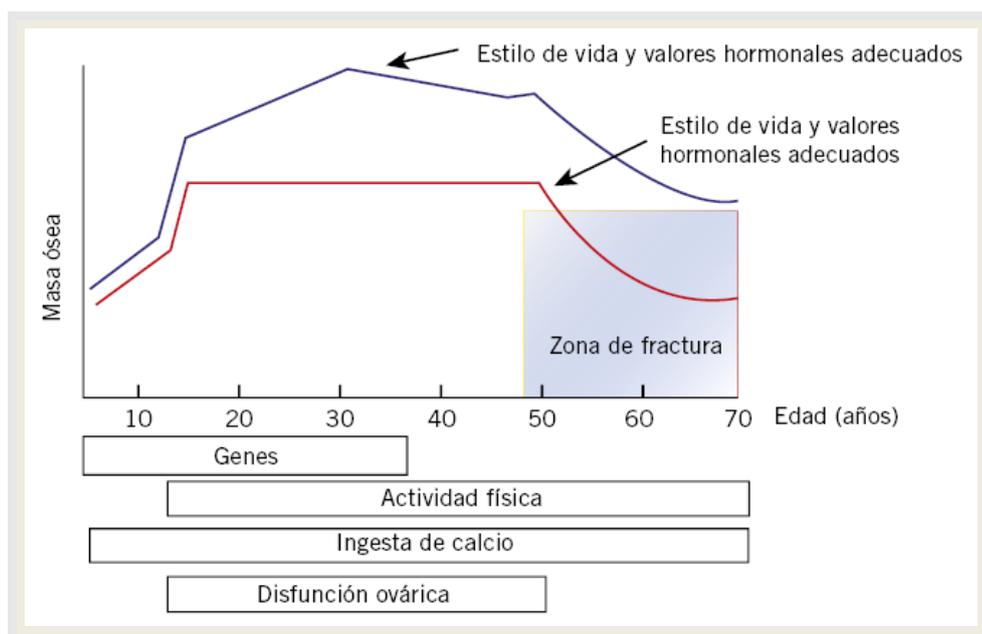


Figura 19. Curvas de masa ósea normal y alterada.  
Fuente: López-Robledillo, 2017.

## Medición De La Masa Ósea

Las indicaciones para la determinación de la DMO en mujeres según la International Society of Clinical Densitometry (ISCD) Position Development Conference (*Baim y cols., 2008*) se enumeran a continuación:

- Mujeres de 65 años de edad o mayores.
- Mujeres postmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura.
- Mujeres en la transición hacia la menopausia con factores de riesgo de fractura, como bajo peso corporal, fractura previa o uso de medicación de alto riesgo.
- Sujetos con una fractura por fragilidad.
- Adultos con una enfermedad o trastorno asociado a una baja masa ósea o pérdida ósea.
- Adultos que tomen medicamentos asociados a una baja masa ósea o pérdida ósea.
- Cualquier persona en la que se contemple la administración de un tratamiento farmacológico.
- Cualquiera que esté en tratamiento, para monitorizar el efecto terapéutico.
- Cualquier persona no tratada en la que la demostración de una pérdida de masa ósea promovería el inicio de un tratamiento.

La evaluación indirecta cuantitativa de la masa ósea se puede llevar a cabo mediante diferentes técnicas densitométricas. Todas ellas se fundamentan en la variación que produce el tejido óseo mineralizado sobre agentes físicos.

Por su aplicación clínica, se pueden clasificar entre las que permiten evaluar hueso axial y los que exploran huesos periféricos, ya que, por la metodología que emplean, no pueden acceder a huesos con abundante tejido blando adyacente.

Las técnicas axiales (DXA: *dual X-ray absorptiometry*; QCT: *quantitative computed tomography*) permiten explorar vértebras y cadera. Mientras que la QCT permite sustraer y analizar el hueso trabecular y cortical de forma diferenciada, la DXA evalúa conjuntamente el hueso trabecular y cortical.

La mejor precisión de la DXA, su menor exposición radiológica (0,5 mSv; 20 veces menos que QCT) y la ausencia de radiación de dispersión han hecho que la DXA sea el patrón de oro en la evaluación incruenta de la masa ósea (Gómez y cols., 2009).

Densitometría radiológica de doble energía o absorciometría con rayos x de doble energía (DXA O DEXA)

La absorciometría con rayos X de doble energía (DXA o DEXA) es la técnica de elección para diagnosticar la osteoporosis y monitorizar la respuesta al tratamiento. Está basada en la absorción variable de los rayos X por los diferentes componentes del organismo y emplea fotones de rayos X de alta y baja energía.

Su modalidad más habitual en la práctica clínica es la densitometría ósea axial, centrada sobre la columna lumbar y la cadera (figura 20). Esta técnica permite cuantificar la DMO. Y, a partir de esos datos, se puede estimar el riesgo de fractura, tomar decisiones terapéuticas, y evaluar la respuesta al tratamiento (Cummings y cols., 2002).

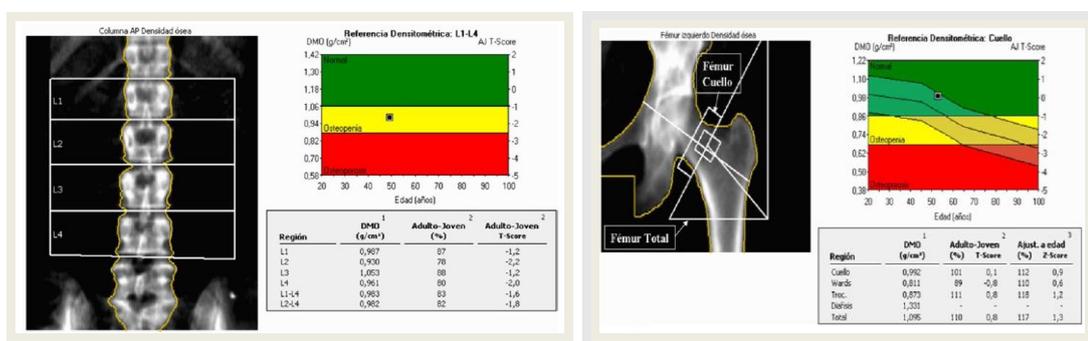


Figura 20. DXA columna lumbar y de cadera.

Parámetros evaluados en la densitometría ósea

Tras la adquisición y análisis de la DXA, el equipo calcula varios parámetros (tabla 15).

El contenido mineral óseo (CMO) es la cantidad de calcio determinada mediante la energía absorbida por él en una región concreta.

La DMO, mucho más relevante, es la cantidad media de mineral por unidad de área. Se calcula dividiendo el contenido mineral óseo por unidad de superficie (g/cm<sup>2</sup>).

Comparando con la base de datos de referencia se obtienen los valores empleados para diagnóstico, es decir, la puntuación T y puntuación Z.

La puntuación T es el valor empleado para diagnosticar la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y varones con edad igual o superior a 50 años. Se define la puntuación T como el número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia adulta joven del mismo sexo.

La puntuación Z se utiliza en mujeres premenopáusicas, en varones con edad inferior a 50 años y en niños y adolescentes (hasta 20 años). Se define la puntuación Z como el número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia de la misma raza, sexo y edad.

CMO	Contenido mineral óseo	<i>Bone mineral content</i>	BMC
DMO	Densidad mineral ósea	<i>Bone mineral density</i>	BMD
DS	Desviación estándar	<i>Standard deviation</i>	SD
Puntuación T	Número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia adulta joven del mismo sexo		
Puntuación Z	Número de desviaciones estándar de diferencia entre el valor de DMO del paciente y la media de una población de referencia de la misma raza, sexo y edad		
Osteopenia	Puntuación T entre -1 y -2,5		
Osteoporosis	Puntuación T ≤ -2,5		
IMC	Índice de masa corporal	<i>Body mass index</i>	BMI
Relación A/G	Relación porcentaje grasa pélvica androide y ginoide A/G ratio		

Tabla 15. Parámetros evaluados en DXA.

## EVALUACIÓN DE LA CALIDAD ÓSEA

### Calidad Ósea

El término calidad ósea hace referencia a las propiedades físicas del hueso que expresan la resistencia a la fractura ante una demanda funcional a la que es sometido. El hueso es un material muy complejo, ya que no es homogéneo, y tiene la capacidad de alterar sus propiedades en respuesta a las cargas a la que es sometido.

A causa de su compleja estructura, para conocer y comprender las propiedades biomecánicas del hueso, deben tenerse en cuenta los distintos niveles estructurales. El hueso, al igual que otros materiales biológicos, posee lo que se conoce como estructura jerárquica, compuesta de distintos niveles a medida que variamos la escala (figura 21). En la tabla 16 se definen dichos niveles, según las clasificaciones establecidas por diferentes autores en los últimos años (*Rho y cols., 1998; Weiner y Wagner, 1998; Hoffler y cols., 2000; An, 2000*). Cada una de estas escalas o niveles jerárquicos va a tener influencia en las características biomecánicas del hueso.

Nivel jerárquico	Componentes principales	Referencia
Macroestructura	Hueso cortical y trabecular	(Rho <i>et al.</i> , 1998) <sup>3</sup>
Microestructura	Osteonas y trabéculas individuales	
Submicroestructura	Láminas	
Nanoestructura	Colágeno fibrilar y componentes minerales	
Subnanoestructura	Estructura molecular de los distintos elementos	
Nivel 7	Hueso entero	(Weiner and Wagner, 1998) <sup>4</sup>
Nivel 6	Hueso cortical y trabecular	
Nivel 5	Osteonas	
Nivel 4	Patrones de las fibras (hueso maduro <i>vs.</i> hueso intersticial)	
Nivel 3	Fibras de colágeno	
Nivel 2	Fibrillas de colágeno y minerales	
Nivel 1	Moléculas	(Hoffler <i>et al.</i> , 2000) <sup>5</sup>
Nivel hueso entero	Hueso entero o representativo de ambos subtipos	
Nivel arquitectural	Hueso cortical o trabecular	
Nivel tisular	Trabéculas y osteonas individuales	
Nivel laminar	Láminas	
Nivel ultraestructural	Componentes minerales y moleculares	(An, 2000) <sup>6</sup>
Macroestructura	Hueso entero o representativo de ambos subtipos	
Arquitectura	Bloques de hueso cortical o trabecular	
Microestructura	Trabéculas y osteonas individuales	
Submicroestructura	Láminas, fibras grandes de colágeno	
Ultra o nanoestructura	Fibrillas y moléculas de colágeno, componentes minerales	

Tabla 16. Clasificación y definición de los niveles jerárquicos del hueso propuestos por distintos autores.

Fuente: Caeiro y cols., 2013.

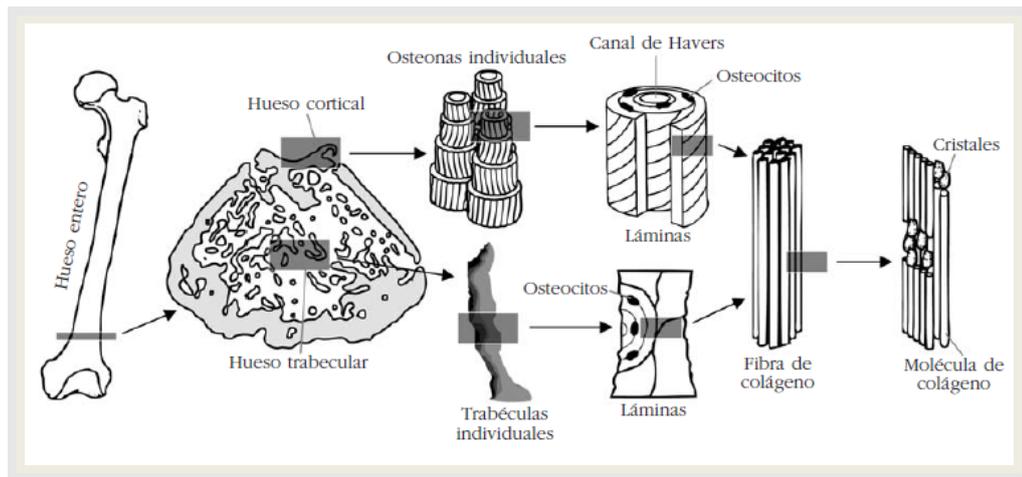


Figura 21. Esquema representativo de los diferentes niveles en la estructuración mecánica del hueso.

Fuente: Caeiro y cols., 2013.

### Biomecánica de los componentes tisulares

En función de la estructura del hueso y de su comportamiento biomecánico, podemos encontrar dos subtipos tisulares: el hueso cortical y el hueso trabecular o esponjoso. Las diferencias morfológicas entre hueso cortical y trabecular producen importantes implicaciones biomecánicas. El hueso cortical posee un módulo elástico mayor, por lo que su curva de esfuerzo-deformación presenta una mayor pendiente. Esto implica que es capaz de soportar un alto grado de carga por unidad de superficie con un bajo índice de deformación, lo que le confiere una gran rigidez. Sin embargo, el hueso trabecular presenta un módulo de Young menor y biomecánicamente describe una curva más aplanada, lo que se traduce en que la carga soportable por unidad de superficie es menor, pero con un mayor índice de deformación, lo que conlleva mayor flexibilidad (figura 22).

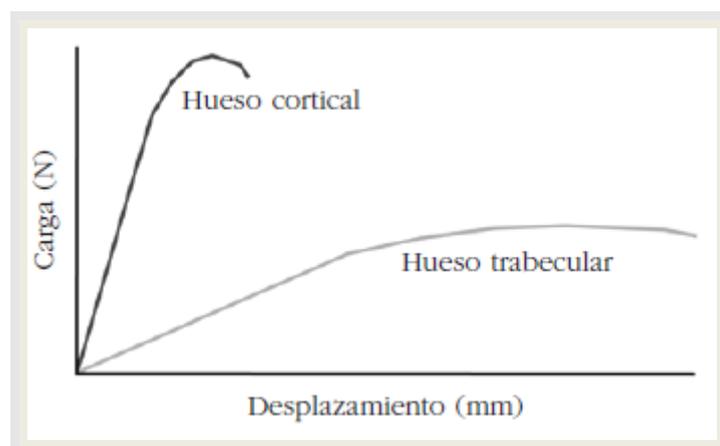


Figura 22. Comportamiento biomecánico del hueso.

Fuente: Caeiro y cols., 2013.

Para poder entender el comportamiento dinámico del hueso, éste debe analizarse según 3 niveles estructurales: la macroestructura, la microestructura y la ultraestructura.

### Niveles jerárquicos

#### 1. Macroestructura: arquitectura ósea-geometría ósea

La geometría ósea, que traduce la macroarquitectura, otorga importantes propiedades biomecánicas al hueso. Dependiente del proceso de modelado y remodelado, es uno de los elementos que se pueden modificar para adaptar el hueso a la pérdida mineral asociada al envejecimiento. Explica además una buena parte de las diferencias entre varones y mujeres en el riesgo de fractura, ya que confiere al hueso cortical características diferenciales (*Beck, 2000*). Es sabido que cuanto mayor es el tamaño de un hueso, mayor será su resistencia, hasta un cierto límite.

#### 2. Microarquitectura ósea

Define la disposición tridimensional de la trama ósea que constituye fundamentalmente el hueso trabecular. Con el desarrollo de la enfermedad, esta trama se deteriora de forma progresiva. Las estructuras trabeculares horizontales se perforan y se convierten en trabéculas lineales y acaban desapareciendo. Las trabéculas verticales pierden sus conexiones transversales horizontales y, desde un punto de vista estructural, se alargan, adelgazan y a la vez se desconectan, con el resultado final de un hueso trabecular que pierde sensiblemente la resistencia (*Mellibovsky y cols., 2010*) (figura 23).

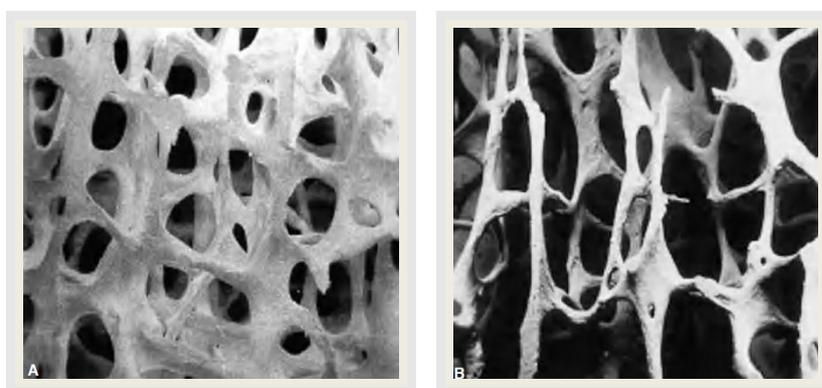


Figura 23. Microarquitectura ósea en hueso normal (A) y osteoporótico (B).  
Fuente: Mellibovsky y cols., 2010.

De manera progresiva, se producen perforaciones parciales en las trabéculas restantes que actúan como puntos críticos de debilitamiento donde se concentra el estrés mecánico. Así toda la estructura se afecta de tal manera que ante mínimas presiones mecánicas el hueso cede y se fractura (*Gómez y cols., 2000; Goldstein y cols., 2005*).

### 3. Ultraestructura ósea

Describe la composición y la arquitectura a escala molecular. La interconexión entre los materiales orgánicos (el 80% de colágeno tipo I que conforma la matriz celular) y un 20% de matriz de elementos inorgánicos (matriz mineral compuesta por cristales de hidroxiapatita y de fosfato de calcio amorfo) confieren al tejido óseo una parte de sus características biomecánicas. El colágeno proporciona sobre todo la rigidez y la resistencia a la tracción en el sentido longitudinal. Además, el colágeno no sólo aporta sus propiedades elásticas, sino también las plásticas. Por otra parte, los cristales de hidroxiapatita aportan al tejido óseo la resistencia y la rigidez a la compresión (figura 24).

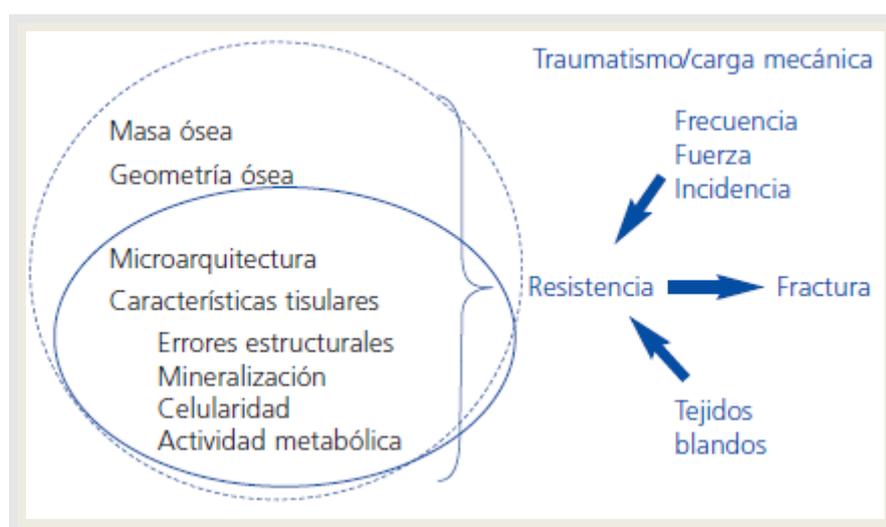


Figura 24. Patogénesis de la fractura por fragilidad. Círculo discontinuo: variables relacionadas con la calidad ósea de un determinado hueso como elemento mecánico. Círculo continuo: variables del propio tejido óseo.

Fuente: Gómez y cols., 2009.

### MEDICIÓN DE LA CALIDAD ÓSEA

A diferencia de la DMO, que sí es cuantificable y, por lo tanto, permite comparar los casos problema con valores de normalidad, hasta la fecha actual no se dispone de una herramienta estandarizada capaz de medir de forma precisa y exhaustiva la calidad ósea en la práctica clínica habitual. En este aspecto, sólo tenemos acceso a una serie de herramientas que nos permiten aproximarnos a aspectos parciales y que forman parte de una ecuación que hasta ahora no se ha podido definir.

Para la valoración de la microarquitectura disponemos de la biopsia ósea, la resonancia magnética (RM), la microtomografía computarizada ( $\mu$ TC) in vivo e in vitro, y, de manera indirecta, el Trabecular Bone Score. Para la valoración del remodelado óseo disponemos de la histomorfometría en biopsia ósea marcada con tetraciclinas y la tomografía por emisión de positrones (PET) (Gómez y cols., 2009) (figura 25).

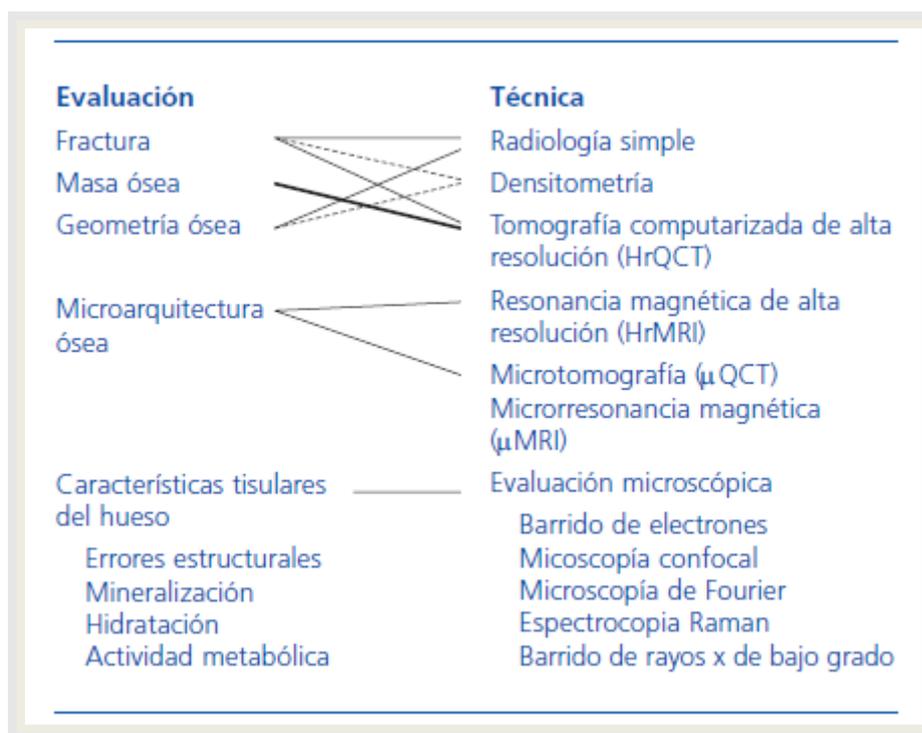


Figura 25. Variables relacionadas con la resistencia del hueso y sus técnicas de evaluación.  
Fuente: Gómez y cols., 2009.

### Histomorfometría ósea

La histomorfometría ósea permite determinar tanto elementos estáticos como dinámicos de la estructura del hueso. Estos elementos son: volumen trabecular, espesor trabecular, separación trabecular, grado de formación ósea, periodo de resorción y formación.

La técnica recomendada es la biopsia transilíaca, donde se debe incluir hueso trabecular y cortical. Esta muestra debe ser representativa de todo el esqueleto para poder obtener información cualitativa y cuantitativa de la estructura ósea.

Es imprescindible diferenciar entre hueso mineralizado y no mineralizado para el estudio de las enfermedades metabólicas óseas. Al ser un método invasivo, no se utiliza de forma rutinaria en la práctica clínica habitual (Ito y cols., 2011; Recker y cols., 2011).

## Trabecular bone score (TBS)

Es una técnica no invasiva que aporta información, de manera indirecta, sobre la microarquitectura ósea a partir de las imágenes adquiridas mediante DXA. El método se ha desarrollado usando imágenes en 3D de microtomografía computarizada de muestras de hueso trabecular a nivel de vértebra, cuello femoral y radio en cadáveres humanos (*Hans y cols., 2011*). Mediante la instalación de un software específico (TBS iNsight®) en el densitómetro, aprobado por la FDA en 2012, analiza variaciones de la escala de grises del pixelado obtenido por las imágenes DXA (*Pothuaud y cols., 2008*) (figura 26).

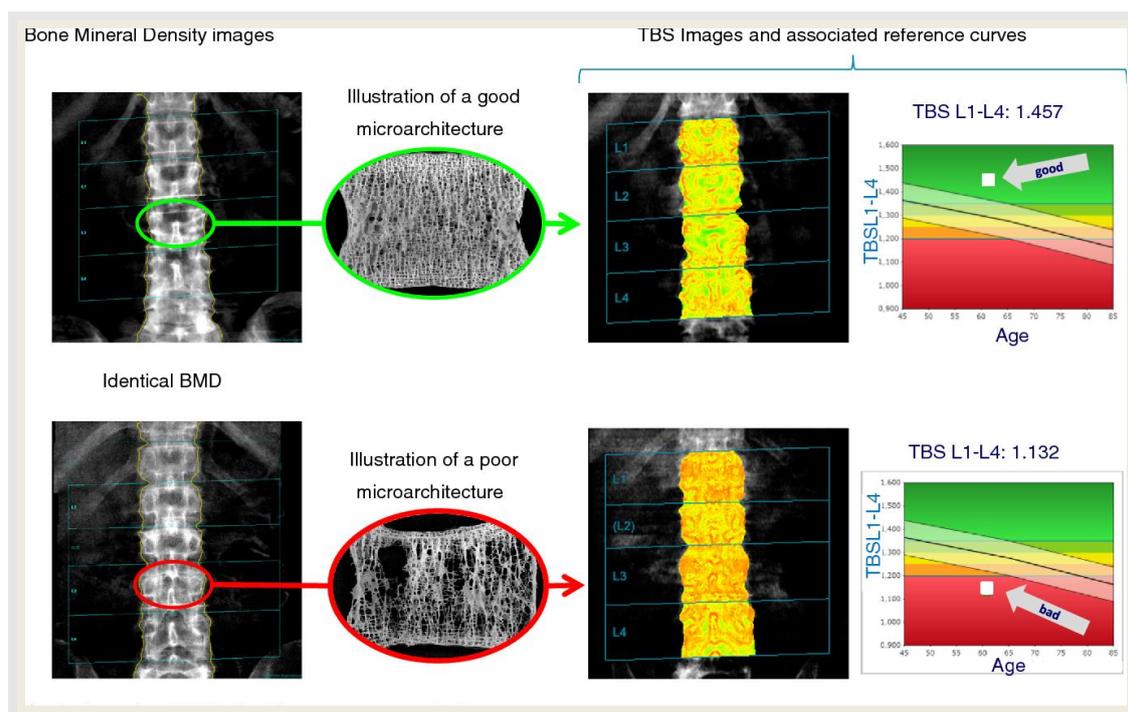


Figura 26. Correlación entre los valores de TBS y el grado de deterioro del hueso trabecular. Fuente: Olivieri y cols., 2014.

Un valor bajo de TBS se asocia con un menor número de trabéculas y con una peor conexión entre ellas, mientras que los valores altos se correlacionan con una mejor estructura trabecular (*Bousson y cols., 2012*). El TBS, al igual que la DMO, se reduce con la edad y, tanto en estudios retrospectivos como prospectivos, se ha asociado de forma discreta pero significativa con el desarrollo de fracturas (*Pothuaud y cols., 2009; Hans y cols., 2011; Leslie y cols., 2013; Briot y cols., 2013*). En España, aunque se han publicado algunos estudios clínicos sobre la utilidad del TBS (*Del Río y cols., 2013; Di Gregorio y cols., 2015*) únicamente existen dos estudios poblacionales realizados en mujeres postmenopáusicas españolas. El primero de ellos, el estudio de *Redondo y cols., 2018*, cuyo objetivo fue analizar los valores de TBS en la cohorte de pacientes FRODOS, y relacionarlos con las características clínica, resultados de DMO y antecedentes de fracturas en este grupo de población; y el segundo de ellos, el reciente estudio de *Olmos y cols., 2019* donde analiza en la cohorte Camargo formada por 1.450 mujeres postmenopáusicas de la zona de Cantabria la relación entre el TBS, la DMO, la ecografía cuantitativa ósea, las concentraciones séricas de 25-OH-vitamina D, la PTH y los marcadores de recambio óseo.

El rango de valores de esta técnica oscila entre 0.900 y 1.600 (*Bousson y cols., 2012*). Los valores más bajos identifican un mayor grado de deterioro de la microarquitectura ósea. De esta manera, se han establecido tres puntos de corte:

TBS	Microarquitectura
<1.2	Degraded = higher risk of fracture
1.2-1.35	Partially degraded = médium risk of fracture
>1.35	Normal = lower risk of fracture

Tabla 17. Rangos de TBS para mujeres posmenopáusicas.

Fuente: Cormier y cols., 2012.

### Resonancia magnética de alta resolución

En las últimas dos décadas, ha habido un número creciente de publicaciones que describen la evaluación in vivo de la microarquitectura ósea, ya sea por RM de alta resolución (*Wehrli, 2007; Majumdar, 2002*), o más recientemente, tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) (*Liu y cols., 2010*) en sujetos con osteoporosis.

El desarrollo de estas nuevas tecnologías de alta resolución ofrece, además de la modelización, el cálculo y la evaluación de los cambios en la resistencia ósea a nivel de la microestructura ósea (*Krug y cols., 2010*); imágenes estructurales y parámetros convencionales de la histomorfometría clásica como son volumen cortical, espesor cortical o número e interconectividad de las trabéculas.

Estos estudios se han llevado a cabo predominantemente en el radio o la tibia distal porque la obtención de imágenes en otros lugares del cuerpo ha sido demasiado difícil técnicamente. A través de HR-pQCT, el pequeño tamaño del orificio del escáner impide la obtención de imágenes, excepto en la muñeca o en el tobillo. Y a través de la RM, es un reto para la imagen de la microarquitectura ósea en ubicaciones más proximales debido a las limitaciones de la relación señal/ruido (SNR). Estas limitaciones de SNR surgen porque en ubicaciones esqueléticas más proximales, los huesos son más profundos dentro del cuerpo y, por lo tanto, más distantes de la bobina de radiofrecuencia que se coloca en el paciente. Por ejemplo, el radio distal y la tibia están a sólo 1-2 cm de la superficie de la piel, pero el fémur distal está a 2-5 cm de la superficie de la piel, y el fémur proximal está a 5-8 cm de la superficie de la piel. Es por ello que la obtención y el estudio de la microarquitectura trabecular para localizaciones esqueléticas más profundas se convierte en un desafío (*Gomberg y cols., 2004*) y en la mayoría de los casos, su uso queda restringido al área de investigación tanto en estudios in vivo como ex vivo (*Sharp y cols., 2000; Accardo y cols., 2003; Wu y cols., 2015*).

Concretamente, las imágenes de resonancia magnética (RM) de alta resolución espacial con equipos de 3 Tesla (3T) y las técnicas de postproceso y cuantificación han permitido en los últimos años, conocer y estudiar con mayor precisión las características de la microarquitectura trabecular en pacientes sanos como el estudio de *Alberich y cols., 2008* que incluyó un total de 40 sujetos

## INTRODUCCIÓN

sanos (21 mujeres y 19 hombres) entre los 18 y los 90 años de edad, donde se analizaron imágenes obtenidas mediante RM 3T a nivel de la muñeca y se establecieron diferencias en los parámetros morfométricos y mecánicos en función del sexo o el estudio de los mismos autores de 2010 que incluye 24 mujeres, 12 de ellas con osteoporosis y 12 sin osteoporosis donde analizan parámetros de dimensión fractal (*Alberich y cols., 2010*); como en pacientes con osteoporosis desde un enfoque estructural y mecánico (*Chang y cols., 2014; Hotca y cols., 2015*) (figura 27).



Figura 27. Imágenes representativas de RM 3T de la microarquitectura proximal del fémur en un sujeto con fractura osteoporótica (imagen izquierda) y un sujeto de control (imagen derecha). Las trabéculas son focos lineales hipointensos. Hay deterioro en la microarquitectura trabecular en el sujeto con fractura en comparación con el sujeto control.

Fuente: Chang y cols., 2014.

Se ha demostrado que los métodos volumétricos de análisis morfométrico 3D con RM 3T son más reproducibles y sensibles a los cambios biológicos producidos por la osteoporosis (*Alberich y cols., 2010*). Este estudio microestructural del hueso trabecular comprende el modelado virtual del hueso esponjoso y la extracción de sus propiedades morfométricas y mecánicas. El análisis morfométrico se basa en determinar características morfológicas y estructurales (figura 28).

Los algoritmos utilizados para calcular los parámetros morfológicos proporcionan varios indicadores (*Zaia, 2015*):

- El porcentaje de volumen de hueso (BV/TV) representa el volumen ocupado por hueso dentro del total analizado.
- El grosor trabecular medio (Tb.Th) expresa el promedio del espesor de las trabéculas en la región estudiada.
- La separación trabecular media (Tb.Sp) refleja el diámetro promedio de los poros.
- El índice trabecular (Tb.N) se obtiene de la ratio entre el BV/TV y Tb.Th (*Nieto y cols., 2008*). Ofrece un índice representativo de la cantidad de trabéculas en el volumen total del hueso.

- Dimensión fractal en 2D y 3D, expresan el grado de complejidad de los contornos de una estructura en el llenado de una superficie o un volumen, respectivamente (Majumdar y cols., 1997; Alberich y cols., 2010).

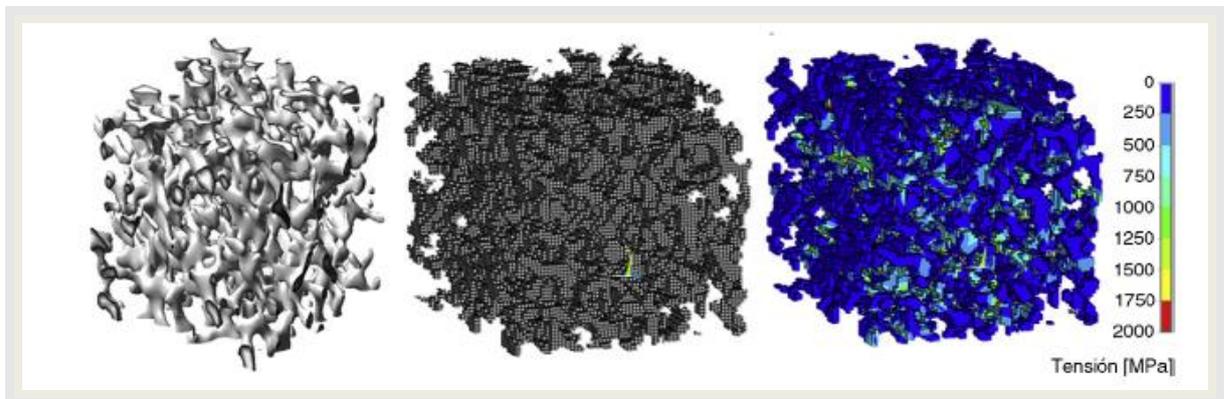


Figura 28. Izquierda: reconstrucción 3D de hueso trabecular extraída a partir de imágenes de RM de alta resolución espacial. Centro: conversión de la geometría de la estructura trabecular a un modelo de elementos finitos. Derecha: mapa paramétrico de las tensiones nodales resultado de la simulación de compresión de la trabécula. Valores elevados (codificados en rojo) indican tensiones nodales elevadas, correspondiéndose con un mayor riesgo de fractura.

Fuente: Martí y cols., 2012.

El análisis mecánico proporciona medidas del comportamiento frente a esfuerzos de compresión en los 3 ejes del espacio, como el módulo de Young (figura 29), la distribución de tensiones y deformaciones locales (Alberich y cols., 2014). Este módulo de elasticidad es la medida de la tenacidad y rigidez del material del resorte, o su capacidad elástica. Mientras mayor el valor del módulo, más rígido el material. A la inversa, los materiales con valores bajos son más fáciles de doblar bajo carga.

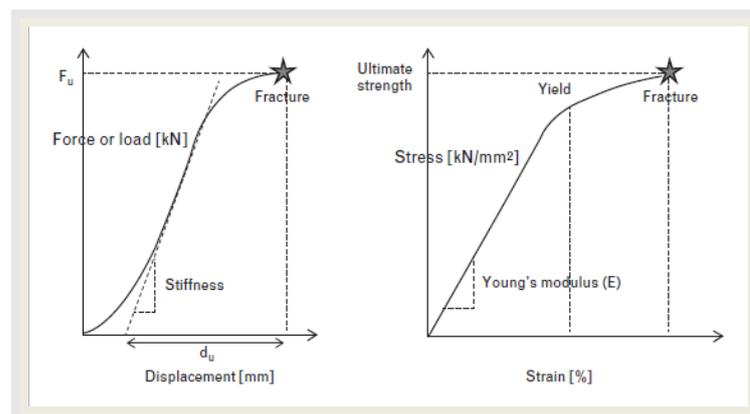


Figura 29. Izquierda: curva de desplazamiento de fuerza. Derecha: curva de tensión y esfuerzo; El estrés y el módulo de Young dependen del tamaño del hueso y los parámetros independientes de la forma (propiedades del material o parámetros intrínsecos), mientras que la fuerza y la rigidez dependen del tamaño y la forma del hueso (propiedades estructurales o parámetros extrínsecos). Fuente: Engelke, 2012.

A continuación, se muestra el último algoritmo (figura 30) propuesto por las sociedades internacionales de la ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) y Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis postmenopáusica (Kanis y cols., 2019).

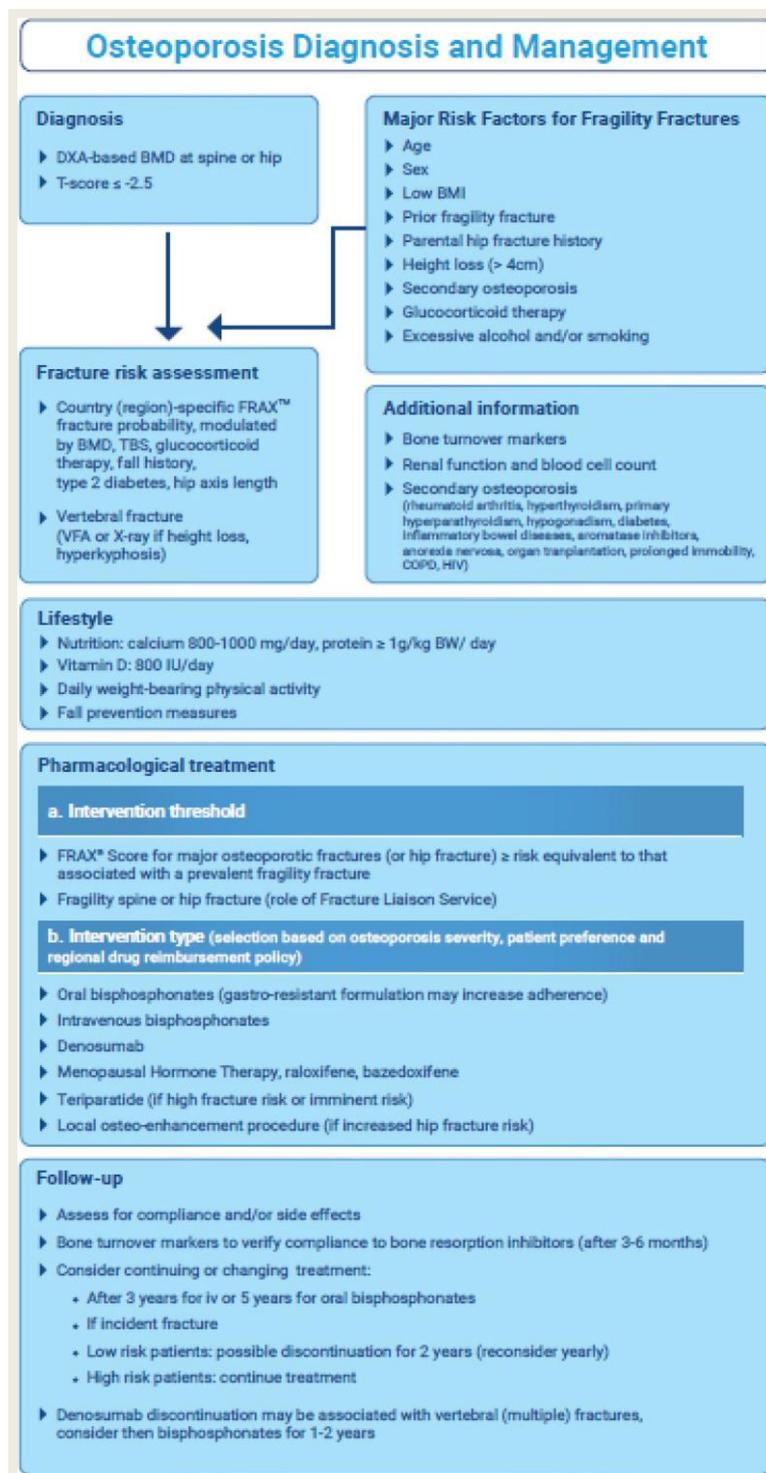


Figura 30. Diagnóstico y manejo de la osteoporosis según las sociedades internacionales ESCEO e IOF 2019.

## 4.5. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las enfermedades cardiovasculares comprenden: la enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho y muerte súbita cardiaca), la enfermedad cerebrovascular (accidente cerebrovascular e isquemia cerebral transitoria, independientemente del origen aterotrombótico o hemorrágico), la enfermedad arterial periférica y el fallo cardiaco congestivo, bajo el que subyace habitualmente la ateromatosis, que se desarrolla silenciosamente a lo largo de años y que suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas.

El déficit estrogénico característico de la menopausia condiciona las variaciones más notables que sufre el organismo femenino tras el período fértil, con modificaciones en la fisiología normal en distintos órganos y sistemas, siendo una de las más graves por su repercusión, la que tiene lugar sobre el aparato cardiovascular (*Pai y cols., 2013*). Este efecto protector de los estrógenos es debido, fundamentalmente, a sus beneficios sobre el perfil lipídico y al efecto vasodilatador que ejercen sobre ciertos lechos vasculares.

### 4.5.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La enfermedad cardiovascular (ECV) ha pasado a ser la primera causa de muerte en las mujeres mayores de 50 años de edad (*Roger y cols., 2011*). Desde hace más de dos décadas, está bien establecido que la morbimortalidad por ECV en mujeres premenopáusicas es realmente muy baja y significativamente inferior a la que se da en hombres de la misma edad (*Barret, 1997*); sin embargo, este riesgo aumenta de forma notoria después de la menopausia.

Esta patología es la que mayor repercusión socio-económica tiene y representa la causa principal de mortalidad a nivel mundial (*Bernick y cols., 2014*). En 2013 causó más de 17.3 millones de muertes; una cifra que se prevee aumentará a más de 23.6 millones para el año 2030. Así mismo, se calcula que los costes mundiales asociados a la ECV serán de 1.044 mil millones de dólares para ese mismo año (*Benjamin y cols., 2017*).

Actualmente, el 47% de todas las muertes en Europa y el 40% de todas las muertes de la Unión Europea (UE) son atribuibles a las ECV. Estas cifras significan que, en el conjunto de Europa, se producen anualmente 4 millones de muertes debidas a ECV, de las que 1,9 millones tienen lugar en la Unión Europea (*European Cardiovascular Disease, 2012*).

El aumento previsto del coste sanitario que se presenta en la figura 31 muestra los costes sanitarios totales de las ECV durante el período 2014-2020 en seis países europeos: Francia, Alemania, Italia, España, Suecia y Reino Unido (*Bernicks y cols., 2014*).

## INTRODUCCIÓN

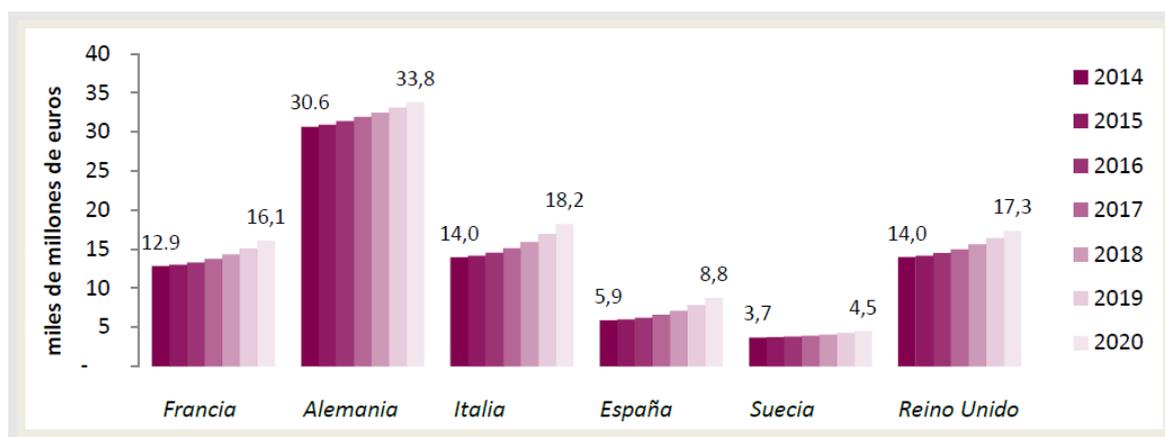


Figura 31. Coste sanitario de las ECV, previsiones de 2014-2020, en miles de millones de euros. Fuente: Análisis de Cebr.

A nivel mundial, dentro del conjunto de alteraciones cardiovasculares, la enfermedad coronaria será causa de muerte en una de cada tres mujeres posmenopáusicas, y el accidente vascular cerebral lo será en una de cada seis (Zilberman, 2018). Las mujeres emparejadas por edad que alcanzan la menopausia natural antes de los 50 años de edad tienen una tasa de 1.5 veces mayor de presentar cardiopatía coronaria que las que tienen la menopausia después de los 50 años (Hu y cols., 2004).

En nuestro país, los datos del INE de 2017 confirman estas tendencias reflejadas en la literatura a nivel internacional. El número total de mujeres fallecidas, en todos los grupos de edad, por enfermedades del sistema circulatorio fue de 66.286 mujeres. La distribución por tipo de afección y grupo de edad queda reflejada en la siguiente figura 32. Podemos comprobar que, en nuestro país, el grupo más representativo es el de las enfermedades cerebrovasculares.

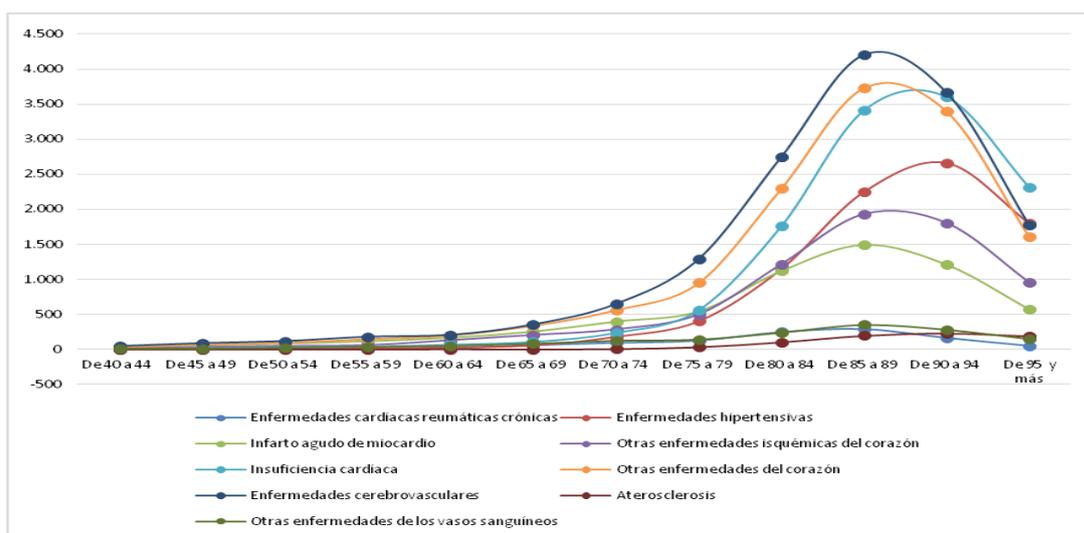


Figura 32. Afección del sistema circulatorio por grupos de edad en España a partir de los 40 años. Fuente: INE 2017.

## 4.5.2. PAPEL DE LOS ESTRÓGENOS

Los estrógenos tienen efecto cardioprotector; intervienen en el metabolismo lipídico y actúan sobre la pared vascular. Hay 2 tipos de receptores estrogénicos, los  $\alpha$  (gen ESR 1) y los  $\beta$  (gen ESR 2), que son receptores nucleares que actúan como factor de transcripción genética cuando se unen al estradiol. Se encuentran ampliamente distribuidos en el organismo (figura 33), principalmente en los tejidos implicados en la reproducción, pero también en el sistema cardiovascular, favoreciendo los mecanismos de vasodilatación (Zilberman y cols., 2018).

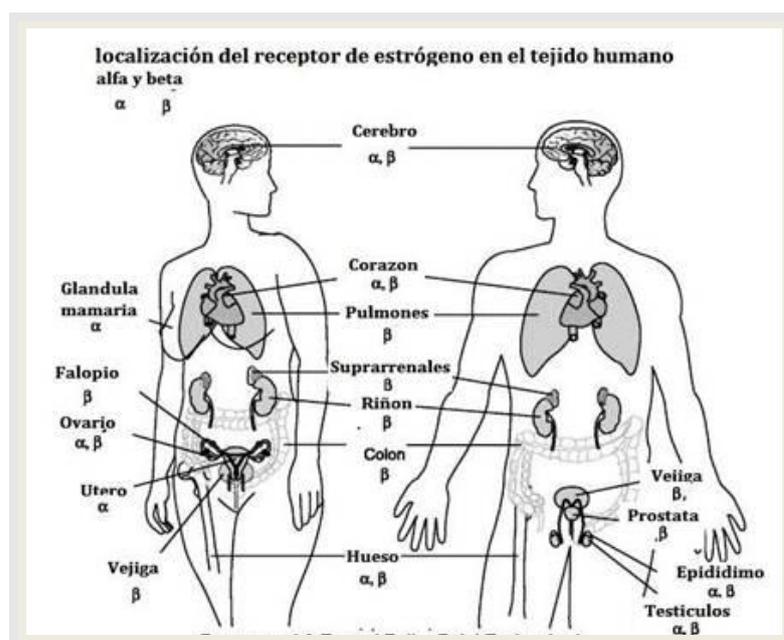


Figura 33. Distribución de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  estrogénicos en el organismo. Fuente: Drummond y cols., 2010).

Ambos pertenecen a la superfamilia de los receptores esteroideos, que actúan como factores de transcripción cuando se activan por los propios estrógenos o en determinadas circunstancias por algunos factores de crecimiento con el resultado final de promover y alterar la expresión génica. Ambos receptores comportan una homología estrecha; probablemente el receptor beta está más ampliamente distribuido en el organismo, y a nivel vascular tanto las células endoteliales como las musculares lisas expresan ambos receptores.

Las acciones directas de los estrógenos en el sistema cardiovascular incluyen efectos no genómicos rápidos y efectos a largo plazo que implican cambios en la expresión génica. Además de las directas, también tienen acciones indirectas sobre el perfil lipídico, el sistema de la coagulación y la fibrinólisis y efectos antioxidantes (tabla 18).

## INTRODUCCIÓN

Direct	Indirect
Rapid, nongenomic effects ↑ Arterial vasodilation ↑ Nitric oxide synthesis	Effects on serum lipoproteins ↓ LDL-C ↑ HDL-C ↑ Triglycerides
Long-term, genomic effects ↑ Vasodilatory enzymes ↓ Vascular injury ↑ Vascular endothelial cell growth ↓ Vascular smooth muscle cell proliferation	Effects on coagulation and fibrinolysis ↓ Net effect dependent on type and dose of estrogen and duration of therapy Antioxidant effect ↓ LDL-C oxidation (17β-estradiol)

Tabla 18. Efectos de los estrógenos en el sistema cardiovascular.  
Fuente: Mendelsohn, 2002.

A partir de la menopausia existe una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de la disfunción endotelial, aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo que, junto con el importante aumento de la incidencia de hipertensión esencial y la alteración del perfil lipídico (figura 34), producen modificaciones cardiovasculares que aumentan el riesgo de eventos vasculares (*Millett y cols., 2018*).

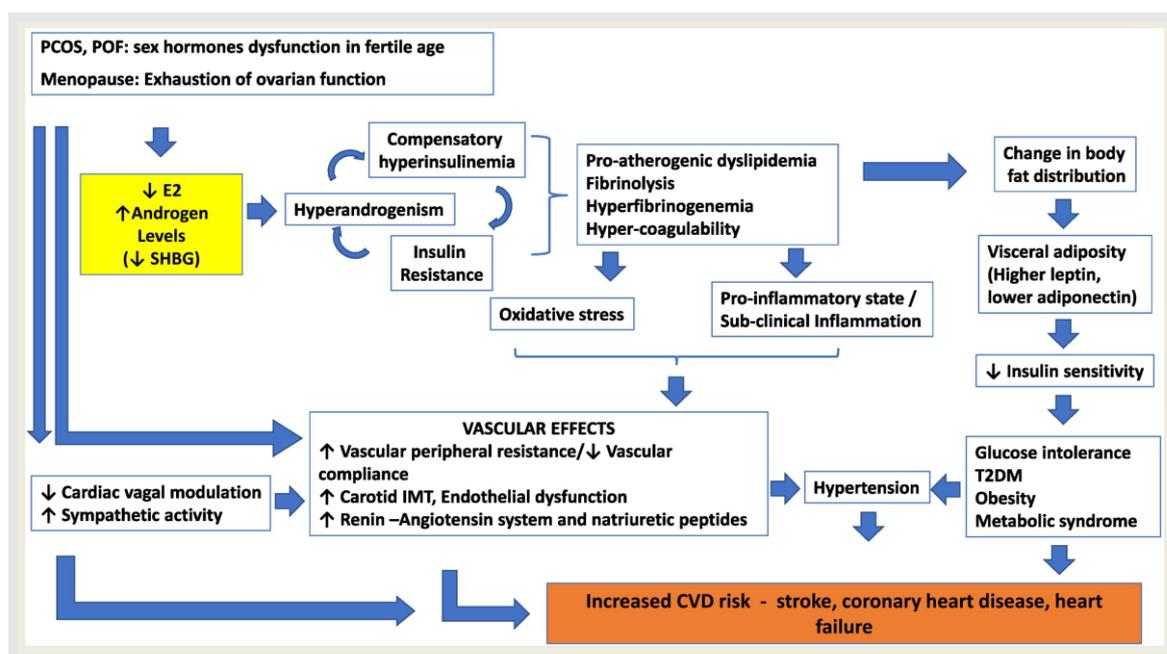


Figura 34. Mecanismos de protección cardiovascular dependientes de los estrógenos.  
Fuente: Maffei y cols., 2019.

### 4.5.3. PERFIL LIPÍDICO

#### LIPOPROTEÍNAS

El término lipoproteína hace referencia a un grupo concreto de complejos moleculares que circulan por el plasma sanguíneo. La función de estas partículas plasmáticas es transportar moléculas lipídicas de unos órganos a otros en el medio acuoso del plasma. Se clasifican en función de su densidad en 5 grupos (figura 35):

- Los quilomicrones son lipoproteínas grandes con densidad extremadamente baja que transportan los lípidos de la dieta desde el intestino a los tejidos.
- Las VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad, se sintetizan en el hígado y transportan lípidos a los tejidos; estas VLDL van perdiendo en el organismo triacilgliceroles y algunas apoproteínas y fosfolípidos; finalmente sus restos sin triacilgliceroles (IDL, lipoproteínas de densidad intermedia) son captados por el hígado o convertidos en LDL.
- Las LDL, lipoproteínas de baja densidad, transportan colesterol a los tejidos donde hay receptores de LDL.
- Las HDL, lipoproteínas de alta densidad, también se producen en el hígado y eliminan de las células el exceso de colesterol llevándolo al hígado, único órgano que puede desprenderse de éste convirtiéndolo en ácidos biliares.

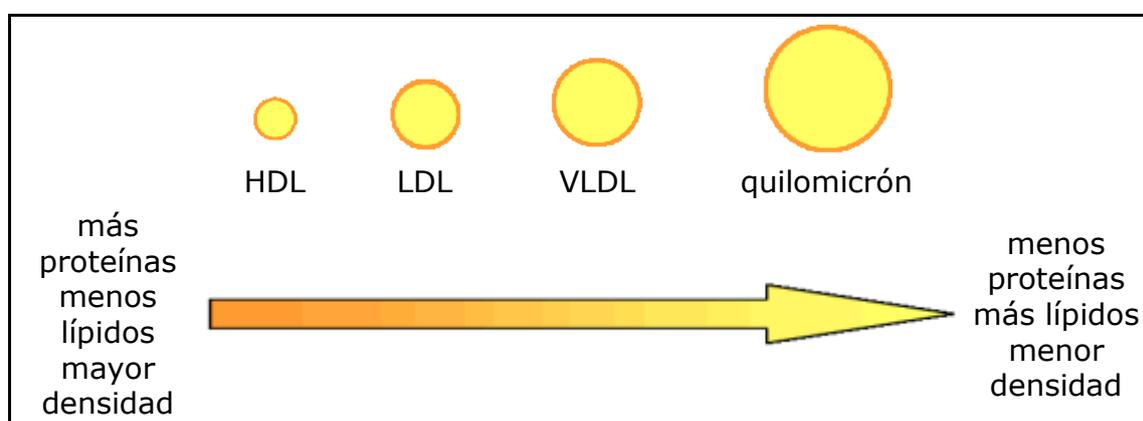


Figura 35. Lipoproteínas plasmáticas.  
Fuente: Voet, 2006.

## APOLIPOPROTEÍNAS

Las apolipoproteínas son los componentes proteicos de las lipoproteínas. En las lipoproteínas humanas existen diferentes tipos de apoproteínas mayoritarias. La distribución de estas moléculas en cada lipoproteína queda reflejada en la tabla 19.

Apolipoproteína	Lipoproteínas				
	HDL	LDL	IDL	VLDL	Quilomicrones
Apo A I	85	Trazas	0	0-3	0-3
Apo A II	5	Trazas	0	0-0.5	0-1.5
Apo B	0-2	95-100	50-60	40-50	20-22
Apo C I	1-2	0-5	<1	5	5-10
Apo C II	1	0.5	2.5	10	15
Apo C III	2-3	0-5	17	20-25	40
Apo D	0			0	1
Apo E	Trazas	0	15-20	5-10	5

Tabla 19. Distribución de las apolipoproteínas.  
Fuente: Devlin, 2006.

### 4.5.4. FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo cardiovascular se pueden dividir en dos grupos: factores no modificables y factores modificables. Ambos grupos quedan reflejados en la tabla 20 y se describen a continuación.

Factores NO MODIFICABLES	Factores MODIFICABLES
Edad	Presión arterial elevada
Sexo	Dislipemia
Historia familiar	Tabaquismo
Factores genéticos	Diabetes Mellitus
Estatus hormonal	Obesidad/sobrepeso
	Síndrome metabólico
	Insuficiencia renal y microalbuminuria
	Frecuencia cardíaca
	Estilo de vida sedentario

Tabla 20. Factores de riesgo cardiovascular no modificables y modificables.

Los factores modificables, también denominados mayores e independientes son, precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva. Frecuentemente van unidos a un estilo de vida más sedentario y son los que tienen una asociación más fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población.

#### a) Edad

Es el principal factor de riesgo no modificable para el desarrollo de ECV. En una cohorte de más de 3.6 millones de personas de 40 años o más que se sometieron a una prueba de autoevaluación, la prevalencia de cualquier afección vascular aumentó significativamente con cada década de vida tanto en mujeres como en hombres (*Savji y cols., 2013*).

#### b) Historia familiar

Un antecedente familiar de enfermedad coronaria temprana, definida como ECV aterosclerótica o muerte por ECV en un familiar de primer grado (es decir, padres o hermanos) antes de los 55 años para hombres o 65 años para mujeres, es un factor predictivo independiente de riesgo coronario en las mujeres (*Ley y cols., 2017*).

#### c) Presión arterial

Las cifras elevadas de presión arterial en mujeres, incluidas las premenopáusicas, son el predictor más fuerte de riesgo coronario en comparación con los hombres (*Millet y cols., 2018*).

#### d) Dislipemia

Durante la menopausia se observan incrementos significativos en las concentraciones de triglicéridos (TG), colesterol libre y LDL; mientras que el HDL se encuentra disminuido (*Maffei y cols., 2019*).

### **4.5.5. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

El riesgo cardiovascular (RCV) es la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular en un determinado período, generalmente 5 años o más, frecuentemente 10 años. Este riesgo únicamente debe de estimarse en ausencia de enfermedad ya establecida, porque la presencia de afección ya conlleva un riesgo elevado.

En 2012, se publicó el documento de consenso conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Atherosclerosis Society sobre el manejo de las dislipemias y la prevención de la ECV en la práctica (*Alegría y cols., 2012*). En ambas se pone particular énfasis en la importancia de considerar el riesgo cardiovascular individual y el baremo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) como herramienta básica para ello (*Buitrago y cols., 2007*).

**SYSTEMATIC CORONARY RISK EVALUATION (SCORE)**

En este estudio se estima el riesgo de muerte cardiovascular por enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades arterioscleróticas, a partir de distintas cohortes de doce países europeos, tres de ellas españolas. Se incluyeron a 205.178 sujetos examinados inicialmente entre 1970 y 1988. Se registraron 7.934 muertes por causa cardiovascular (5.652 por cardiopatía isquémica). Con estos datos, se elaboraron tablas para el cálculo del RCV en países con riesgo elevado y con riesgo bajo, entre los que se encuentra España, en función del colesterol total y del HDL.

Este sistema incluye los siguientes factores de riesgo: sexo, edad, tabaco, presión arterial sistólica y uno de los dos siguientes: colesterol total o razón colesterol total /HDL y estima el riesgo cardiovascular de pacientes con edades comprendidas entre 20 y 30 años, con bajo riesgo calculado, pero con destacadas alteraciones en la cuantificación de factores de riesgo aislados, proyectando su perfil a los 60 años de edad, estableciendo el umbral de alto riesgo en  $\geq 5\%$  (tablas 21-22).

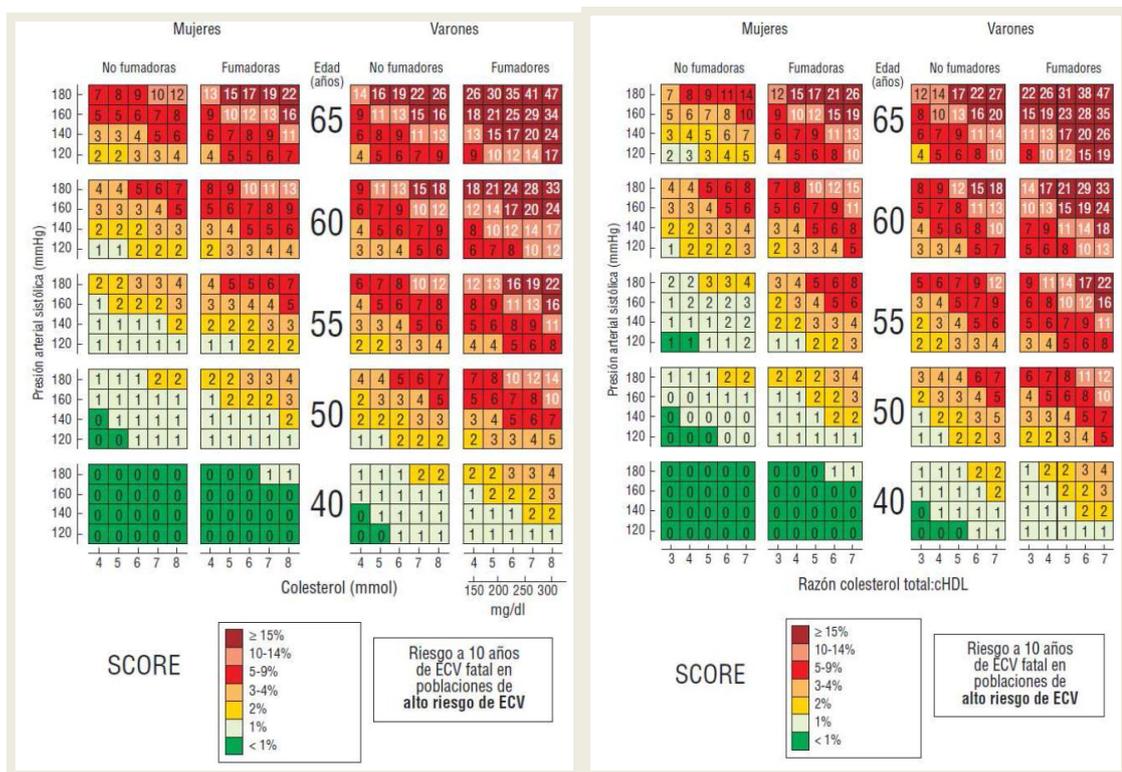


Tabla 21. Tablas SCORE para poblaciones de alto riesgo. Colesterol total; colesterol total/HDL. Fuente: Rev Esp Cardiol 2008;61:e1-e49. © The European Society of Cardiology.

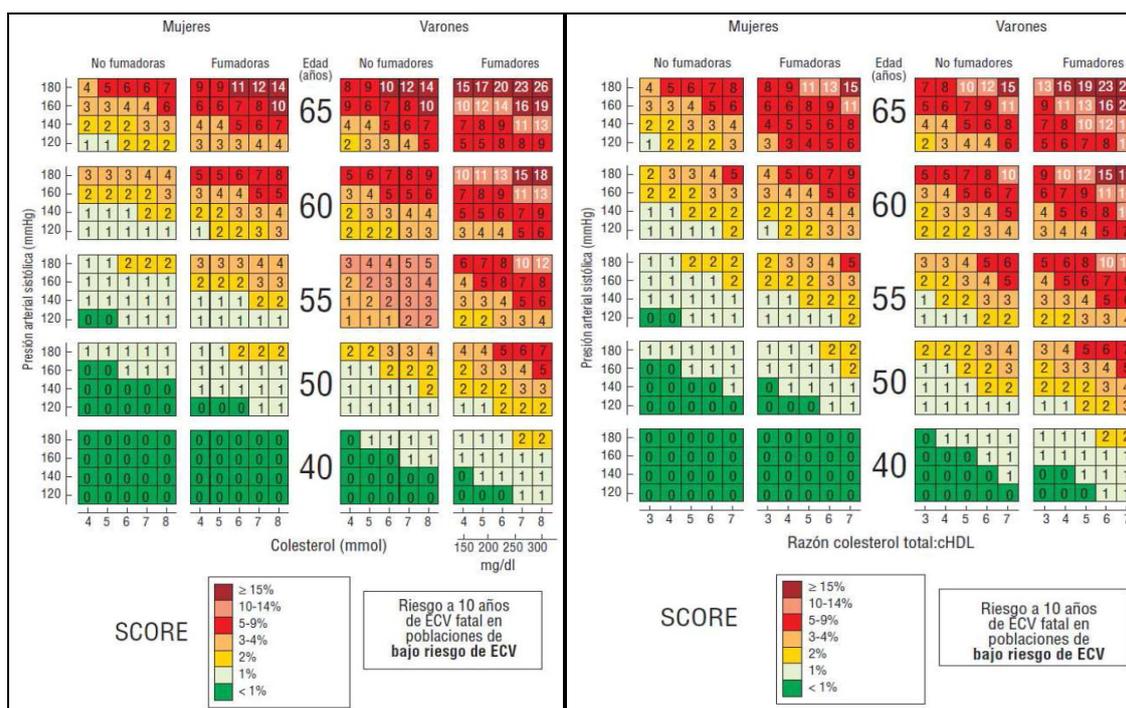


Tabla 22. Tablas SCORE para poblaciones de bajo riesgo. Colesterol total; colesterol total/HDL. Fuente: Rev Esp Cardiol 2008;61:e1-e49. © The European Society of Cardiology.

#### 4.5.6. RELACIÓN ENTRE ECV Y METABOLISMO ÓSEO

##### EPIDEMIOLOGÍA

La ECV y la osteoporosis postmenopáusica son consideradas dos de los problemas de salud pública más importantes a nivel mundial, debido tanto a sus altas morbilidades como al gran impacto socioeconómico que representan.

La relación entre baja masa ósea, fracturas y mortalidad cardiovascular está bien establecida ya desde la década de los años 90. En mujeres con baja masa ósea existe un aumento de la mortalidad cardiovascular que oscila entre un 22 y un 40% por cada descenso de una DE en la DMO (*Kado y cols., 2000; Van der Klift y cols., 2002*) y en varones por cada aumento de una DE en la DMO de cadera disminuye un 24% la mortalidad cardiovascular (*Trivedi y cols., 2001*). Es más, el número de fallecimientos por enfermedad cardiovascular son un 30% más frecuentes en mujeres con fractura vertebral (*Ensrud y cols., 2000*).

Así mismo, se ha visto que la masa ósea está disminuida en pacientes con enfermedad cardiovascular independientemente de la edad que presenten (*Farhat y cols., 2007*), y la presencia de enfermedad arterial periférica y/o cardiopatía isquémica se asocia con un mayor riesgo de fractura a nivel de la de cadera (*Sennerby y cols., 2007*).

Existe también una interrelación entre los marcadores de arterioesclerosis y la enfermedad ósea. Algunos estudios transversales han descrito una relación inversa entre la presencia, la intensidad y la progresión de la calcificación de la aorta abdominal y la masa ósea a nivel lumbar y femoral, tanto en mujeres posmenopáusicas (*Kiel y cols., 2001*) como en varones (*Hyder y cols., 2009*).

Además, esta calcificación aórtica se ha asociado con un mayor riesgo de fractura de cadera en mujeres postmenopáusicas (*Bagger y cols., 2006*).

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS COMUNES

Desde hace tiempo se sabe que estas dos patologías comparten factores de riesgo que podrían justificar la asociación que existe entre ambas (figura 36). Los estudios que han investigado la relación entre factores de riesgo cardiovascular, el metabolismo óseo, la masa ósea y riesgo de fractura han mostrado resultados no concluyentes y en algunos casos, contradictorios.

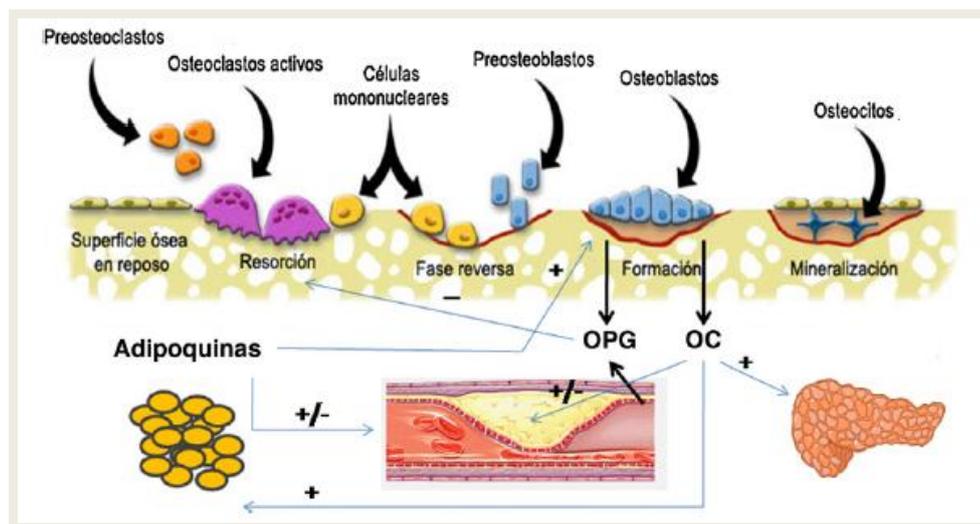


Figura 36. Interrelación entre células óseas, sistema vascular, tejido adiposo y metabolismo energético.

Fuente: Reyes-García y cols., 2011.

### PERFIL LIPÍDICO

Ya en 2002, el grupo de *Yamaguchi y cols.*, tras analizar 214 mujeres postmenopáusicas afirmaron que la presencia de un perfil lipídico desfavorable se relacionaría con mayor riesgo de osteoporosis. En cambio, *Adami y cols.*, en 2004; o *Brownbill y cols.*, en 2006 estudiando tanto hombres como mujeres postmenopáusicas, encontraron que, a peor perfil lipídico, mejor DMO; mismo hallazgo que el grupo de *Ersoy y cols.*, 2017 en una cohorte de mujeres postmenopausicas osteoporóticas.

Finalmente, el grupo de *Go y cols.*, 2012 en una investigación con 958 mujeres postmenopausicas y el de *Sabour y cols.*, 2014 realizado únicamente en varones, no encontraron interrelación entre perfil lipídico y osteoporosis. En estudios in vitro las partículas HDL han demostrado un efecto inhibitor de la actividad de los osteoblastos inducida por citoquinas inflamatorias a nivel de la pared vascular (*Sambrook y cols.*, 2006) y concentraciones elevadas de partículas LDL oxidadas tienen un efecto de apoptosis sobre las células osteoblásticas (*Kado y cols.*, 2000), inhibiendo su diferenciación y promoviendo la actividad osteoclastica (*Van Der Klift y cols.*, 2002).

La mayoría de los estudios realizados no han encontrado relación entre las LDL y la DMO, aunque en el estudio de *Trivedi y cols., 2001* hallaron que los valores de colesterol total y LDL presentaban una correlación positiva con la DMO lumbar y de cadera en varones.

En cuanto a la asociación entre perfil lipídico y fractura vertebral, los resultados de los estudios difieren en función del sexo estudiado. En el estudio de *Farhat y cols., 2007*, las mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral presentaron niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos inferiores a los obtenidos en mujeres sin fractura. En esta misma línea, el trabajo de *Yamaguchi y cols., 2002* ya estableció con anterioridad que en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral los niveles de colesterol total y LDL eran menores que los obtenidos en mujeres sin fractura. Sin embargo, el estudio de *Hernández y cols., 2010* realizado en una cohorte española de varones, mostró que los niveles de LDL y colesterol total fueron inferiores en aquellos sujetos con fractura no vertebral en comparación con los que presentaban fractura vertebral.

## 4.6. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES ESTROGÉNICOS

### 4.6.1. INTRODUCCIÓN

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) son moléculas no esteroideas pertenecientes a un grupo de fármacos con una estructura química (figura 37) que les confiere afinidad para unirse a los receptores estrogénicos y que, dependiendo del tejido diana donde se realiza esta unión, inducen efectos agonistas estrogénicos (tejido óseo, sistema cardiovascular, hígado) o antagonistas estrogénicos (mama, endometrio), en contraposición a los efectos puramente agonistas de los estrógenos. Se desarrollaron en busca de una molécula ideal con efectos antitumorales mamarios y endometriales, protectores óseos y cardiovasculares.

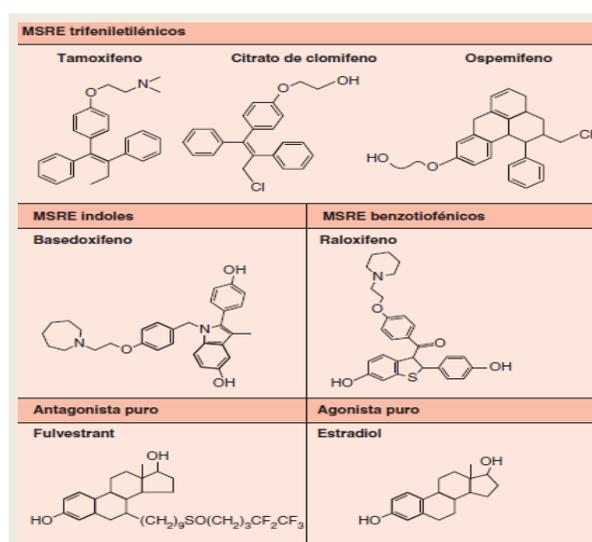


Figura 37. Estructuras químicas de los MSRE.  
Fuente: Chabbert-Buffet y cols., 2016.

Sus principales aplicaciones actuales son numerosas en ginecología: tratamiento y prevención del cáncer de mama, inducción de la ovulación, solos o asociados a gonadotropinas, y tratamiento de la osteoporosis. Sus efectos secundarios están dominados por la acción tromboembólica y la posibilidad de sofocos, comunes a todas las moléculas utilizadas de forma individual.

### 4.6.2. CLASIFICACIÓN

Los MSRE pueden clasificarse en función de su estructura, de la generación (primera a cuarta) a la que pertenecen, correspondiente a una progresión cronológica en el desarrollo para obtener moléculas de perfil clínico más favorable, o por su espectro de actividad (*Rando y cols., 2010*). En función de su espectro de actividad, los MSRE pueden clasificarse comparándolos con el ligando agonista (estradiol) en el útero, la glándula mamaria, el hueso y el sistema cardiovascular, y con los antagonistas puros (tabla 23).

Actividad	Molécula	Estructura y generación (G)	Indicaciones	Inducción de la ovulación	Útero	Glándula mamaria	Desmineralización ósea	Oleadas de calor	Trombosis venosa	Efectos cardiovasculares
Agonista puro	Estradiol	NA	Anticoncepción y THM (en asociación) (F)	Sí	Proliferación endometrio	Proliferación	Protector	Corrección en el 80% de los casos	+	Beneficioso para arterias sanas, perjudicial para arterias patológicas
Agonista parcial	Citrato de clomifeno	Primera generación Trifenil Etileno	Inducción de la ovulación (F)	Sí	¿Efecto perjudicial sobre el moco?	NA	NA	+	-	¿Accidentes oftalmológicos (trastornos de la visión de los colores)?
	Ospemifeno	Tercera generación Trifenil Etileno	Dispareunia	NA						
	Tamoxifeno	Primera generación Trifenil Etileno	Cáncer de mama (F)	Sí	Proliferación endometrio	Protector	Protector	Inducción	+	Protector arterial: por confirmar
	Raloxifeno	Segunda generación Benzotiofeno	Osteoporosis (F)	NA	Ausencia de proliferación	Protector	Protector	Inducción	+	¿Efecto arterial neutro?
	Bazedoxifeno	Tercera generación Indol	Climaterio	NA	Efecto protector			Asociación con estrógenos (CEST)	-	Efecto protector arterial (animal)
Antagonista puro	Fulvestrant (F)	NA	Cáncer de mama (F)	NA	?	-	-	Inducción	?	-

Tabla 23. Clasificaciones, actividad e indicaciones de los MSRE. Fuente: Chabbert-Buffet y cols., 2016.

Los MSRE son ligandos agonistas o antagonistas parciales (tamoxifeno y raloxifeno, MSRE de tercera y cuarta generación) y tienen acciones diferentes en función del tejido, esquematizadas en la figura 38 (*Komm y cols., 2014*).

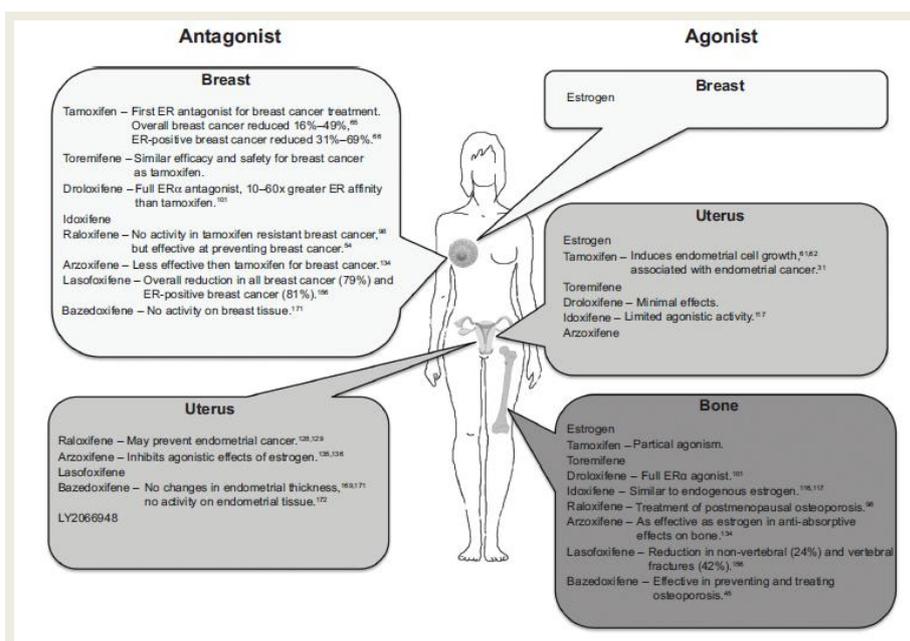


Figura 38. Actividad tisular y acción clínica de los MSRE en mama, hueso y útero. Fuente: Martinkovich y cols., 2014.

### 4.6.3. MECANISMO DE ACCIÓN

Los MSRE actúan uniéndose a los receptores nucleares del estradiol. El conocimiento de la estructura primaria, pero también de la geografía en el espacio de estos receptores, con la ayuda de los experimentos de cristalización y descifrado progresivo del mecanismo de activación de la transcripción de los genes diana del estradiol (*Martin-Santamaria y cols., 2010*), permiten analizar los posibles mecanismos de la especificidad de tejido y de la dualidad de acción de los MSRE (*Arnal y cols., 2013*). El estradiol actúa en sus órganos diana por medio de receptores proteicos que unen el esteroide al citoplasma de la célula, son transportados en forma de complejo hormona-receptor en el núcleo, se unen al ADN y regulan la transcripción de los genes diana en colaboración con correguladores (figura 39) (*Feng y cols., 2014*).

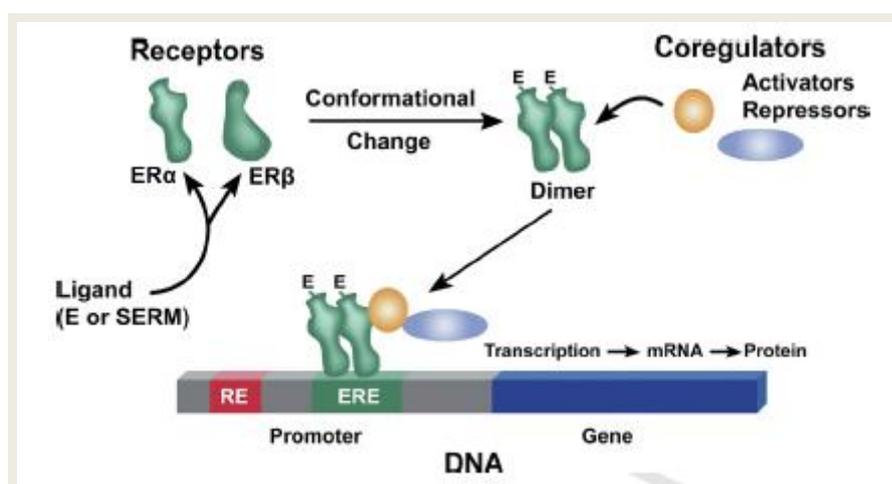


Figura 39. Mecanismo de acción de los MSRE. Fuente: komm y cols., 2014.

## INTRODUCCIÓN

Los dos receptores del estradiol ( $ER\alpha$  y  $ER\beta$ ), codificados por genes distintos situados en los cromosomas 6 y 11 respectivamente, están presentes en proporciones variables en función de los tejidos (figura 40). Como se comentó en el apartado anterior de ECV, la mama y el útero son más ricos en  $ER\alpha$ , mientras que las células endoteliales son más ricas en  $ER\beta$  (Beato y cols., 2000).

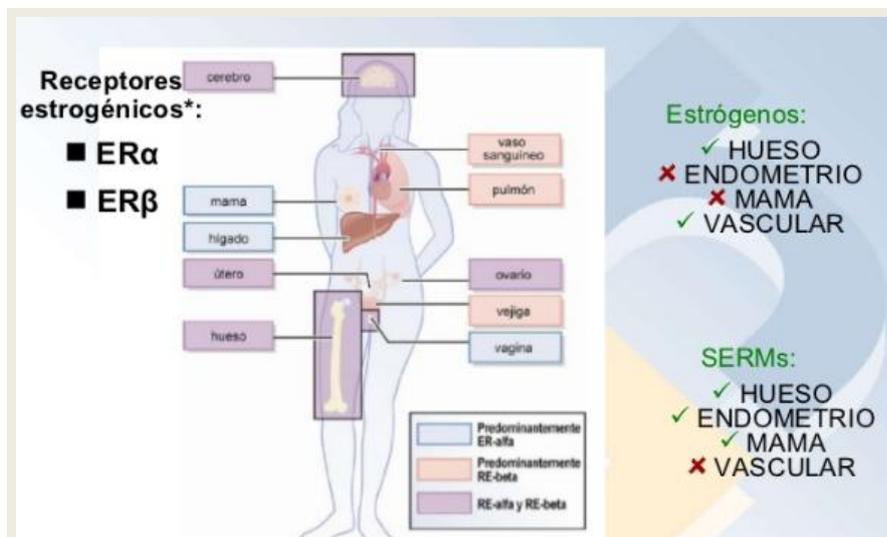


Figura 40. Distribución de receptores estrógenicos y acción.  
Fuente: Tortora y cols., 2009.

Los factores que determinan el efecto agonista o antagonista de un MSRE parecen situarse a diferentes niveles: tipo de molécula, receptor  $ER\alpha$  o  $ER\beta$ , naturaleza de las proteínas adaptadoras y equilibrio de las proteínas correguladoras (figura 41).

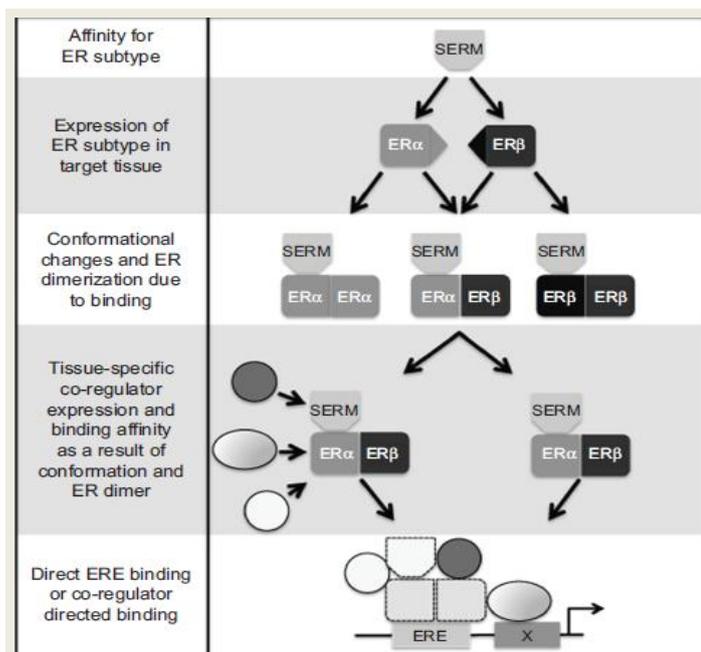


Figura 41. Modelo de especificidad para los MSRE.  
Fuente: Martinkovich y cols., 2014.

#### 4.6.4. BAZEDOXIFENO

El bazedoxifeno (BZA) pertenece a la tercera generación de los MSRE. Este fármaco puede actuar tanto como agonista y/o antagonista del receptor estrogénico, dependiendo del tipo de célula y de tejido y de los genes diana. Es un MSRE derivado de los indoles, con dos anillos fenilos que le sirven como sitio de unión al receptor (figura 42).

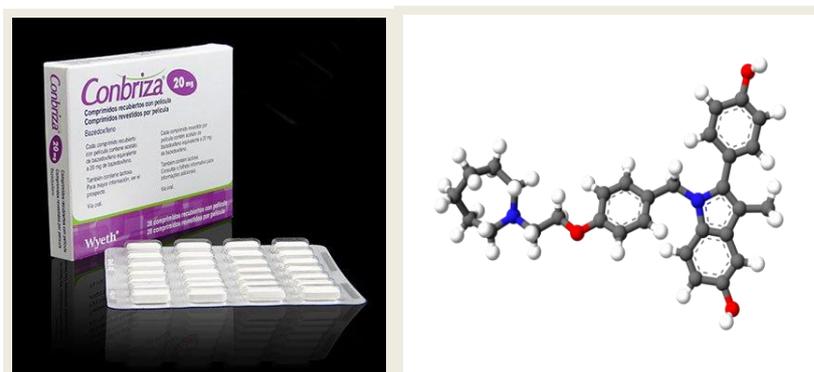


Figura 42. Nombre comercial y estructura química del bazedoxifeno.

Se une con gran afinidad a ambos tipos de receptores estrogénicos, alfa y beta, pero la unión es claramente superior a los receptores estrogénicos alfa (*Miller CP y cols., 2001*). El BZA nos muestra un efecto antagonista estrogénico en los tejidos endometrial y mamario, mientras que en el hueso actúa como agonista, disminuyendo los marcadores de remodelado óseo y aumentando la densidad mineral ósea (figura 43).

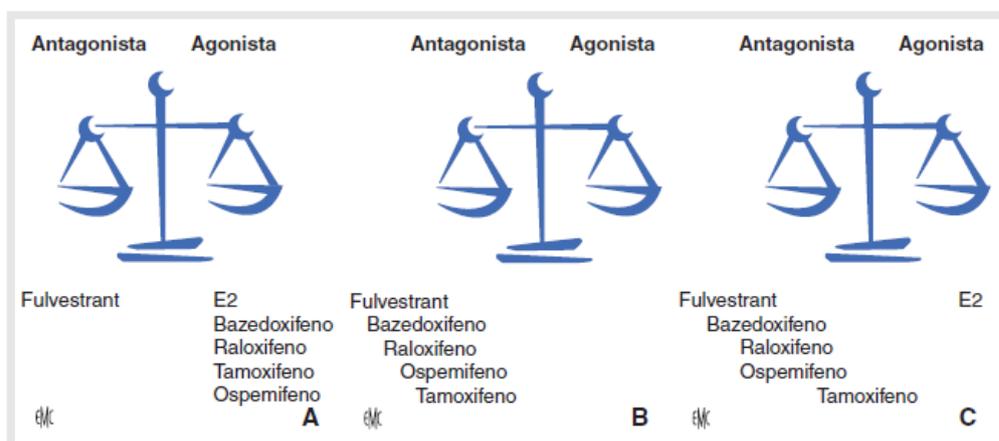


Figura 43. Perfil de actividad de los principales MSRE en el hueso (A), la mama (B) y el endometrio (C).

Fuente: Chabbert-Buffet y cols., 2016.

### FARMACODINÁMICA

Los estudios preclínicos que evalúan el efecto de BZA en tejidos distintos al hueso demostraron un efecto más favorable en comparación con los estrógenos u otros MSRE.

En un modelo de ratón ovariectomizado, BZA exhibió menos actividad agonista y antagonista en la glándula mamaria en términos de expresión génica y morfología de la glándula mamaria en comparación con estrógenos conjugados, raloxifeno y lasofoxifeno, y también exhibió efecto antiestrogénico en el endometrio (*Peano y cols., 2009*). En un modelo de rata ovariectomizada de 6 semanas, se evaluó el efecto del BZA en el útero, en el perfil lipídico y a nivel vasomotor con mejor perfil que el etinilestradiol o raloxifeno (*Komm y cols., 2005*). Además, BZA, al igual que raloxifeno, parece tener un efecto beneficioso en el perfil lipídico, con disminuciones significativas en el colesterol total en modelos animales (*Miller y cols., 2001; Komm y cols., 2005*).

### METABOLISMO

La vida media de BZA es de aproximadamente 28h (rango: 25-30 h), alcanzando la concentración plasmática máxima entre 1 y 3.5 horas después de la administración. En mujeres posmenopáusicas sanas se mostró que BZA se excretaba principalmente en las heces como un compuesto sin cambios (85%), con menos del 1% excretado en la orina. El metabolismo incluye principalmente glucuronidación (40-95% de los metabolitos son 5-glucurónico BZA) con poca o ninguna interacción con el citocromo P450. Tanto el metabolismo hepático como el extrahepático son esenciales para su eliminación y disposición presistémica ya que este fármaco es conjugado igualmente por enzimas hepáticas e intestinales (*Chandrasekarany cols., 2009; Shen y cols., 2010*).

### FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de BZA se evaluó en estudios clínicos de fase 1 en mujeres posmenopáusicas sanas. Entre 84 mujeres postmenopáusicas sanas, las dosis orales únicas ascendentes (de 5 a 125 mg) aumentaron proporcionalmente los niveles plasmáticos de BZA. Se mostró una proporcionalidad de dosis similar cuando se administraron dosis múltiples de BZA en 23 mujeres postmenopáusicas, y alcanzando niveles estables en las concentraciones plasmáticas en el día 7 de iniciar el tratamiento (*Pharmacokinetics, 2017; McKeand y cols., 2014*). La biodisponibilidad oral de BZA fue mayor que la de raloxifeno (*Morello y cols., 2003*).

### ESTUDIOS FASE II

El efecto de este fármaco a nivel de mama, endometrio y marcadores de remodelado óseo, fue evaluado en ensayos aleatorizados controlados con placebo en mujeres postmenopáusicas sanas. En 494 de estas mujeres, BZA redujo significativamente los marcadores de recambio óseo de manera independiente a la dosis administrada (*Bachmann y cols., 2011*). En otro ensayo de 6 meses, en 497 de estas mujeres tratadas a dosis de 30 y 40 mg de fármaco, se observó disminución significativa del grosor endometrial y del sangrado uterino en comparación con placebo, así como de la mastalgia (*Ronkin y cols., 2005*).

### ESTUDIOS FASE III

Varios estudios clínicos han seguido investigando la eficacia de este fármaco hasta siete años (tabla 24). El primer estudio que evaluó la eficacia de BZA en la prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas fue un estudio controlado con placebo y comparado con raloxifeno a dosis de 60 mg durante 2 años (*Miller y cols., 2008*). Todas las dosis de BZA (10, 20, 40 mg) y 60 mg de raloxifeno evitaron la pérdida de masa ósea tanto en la columna lumbar como en la cadera total a los 24 meses de seguimiento. Además, las dosis de 20 y 40 mg lograron cambios en la DMO comparables a los obtenidos con raloxifeno 60 mg y redujo los niveles de marcadores de remodelado óseo (osteocalcina y C-telopéptido), comparado con el grupo placebo ( $p < 0,001$ ).

Los estudios a largo plazo que evaluaron el tratamiento con BZA a los 3, 5 y 7 años, demostraron efectos similares en la DMO tanto en columna lumbar como en cadera total en mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea (*Silvermann y cols., 2008; Silvermann y cols., 2012; Palacios y cols., 2015*).

Studies	Number of participants	Age	Primary outcome	Secondary outcomes	Duration
Miller et al. [34]	1.583	58 yrs	%BMD change at the LS at 24 mo	1. % BMD change at the TH, FN and trochanter at 6, 12, 18 and 24 mo 2. BTM change at 3, 6, 9, 12, 18 and 24 mo 3. Lipid changes at 3, 6, 12, 18 and 24 mo	2 yrs
Silverman et al. [45]	6.847	66.5 yrs	Incidence of new VFs	1. Incidence of non-VFs 2. Changes in BMD and BTM	3 yrs
Christiansen et al. [64]	7.492	66.4 yrs	AE reporting and routine physical, gynecologic, and breast examination		3 yrs
Silverman et al. [46]*	4.216	65.9 yrs	Incidence of new VFs	1. Incidence of non-VFs 2. Changes in BMD and BTM	5 yrs
Villiers et al. [66]	3.146	66.4 yrs	Report of safety and tolerability data		5 yrs
Palacios et al. [62]*	1.530	66.5 yrs	Incidence of new VFs	1. Incidence of non-VFs 2. Changes in BMD 3. Safety assessments	(1) yrs

Tabla 24. Estudios de fase III realizados para bazedoxifeno.

Fuente: Yavropoulou y cols., 2019.

Otro posible beneficio descrito fue a nivel del perfil lipídico. BZA 20 mg y raloxifeno 60 mg mostraron, reducciones significativas de los valores séricos de colesterol total y LDL; y un aumento significativo del HDL en comparación con el placebo. El porcentaje medio del cambio frente al basal en los valores de colesterol total, LDL y HDL con BZA 20 mg fueron del  $-3,75\%$ ,  $-5,36\%$  y  $5,10\%$ , respectivamente, y similares a los observados con raloxifeno 60 mg. El efecto sobre los triglicéridos en los grupos de BZA 20 mg y raloxifeno 60 mg fue similar al del placebo (*Miller y cols., 2008*).

### SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

En general, la información sobre la administración continua de BZA hasta 7 años, aporta un perfil de seguridad aceptable y un buen cumplimiento por parte de las pacientes con tasas similares de efectos adversos y abandonos de tratamiento en comparación con placebo (*Christiansen y cols., 2010; de Villiers y cols., 2011*).

## REGULACIÓN LEGAL

La FDA aprobó BZA 20 mg vía oral diario para la prevención (26 de diciembre de 2007) y el tratamiento (27 de mayo de 2008) de la osteoporosis postmenopáusia, mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó el uso de BZA para mujeres con osteoporosis potsmenopáusia con mayor riesgo de fractura el 17 de abril de 2009. Posteriormente, el 3 de octubre de 2013 la FDA y el 16 de diciembre de 2014 la EMA, aprobaron una fórmula combinada de BZA con estrógenos conjugados (CE/BZA; 0,45 mg/20 mg por comprimido) para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusias con útero (figura 44) (Mirkin y cols., 2013).

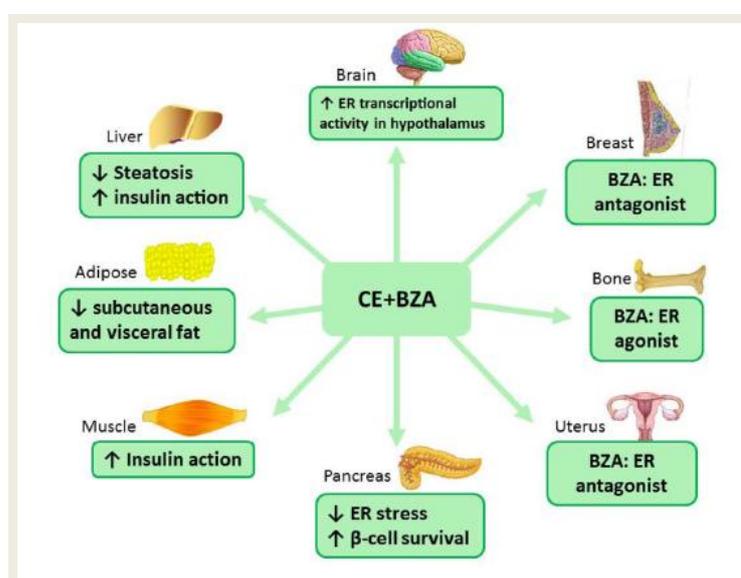


Figura 44. Efectos asociados a la combinación de CE/BZA.  
Fuente: Xu y cols., 2017.

## **HIPÓTESIS**

---

## INTRODUCCIÓN

## **5. HIPÓTESIS**

---

La menopausia debe ser considerada como un fenómeno biológico en el proceso de envejecimiento natural de la mujer. Produce una desmejora de la calidad de vida y un incremento de riesgo de padecer determinadas enfermedades. Entre ellas, destacan a largo plazo, la osteoporosis postmenopáusica y las enfermedades cardiovasculares.

El bazedoxifeno presenta una acción de tipo agonista sobre los receptores estrogénicos a nivel de dos mecanismos relevantes: uno para la protección antifractura, disminuyendo los marcadores de remodelado óseo y aumentando la densidad mineral ósea; y otro para el desarrollo de aterosclerosis, traduciéndose esta acción agonista en modificaciones en sangre de indicadores de perfil lipídico, pudiendo reducir así el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con ello, la hipótesis del presente proyecto de Tesis Doctoral es la existencia de una relación entre la administración de 20 mg diarios de bazedoxifeno a pacientes menopáusicas con osteoporosis establecida y la mejoría en dos puntos clave: parámetros sanguíneos de riesgo lipídico y parámetros sanguíneos, densitométricos y de resonancia magnética de alta resolución del metabolismo óseo.



## **OBJETIVOS**

---



## **6.OBJETIVOS**

---

### **6.1. OBJETIVO PRINCIPAL**

Analizar cambios sobre la masa ósea y la microarquitectura ósea trabecular mediante densitometría (DXA) y Resonancia Magnética de 3 Tesla tras un año de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg diarios vía oral.

### **6.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Valorar cambios en marcadores bioquímicos de metabolismo óseo: telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I, propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1, fósforo inorgánico total, calcio, parathormona intacta y 25-OH-vitamina D total.
- Comparar los cambios en el patrón lipídico completo, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL y triglicéridos.
- Evaluar otros cambios de interés relacionados con el metabolismo lipídico: Apolipoproteínas A y B.
- Medir cambios séricos en marcadores estandarizados de inflamación: proteína C reactiva ultrasensible e interleuquina-6.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---



## **7.MATERIAL Y MÉTODOS**

---

### **7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, abierto y controlado; aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia.

Las pacientes del estudio se reclutaron entre las mujeres atendidas en la Unidad de Ginecología del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Doctor Peset de enero de 2014 a enero de 2017.

#### **7.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a) Mujeres con diagnóstico de menopausia, definido por al menos un año de amenorrea.
- b) Mujeres menores de 65 años.
- c) Mujeres con patrón hormonal de menopausia: FSH > 30 mUI/mL y estradiol < 10 pg/mL en suero.
- d) Criterios densitométricos de osteoporosis determinados por DXA en columna lumbar y/o cuello femoral (valores de T score < -2,5 DE).
- e) Pacientes en régimen ambulatorio.
- f) Hoja de Consentimiento Informado del estudio firmada.

#### **7.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a) Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- b) Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos, tales como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana.
- c) Sangrado uterino inexplicado.
- d) Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio.
- e) Mujeres con cáncer de mama.
- f) Insuficiencia renal grave.
- g) Insuficiencia hepática grave, incluyendo colestasis hepática.
- h) Hipertrigliceridemias (TG>300 mg/dl).
- i) Mujeres bajo tratamientos con fármacos que puedan interferir en los resultados del estudio (estatinas u otros), debido a antecedentes de episodios clínicos de patología cardiovascular, o a riesgo cardiovascular.
- j) No cumplimentación del tratamiento.

### **7.1.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO**

El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y la Conferencia internacional sobre armonización de directrices de Buena Práctica Clínica, y el protocolo del estudio fue aprobado por el CEIC del centro del estudio tras la clasificación por la Agencia Española del Medicamento (Anexo I).

Todo el proceso de reclutamiento y la obtención de los datos del estudio, estuvieron monitorizados externamente y recogidos en los cuadernos de recogida de datos (CRD) de cada una de las participantes (Anexo II). Las participantes se incluyeron en el estudio tras la firma del correspondiente consentimiento informado.

El protocolo de estudio para todas las pacientes queda reflejado en la figura 45 y fue el siguiente:

- Visita de control basal, a los 6 meses y a los 12 meses de tratamiento terapéutico.
- Historia clínica y exploración física en cada visita de control. En la primera visita se les realizó, además, una exploración ginecológica básica, incluyendo ecografía transvaginal y, si procedía por exceder del intervalo exploratorio recomendado, citología cervicovaginal.
- La Densitometría (DXA), criterio para la inclusión, se repitió para evaluar la respuesta densitométrica a los 12 meses de tratamiento.
- Realización de RM 3 Tesla al inicio y a los 12 meses de completar el tratamiento terapéutico a las primeras 35 pacientes incluidas en el estudio.
- Determinaciones analíticas: Se realizó una primera determinación analítica al inicio del estudio y posteriormente a los 6 y a los 12 meses de tratamiento.

En cada participante el control se constituyó por los valores antes de la intervención terapéutica.

#### **CONTROL BASAL**

- Historia clínica
- Exploración física con revisión ginecológica básica
- DXA
- RM 3 Tesla
- Determinación analítica

Los resultados eran revisados posteriormente y las pacientes eran informadas telefónicamente de los mismos, iniciándose la medicación del estudio y citándose para los siguientes controles establecidos a los 6 y a los 12 meses de iniciar el tratamiento.

**CONTROL A LOS 6 MESES**

- Anamnesis sobre cumplimiento terapéutico, posible aparición de fracturas y eventuales efectos adversos del tratamiento
- Exploración física básica
- Determinación analítica

De nuevo las pacientes fueron informadas telefónicamente de los resultados y se citaron para los controles finales del estudio.

**CONTROL A LOS 12 MESES**

- Anamnesis sobre cumplimiento terapéutico, posible aparición de fracturas y eventuales efectos adversos del tratamiento
- Exploración física básica
- DXA
- RM 3 Tesla
- Determinación analítica

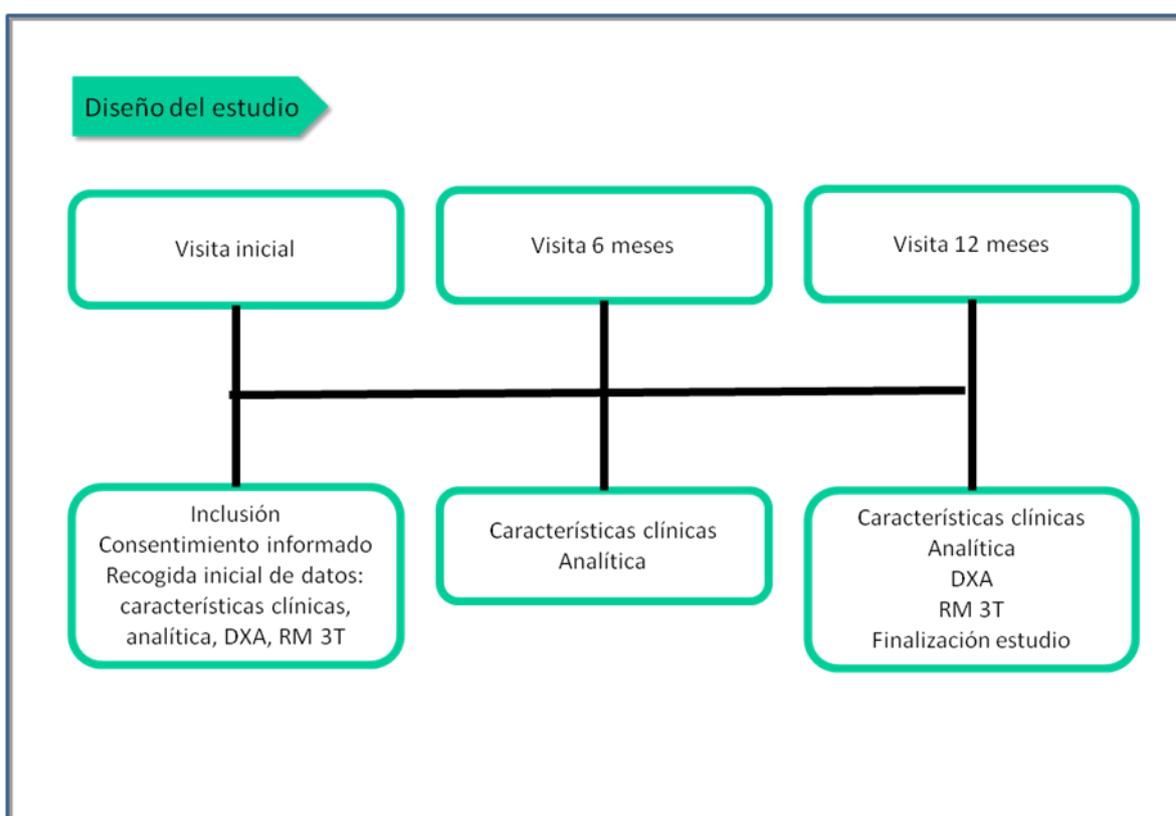


Figura 45. Diseño del protocolo de estudio.

## 7.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Mujeres postmenopáusicas con criterios densitométricos de osteoporosis e indicación de tratamiento según la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM).

Se seleccionaron un total de 50 pacientes que cumplían los criterios de inclusión en el periodo de tiempo transcurrido entre enero de 2014 y enero de 2017. Por presupuesto económico limitado al ser realizadas en un centro médico privado, la RM se realizó en las primeras 35 pacientes incluidas en el estudio.

De todas ellas se excluyeron 11 pacientes: 4 pacientes por no completar las visitas de tratamiento, 3 pacientes por no tolerar la resonancia magnética, 3 pacientes por abandono de tratamiento y 1 paciente por traslado a otra ciudad. De las 11 pacientes, 8 de ellas estaban incluidas en el grupo inicial para realizar la resonancia magnética.

Finalmente, un total de 39 pacientes completaron el protocolo de estudio durante el año de tratamiento terapéutico. De ellas, 27 pacientes con estudio de RM incluido (figura 46).

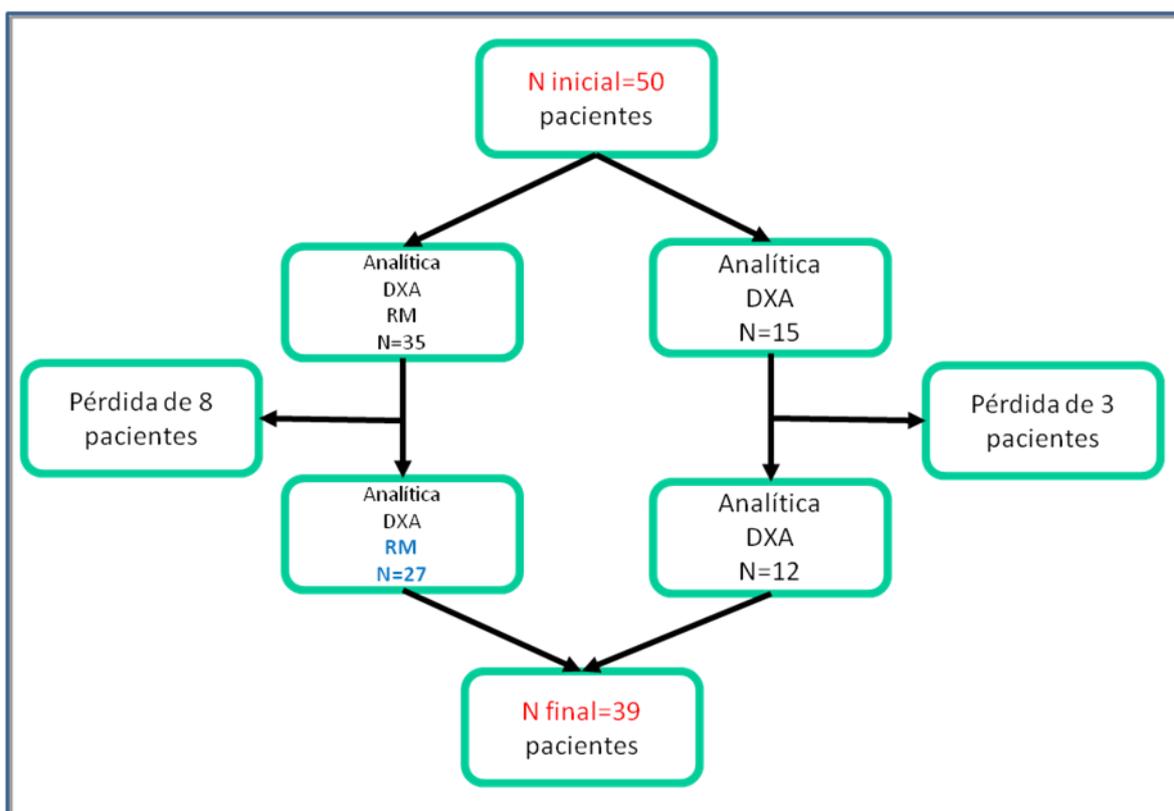


Figura 46. Población de estudio.

## 7.3. RECOGIDA DE DATOS

### 7.3.1. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

En la visita basal, a todas las pacientes se les realizó una historia clínica detallada, que incluía:

- Edad actual
- Edad de la menopausia y años de evolución
- Historia obstétrica: número de gestaciones y partos
- Hábito tabáquico y/o de otros tóxicos
- Enfermedades crónicas
- Historia personal de fracturas
- Historia familiar de osteoporosis o fractura
- Medicación habitual, actual o previa

En la exploración física realizada se determinaron:

- Peso (kg) y talla (cm). Con ello se realizó el cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ).
- Presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD).

El IMC se considera normal si sus valores se encuentran entre 18,5 y 24,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ , bajo peso  $< 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ , sobrepeso entre 25 y 29,9  $\text{kg}/\text{m}^2$  y obesidad para valores  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  (tabla 25).

Valor IMC	Rango
< 16	Delgadez severa
16,00 - 16,99	Delgadez moderada
17,00 – 18,49	Delgadez aceptable
<b>18,5 – 24,99</b>	<b>Peso normal</b>
25,00 – 34,99	Sobrepeso
30,00 – 34,99	Obesidad tipo I
35,00 – 40,00	Obesidad tipo II
40,00 – 49,99	Obesidad tipo III (obesidad mórbida)
> 50	Obesidad tipo IV o extrema

Tabla 25. Valores y clasificación del IMC  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

### **7.3.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS**

Las determinaciones sanguíneas se obtuvieron mediante la extracción de sangre venosa entre las 08:00 y las 09:00 horas tras un periodo mínimo de ayunas de 8 horas.

La muestra hemática se procesó mediante centrifugación en un plazo de dos horas para separar el suero de los otros elementos sanguíneos y se conservó posteriormente a -70 °C hasta su análisis.

En cada una de las visitas de control se determinaron los siguientes parámetros analíticos:

a) Metabolismo lipídico

- Colesterol total (mg/dL), colesterol-LDL (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), triglicéridos (mg/dL) y apoproteínas A y B (mg/dl).

b) Marcadores de remodelado óseo

- Telopéptidos carboxiterminales del colágeno tipo I ( $\beta$ -CTX, ng/ml).
- Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP total, ng/ml).
- Fósforo inorgánico total (mg/dL) y calcio (mg/dL).
- Parathormona intacta (pg/ml).
- 25 (OH) vitamina D total (ng/mL).

c) Otros marcadores

- Marcadores de inflamación: proteína C reactiva ultrasensible (mg/dl) e interleuquina 6 (pg/ml).
- Glucosa (mg/dL).

Los rangos de referencias para los marcadores descritos se encuentran detallados en la tabla 26.

Parámetros analíticos	Rango	Unidad
Glucosa	70-105	mg/dl
Colesterol total	80-200	mg/dl
Colesterol HDL	45-70	mg/dl
Colesterol LDL	40-200	mg/dl
Colesterol VLDL	10-30	mg/dl
Triglicéridos	30-150	mg/dl
Calcio	8,4-10,2	mg/dl
Fósforo	2,3-4,7	mg/dl
Apolipoproteína A1	120-176	mg/dl
Apolipoproteína B	60-145	mg/dl
PCR ultrasensible	0-1,69	mg/dl
25 OH vitamina D	Deficiente <10 Insuficiente 10-30 Óptimos 30-100	ng/dl
Beta-Crosslaps	Mujeres postmenopáusicas 104-1008	pg/dl
P1NP total	Mujeres postmenopáusicas - sin THS 20,0-76,3 - con THS 14,3-59,0	ng/dl
Parathormona total	15-65	pg/dl
Interleukina 6	0-9,7	pg/dl

Tabla 26. Valores de referencia de los parámetros analíticos determinados.

## METODOLOGÍA DETERMINACIONES ANALÍTICAS

### ARCHITECT 16000C

#### Glucosa

- La glucosa es fosforilada por la hexocinasa (HK) en presencia de adenosina trifosfato (ATP) e iones de magnesio para producir glucosa-6-fosfato (G-6-P) y adenosina difosfato (ADP). La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PDH) oxida específicamente G-6-P a 6-fosfogluconato con la reducción consiguiente de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD) a dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADH). Se produce 1 micromol de NADH por cada micromol de glucosa consumida. El NADH producido absorbe luz a 340 nm y puede detectarse espectrofotométricamente como un incremento de la absorbancia.
- Metodología: hexocinasa/G-6-PDH.

### Colesterol total

- Los ésteres de colesterol se hidrolizan enzimáticamente por la colesterol esterasa en colesterol y en ácidos grasos libres. El colesterol libre, incluyendo el original que ya estaba presente, se oxida por la colesterol oxidasa a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno se combina con el ácido hidroxibenzoico (HBA) y la 4-aminoantipirina para formar un cromóforo (colorante de quinoneimina), el cual se mide a 500 nm.
- Metodología: enzimática.

### HDL

- El método utiliza un sistema de dos reactivos y está basado en las propiedades de un detergente único. Ese método se basa en la aceleración de la reacción de colesterol oxidasa (CO) con colesterol sin esterificar no perteneciente a las HDL y colesterol de las HDL disuelto de forma selectiva con un detergente específico. En el primer reactivo, el colesterol sin esterificar no perteneciente a las HDL se somete a una reacción enzimática y el peróxido generado se consume por una reacción de la peroxidasa con DSBmT, dando un producto incoloro. El segundo reactivo consiste en un detergente (capaz de solubilizar el colesterol de las HDL), colesterol esterasa (CE) y un copulante cromógeno que desarrolla color para la determinación cuantitativa del colesterol de las HDL.
- Metodología: detergente acelerador específico.

### LDL

- Metodología: Es un cálculo. Resultado obtenido de la fórmula  $\text{Colesterol total} - [\text{HDL} + (\text{Triglicéridos} / 5)]$ .

### VLDL

- Metodología: Cálculo ( $\text{Triglicéridos}/5$ ).

### Triglicéridos

- La lipasa hidroliza enzimáticamente los triglicéridos para liberar ácidos grasos y glicerol. El trifosfato de adenosina (ATP) fosforila el glicerol con glicerol cinasa (GK) para producir glicerol-3-fosfato y difosfato de adenosina (ADP). La glicerol fosfato oxidasa (GPO) oxida el glicerol-3-fosfato a dihidroxiacetona fosfato (DAP) produciendo peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). En una reacción coloreada catalizada por peroxidasa, el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> reacciona con 4-aminoantipirina (4-AAP) y 4-clorofenol (4-CP) para formar un compuesto coloreado rojo. La absorbancia de este compuesto coloreado es proporcional a la concentración de triglicéridos presente en la muestra. Este método de análisis se basa en la secuencia de reacción descrita por Fossati y McGowan. En este reactivo se utiliza 4-clorofenol en lugar de 2

hidroxi-3,5-diclorobencenosulfonato, que es el utilizado en los estudios de Fossati y McGowan.

- Metodología: glicerol fosfato oxidasa.

#### Calcio

- El colorante de Arsenazo-III reacciona con el calcio en medio ácido y forma un complejo azul-morado. El color desarrollado se mide a 660 nm y es proporcional a la concentración de calcio en la muestra.
- Metodología: Arsenazo III.

#### Fósforo

- El fosfato inorgánico reacciona con molibdato amónico para formar un complejo heteropoliácido. El uso de un agente tensioactivo evita tener que preparar un filtrado sin proteínas. La absorbancia a 340 nm es directamente proporcional a la concentración de fósforo inorgánico presente en la muestra. Se deben efectuar blancos de muestra para corregir cualquier absorbancia inespecífica que pudiese existir en la muestra.
- Metodología: fosfomolibdato.

#### ARCHITECT 2000I

##### Vitamina D

El ensayo ARCHITECT 25-OH Vitamin D es un inmunoanálisis cuantitativo retardado competitivo de un paso para determinar la presencia de vitamina D en suero y plasma humanos que utiliza la tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) con protocolos flexibles, denominados Chemiflex.

- Se combinan la muestra, el diluyente del ensayo y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de anticuerpo antivitamina D. La 25-hidroxivitamina D presente en la muestra se desplaza de la proteína ligante de vitamina D y se une a las micropartículas recubiertas de antivitamina D, formando un complejo antígeno-anticuerpo.
- Después de la incubación, el conjugado de vitamina D marcado con acridinio se añade a la mezcla de reacción y se une a los sitios de unión libres de las micropartículas recubiertas de antivitamina D.
- Después de otra incubación y del lavado, las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción.
- La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación entre la cantidad de 25-hidroxivitamina D presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico de ARCHITECT iSystem.

- Los resultados se calculan automáticamente de acuerdo a la curva de calibración previamente establecida.

## IMAGE 800

### PCR Ultrasensible

El reactivo CRPH de los Sistemas Sistemas inmunoquímicos IMAGE® se basa en una metodología cinética de alta sensibilidad de inmunoensayo con partículas en el infrarrojo próximo. Una partícula recubierta con anticuerpo anti-CRP se liga a la CRP de la muestra, formando agregados insolubles que causan turbidez. La velocidad de agregación es directamente proporcional a la concentración de CRP en la muestra.

#### ESQUEMA DE LA REACCION QUIMICA

Proteína C reactiva(muestra) + Anti-CRP ligado a partícula(anticuerpo) → [Complejo proteína C reactiva(muestra)-anticuerpo]

S011316L.EPS

### APO A1

El ensayo APA mide la tasa de incremento de la dispersión de la luz de partículas suspendidas en solución como resultado de complejos formados durante la reacción antígeno-anticuerpo.

#### ESQUEMA DE LA REACCION QUIMICA

Apolipoproteína A-1(muestra) + Anticuerpo → [Apolipoproteína A-1(muestra)-Anticuerpo (agregados)]

S011306L.EPS

### APO B

El ensayo APB mide la tasa de incremento de la dispersión de la luz de partículas suspendidas en solución como resultado de complejos formados durante la reacción antígeno-anticuerpo.

#### ESQUEMA DE LA REACCION QUIMICA

Apolipoproteína B(muestra) + Anticuerpo → [Apolipoproteína B(muestra)-Anticuerpo (agregados)]

S011307L.EPS

## COBAS 6000

### Beta-Crosslaps

Metodología: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia

Principio del test: Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 50 µL de muestra y un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-β-CrossLaps se incuban, liberándose de los componentes séricos el antígeno de la muestra.
- 2ª incubación: Tras añadir micropartículas recubiertas de estreptavidina y un anticuerpo monoclonal anti-β-CrossLaps marcado con quelato de rutenioa) se forma un complejo sándwich que se fija a la fase sólida por interacción de la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

### P1NP

Metodología: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia

Principio del test: Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: Se incuban juntos 20 µL de muestra y un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-P1NP.
- 2ª incubación: Tras añadir micropartículas marcadas con estreptavidina y un anticuerpo monoclonal anti-P1NP marcado con quelato de rutenioa), se forma un complejo sándwich que se fija a la fase sólida por interacción de la biotina y la estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

## PTH

Principio del test: Técnica sándwich con una duración total de 9 minutos.

- Durante una incubación de 9 minutos, el antígeno de 50  $\mu$ L de muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-PTH y un anticuerpo monoclonal anti-PTH marcado con quelato de rutenio reaccionan con micropartículas recubiertas de estreptavidina para formar un complejo sándwich que se fija a la fase sólida.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo

## Interleukina 6

Principio del test: Técnica sándwich con una duración de 18 minutos.

- 1ª incubación: 30  $\mu$ L de muestra se incuban con un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-IL6.
- 2ª incubación: Tras añadir un anticuerpo monoclonal anti- IL-6 marcado con quelato de rutenio) y micropartículas recubiertas de estreptavidina, los anticuerpos y el antígeno de la muestra forman un complejo sándwich.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras del reactivo.

### 7.3.3. DXA

El estudio densitométrico de las mujeres de este estudio se realizó a nivel del fémur del miembro inferior no dominante y de la columna lumbar, entre las vértebras L2 y L4 mediante densitometría radiológica de doble energía o absorciometría con rayos X de doble energía (DXA o DEXA) usando un aparato LUNAR PRODIGY PRIMO (GE Medicals Systems LUNAR Corporation, Madison, WI, USA). El resultado de la DMO fue proporcionado por el programa informático del densitómetro en gramos por centímetro cuadrado ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Además de este parámetro, también se obtuvieron los valores del T-score (DE) para una valoración global del perfil óseo de la paciente.

### 7.3.4. RM 3 Tesla

Las adquisiciones in vivo para el análisis de la microarquitectura ósea trabecular se realizaron mediante Resonancia Magnética Achieva Release de 3 Tesla 5.1.7/5.1.7.2 (Philips Healthcare, Best, Países Bajos) en el Hospital Quirón de Valencia por parte del Servicio de Radiología.



Figura 47. Equipo RM 3 Tesla Achieva Release Hospital Quirón, Valencia.

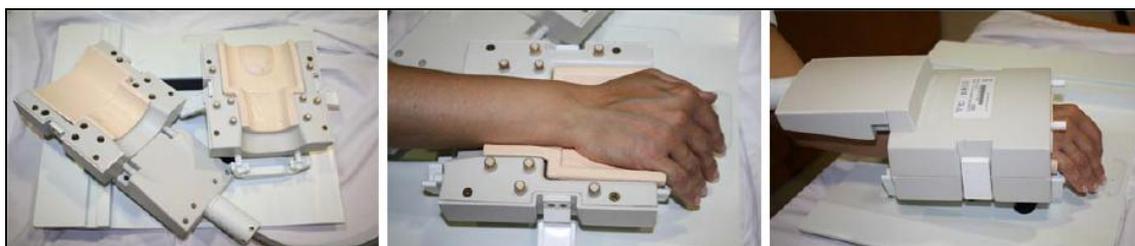


Figura 48. Adaptador de muñeca.

Concretamente, las imágenes axiales se obtuvieron de la metáfisis distal del radio utilizando para ello un adaptador de muñeca específico colocado en el brazo no dominante de cada paciente (figura 48). El tiempo de adquisición fue de unos 5 minutos aproximadamente. Las imágenes obtenidas posteriormente fueron procesadas y analizadas en una estación informática Quad Core a 2.83 GHz y 8 GB de memoria RAM usando MATLAB R2007a The MathWorks, Inc., Natick, MA. El procesamiento y análisis de

datos fue automático y de unos 10 minutos por paciente. Los parámetros determinados mediante esta técnica quedan reflejados en la tabla 27.

Parámetros determinados	Rango de normalidad
Ratio volumen de hueso/volumen total	0.21-0.25
Índice trabecular (1/mm)	0.71-1.48
Grosor medio de trabécula (mm)	186-195
Separación media de trabéculas (mm)	777-964
Dimensión fractal 2D	1.63-1.75
Dimensión fractal 3D	2.29-2.42
Módulo de Young aparente en compresión X (MPa)	34.49-77.57
Módulo de Young aparente en compresión Y (MPa)	32.45-75.99
Módulo de Young aparente en compresión Z (MPa)	28-237

Tabla 27. Valores de referencia de los parámetros de RM 3T.

Los valores de referencia de estos parámetros se han establecido en base a una serie propia de 24 pacientes estudiadas en el Hospital Quirón de Valencia mediante este tipo de RM hasta 2012.

## 7.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se dispone de una muestra inicial de 39 pacientes, de las cuales a 27 se les realizó RM.

De cada paciente, se dispone de datos socio-demográficos como el sexo y la edad, datos antropométricos como el IMC, datos físicos como presión arterial (PA), parámetros analíticos sanguíneos, parámetros de masa ósea y parámetros de microarquitectura ósea trabecular.

Se dispone de mediciones de las variables analíticas en 3 instantes de tiempo (T0 basal, T1 6 meses, T2 12 meses). Del resto de parámetros sólo se dispone de 2 instantes de medición: basal-12 meses.

Las variables que actuarán como controles serán edad, IMC, hábito tabáquico y enfermedad asociada. Para cada una de estas variables control se establecieron puntos de corte:

- En el caso de la edad se estableció el punto de corte en 55 años. Este fármaco, como se comentó con anterioridad, está indicado en pacientes menopáusicas por debajo de los 65 años. La paciente más joven incluida en el trabajo presentaba 46 años, y las pacientes con mayor edad tenían 64 años en el momento de la inclusión. Por dicho motivo se establecieron 2 grupos de estudio: pacientes más jóvenes con edad igual o inferior a 55 años, y pacientes con edad mayor a 55 años.

- En el caso del IMC se estableció como punto de corte 25 kg/m<sup>2</sup> por ser el límite entre normopeso y sobrepeso.
- En el caso del hábito tabáquico se diferenció entre las pacientes fumadoras o no fumadoras, así como la concomitancia con otras enfermedades, por su posible diferente respuesta al fármaco de estudio.

En este estudio, también se miden distintas características de los sujetos, agrupados según variable de control (edad, IMC, hábito tabáquico y enfermedad asociada) en distintos momentos del tiempo.

Dada la diversidad de instrumentos, para saber las técnicas a aplicar en cada caso, se comprobó la normalidad de cada parámetro mediante un test de Shapiro-Wilks de elección dado el tamaño de la muestra. En aquellas variables que resultaron ser normales en los tres instantes de tiempo establecidos (basal T0-6 meses T1-12 meses T2), se aplicaron pruebas de análisis paramétricas. Para el resto, no paramétricas.

En las variables paramétricas, se aplicó el test ANOVA de medidas repetidas, donde el Test M de Box determina el nivel de significación.

- Estos parámetros fueron: *colesterol, LDL, fósforo, apolipoproteína B,  $\beta$ -crosslaps y P1NP total.*

En las variables no paramétricas, primero se analizó la evolución de dichas mediciones en el tiempo para cada grupo de pacientes mediante Test de Friedman global/post hoc de Wilcoxon; y posteriormente se comparó si las variaciones experimentadas en cada grupo de pacientes fueron iguales o no mediante Test de Mann-Whitney.

- Estos parámetros fueron: *glucosa, HDL, VLDL, triglicéridos, calcio, apolipoproteína A1, PCR ultrasensible, 25-OH-vitamina D total y parathormona intacta.*

El parámetro *interleuquina-6* tiene la particularidad de que presenta una estructura dicotómica del tipo  $<2/\geq 2$ . Por ello, para comprobar la evolución en el tiempo se utilizó la prueba de McNemar, que determina si la tasa de respuesta inicial es igual a la tasa de respuesta final (antes-después del evento).

### **MLG de medidas repetidas**

Es un diseño mixto GRUPO (efecto entre-sujetos) x TIEMPO (efecto intra-sujetos) con una variable dependiente. Se toma el enfoque multivariado respecto a la variable de tiempo (para evitar el supuesto de esfericidad) ya que existen más de 2 niveles del mismo (3 momentos de medición).

Las medidas de asociación multivariadas más comúnmente usadas, en general, pueden ser expresadas como funciones de los valores propios de la matriz producto:  $\mathbf{E}^{-1}\mathbf{H}$ .

Donde  $\mathbf{E}$  es la matriz de errores SSCP (es decir, la matriz de las sumas de los cuadrados y productos cruzados para las variable dependientes que no son explicadas por los predictores en el diseño de efectos entre-sujetos), y  $\mathbf{H}$  es la matriz SSCP hipótesis (es decir, la matriz de las sumas de los cuadrados y productos cruzados para las variables dependientes que son explicadas por todos los predictores en el diseño de efectos entre-sujetos, o las sumas de los cuadrados y productos cruzados para las variables dependientes que son explicadas por un efecto particular).

Si  $\mathbf{E}^{-1}$  existe (siendo  $\lambda_i$  = los autovalores ordenados de  $\mathbf{E}^{-1}\mathbf{H}$ ) entonces, las 4 medidas de asociación multivariantes más comunes son:

- Lambda de Wilks =  $\prod [1/(1+\lambda_i)]$
- Traza de Pillai =  $\sum \lambda_i / (1+\lambda_i)$
- Traza de Hotelling-Lawley =  $\sum \lambda_i$
- Raíz mayor de Roy =  $\lambda_1$

Estas 4 medidas tienen diferentes limites superior e inferior, siendo la Lambda de Wilks, quizás, la más fácil de interpretar. Lambda de Wilks oscila entre 0 y 1, siendo 1 el indicativo de ausencia de relación entre predictores y dependientes y 0 indicativo de una perfecta relación entre predictores y dependientes.

El índice  $\eta^2$  (eta al cuadrado) parcial (=1 - lambda de Wilks) puede ser interpretado como el homólogo  $R^2$  de un análisis univariado, esto es, indica la proporción de la varianza general de las variables dependientes que es explicada por los predictores.

**Prueba de Wilcoxon (no paramétrica):** Se ha utilizado para contrastar la homogeneidad de medianas en dos muestras relacionadas.

**Prueba de Mann-Whitney (no paramétrica):** Se utiliza para contrastar si la distribución de un parámetro, cuando menos ordinal, es o no la misma en dos muestras independientes.

El nivel de significación empleado en los análisis ha sido del 5% ( $\alpha=0.05$ ).

## **RESULTADOS**

---



## 8.RESULTADOS

A continuación, se describen los principales datos recogidos sobre las 39 pacientes incluidas en el protocolo de estudio. En él, se siguió a las pacientes durante 12 meses, estableciendo puntos de control analíticos a los 6 y 12 meses. La masa ósea y la microarquitectura trabecular se analizaron al año de seguimiento, sin controles intermedios.

En primer lugar, se presentarán las características basales de la población de estudio; en segundo lugar, los datos obtenidos de los parámetros analíticos y en tercer lugar, los parámetros resultantes de las RM 3T realizadas a 27 pacientes incluidas en el estudio.

### 8.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los datos demográficos y las características clínicas basales se muestran en la tabla 28. En ella se refleja como la edad media de las 39 pacientes en el momento de la realización del estudio fue de 56.41 años. La edad de la paciente más joven incluida fue de 46 años y las pacientes más mayores en el momento de la inclusión presentaban 64 años de edad. El valor medio del IMC fue de 24.5 kg/m<sup>2</sup> y en cuanto a los valores medios de la PA, la sistólica fue de 129 mmHg, y la diastólica de 80 mmHg, considerando estos valores dentro del rango de la normalidad. Todas las pacientes incluidas en el estudio fueron de raza caucásica.

	<b>N</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>Mediana (RI)</b>
Edad	39	56.41 (4.73)	57 (52-60)
Peso (Kg)	39	61.90 (9.15)	60 (54-70)
Talla (cm)	39	158.97 (6.34)	160 (155-163)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	39	24.50 (3.45)	23.73 (21.83-27.78)
PA Sistólica	39	129 (14.72)	127 (118-141)
PA Diastólica	39	80 (9.13)	82 (77-89)

Tabla 28. Datos demográficos y clínicos del grupo de estudio. Datos reflejados como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

En la tabla 29 se muestra la distribución de las pacientes en función de las variables clínicas analizadas en cuanto a factores como IMC, tabaquismo y enfermedades asociadas. Se puede ver que la mayoría de pacientes presentaban normopeso (56.4%), aunque había un importante porcentaje de sobrepeso (35.9%). La mayoría de pacientes no eran fumadoras (64.1%) y casi la mitad de ellas tomaban medicación adicional por enfermedad asociada (46.2%).

## RESULTADOS

		N	Porcentaje (%)
Edad (años)	≤55	21	53.8%
	>55	18	46.2%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Bajo peso (<18.5)	1	2.6%
	Normopeso (≥18.5 y <25)	22	56.4%
	Sobrepeso (≥25 y <30)	14	35.9%
	Obesidad (>30)	2	5.1%
Hábito tabáquico	Si	14	35.9%
	No	25	64.1%
Enfermedad asociada	Si	18	46.2%
	No	21	53.8%

Tabla 29. Distribución en función de las variables clínicas.

La distribución de las enfermedades asociadas queda reflejada en la tabla 30. La enfermedad más frecuente con gran diferencia, fue la HTA crónica, presentándose en 11 de las pacientes estudiadas (28.6%), seguida de la hipercolesterolemia sin tratamiento (10.4%) y el hipotiroidismo (10.4%).

Tipo de enfermedad asociada	N	% del N de tabla
Ansiedad	1	2.6%
Hipercolesterolemia	3	7.8%
Hipercolesterolemia, hipotiroidismo	1	2.6%
Hiperlipidemia, DM tipo II	1	2.6%
Hipotiroidismo	1	2.6%
HTA crónica, hipotiroidismo, depresión	1	2.6%
HTA crónica	9	23.4%
HTA crónica, hipotiroidismo	1	2.6%

Tabla 30. Enfermedades asociadas de las pacientes del estudio.

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó una analítica inicial, recogiendo parámetros principales, perfil lipídico y glucídico, así como la determinación de diferentes marcadores de metabolismo y remodelado óseo. En la tabla 31 se reflejan los parámetros analíticos basales.

Parámetros basales	N	Media (DE)	Mediana (RI)
Glucosa (mg/dl)	39	100.74 (11.99)	98 (93-106)
Colesterol (mg/dl)	39	211.91 (28.84)	210 (194-229)
HDL (mg/dl)	39	61.05 (3.14)	60 (51-69)
LDL (mg/dl)	39	131 (28.98)	134 (110-151)
VLDL (mg/dl)	39	18.90 (9.15)	17 (12-23)
Triglicéridos (mg/dl)	39	94.23 (45.93)	83 (62-113)
Calcio (mg/dl)	39	9.64 (0.34)	9.6 (9.4-9.9)
Fósforo (mg/dl)	39	3.68 (0.43)	3.7 (3.3-4)
Apolipoproteína A (mg/dl)	39	178.03 (30.42)	172 (163-186)
Apolipoproteína B (mg/dl)	39	103.62 (23.06)	109 (84-116)
PCR ultrasensible (mg/dl)	39	2.21 (2.75)	1.07 (0.68-2.77)
25 OH vitamina D total (ng/ml)	39	29.53 (13.56)	26 (21.5-36)
Beta-Crosslaps (pg/ml)	39	411.45 (154.95)	416 (306-484)
P1NP total (ng/dl)	39	44.87 (14.76)	43 (37.8-55)
Parathormona intacta (pg/ml)	39	49.10 (9.23)	49 (42-55)
Interleukina 6 (pg/dl)	39	1.09 (1.57)	0 (0-2.7)

Tabla 31. Parámetros analíticos basales.

Datos como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

En el momento de la inclusión en el estudio todas las pacientes presentaban rango de osteoporosis en columna lumbar o cadera, diagnosticada en la densitometría ósea mediante los niveles T-score (tabla 32). Como se puede observar, el T-score medio a nivel de columna lumbar fue de -2.84 DE y a nivel de fémur proximal de -1.67 DE. Así mismo, la DMO media en columna lumbar fue de 0.750 g/cm<sup>2</sup> y a nivel de cadera de 0.740 g/cm<sup>2</sup>.

RESULTADOS

	N	Media (DE)	Mediana (RI)
DMO columna lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	39	0.750 (0.04)	0.75 (0.73-0.77)
DMO cadera (g/cm <sup>2</sup> )	39	0.740 (0.13)	0.76 (0.69-0.8)
T score columna lumbar (DE)	39	-2.82 (0.34)	-2.80 [(-3.1)-(-2.6)]
T score cadera (DE)	39	-1.67 (0.93)	-1.70 [(-2.1)-(-1.2)]

Tabla 32. Valores densitométricos basales.  
 Datos reflejados como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

Como se comentó anteriormente, para evaluar la microarquitectura ósea trabecular se realizaron RM 3 Tesla en el Hospital Quirón de Valencia. Esta prueba radiológica únicamente se llevó a cabo en las primeras 35 pacientes incluidas en el estudio, como se explicó anteriormente en el apartado de material y métodos, por presupuesto económico, pero tras excluir las pérdidas, se obtuvieron 27 estudios completos. En la tabla 33, quedan plasmados los valores de los distintos parámetros determinados.

	Media (DE)	Mediana (RI)
Grosor medio trabécula	256.39 (39.25)	263.53 (259.05-269.45)
Separación media trabéculas	1177.31 (292.47)	1112.49 (1037.48-1220.18)
Ratio volumen hueso/volumen total	0.22 (0.03)	0.21 (0.2-0.23)
Índice trabecular	0.82 (0.09)	0.81 (0.79-0.88)
Dimension fractal 2D	1.61 (0.05)	1.61 (1.58-1.63)
Dimensión fractal 3D	2.52 (0.05)	2.52 (2.49-2.54)
Young X	86.75 (55.86)	67.10 (50.38-115.99)
Young Y	92.32 (60.03)	78.12 (44-124.999)
Young Z	139.28 (68.17)	124.95 (94.63-158.299)

Tabla 33. Valores basales de RM 3 Tesla.  
 Datos reflejados como media (error estándar), mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

## 8.2. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

En este apartado se comprobó la evolución en el año de seguimiento de los parámetros obtenidos en la analítica sanguínea, estableciendo un punto de control intermedio a los 6 meses de estudio. Además de la evolución temporal en los 12 meses de seguimiento, se estudió si dichos cambios diferían según la edad, el IMC, el hábito tabáquico y la presencia o no de enfermedad asociada en las pacientes.

A continuación, se describe la evolución de los diferentes parámetros obtenidos en las analíticas sanguíneas en los 3 puntos de control establecidos en el protocolo de estudio.

Basal= T0  
6 meses= T1  
12 meses= T2

### 8.2.1. GLUCOSA

El análisis de este parámetro no estableció cambios significativos en ninguno de los instantes de tiempo del estudio (p-valor en T0, T1 Y T2 >0,05).

	Valores Mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
Glucosa	98.00 (13.00)	99.00 (12.00)	97.00 (10.00)	1.000	0.423	0.471

Tabla 34. Evolución temporal de la glucosa. Como los parámetros no son normales, se muestra la mediana y el rango intercuartílico (Q3-Q1).

Tras comprobar que no existieron cambios significativos según la evolución temporal, el siguiente escalón fue analizar posibles cambios en función del tiempo y las variables de control preestablecidas, edad, IMC, hábito tabáquico y presencia de enfermedad asociada.

Todos los datos obtenidos de las cuatro variables de control para la glucosa quedan reflejados en la tabla 35, remarcando en amarillo aquellos que presentaron significación estadística.

Variable de control		Instantes de tiempo	P-valor Friedman	P-valor Wilcoxon
Edad (años)	≤55	T0-T1	0.110	---
		T1-T2		----
		Global T0-T2		----
	>55	T0-T1	0.790	---
		T1-T2		----
		Global T0-T2		----
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	T0-T1	0.043	1.000
		T1-T2		0.045
		Global T0-T2		0.196
	≥25	T0-T1	0.824	---
		T1-T2		----
		Global T0-T2		----
Hábito tabáquico	No	T0-T1	0.172	----
		T1-T2		----
		Global T0-T2		----
	Sí	T0-T1	0.880	---
		T1-T2		----
		Global T0-T2		----
Enfermedad asociada	No	T0-T1	0.110	----
		T1-T2		----
		Global T0-T2		----
	Sí	T0-T1	0.214	----
		T1-T2		----
		Global T0-T2		----

Tabla 35. Evolución de la glucosa según variable de control e instante de tiempo.

Tal y como se refleja en la tabla 35, solo resultó significativa la evolución de la glucosa en aquellas pacientes cuando el IMC al inicio fue menor de 25 kg/m<sup>2</sup> (p-valor 0.043), siendo entre los 6 meses y el año cuando se produjo la variación (p-valor 0.045); en concreto, una disminución de la mediana de 5 puntos (figura 49). Para la edad, el hábito tabáquico y la presencia o no de enfermedad asociada no se encontraron cambios estadísticamente significativos.

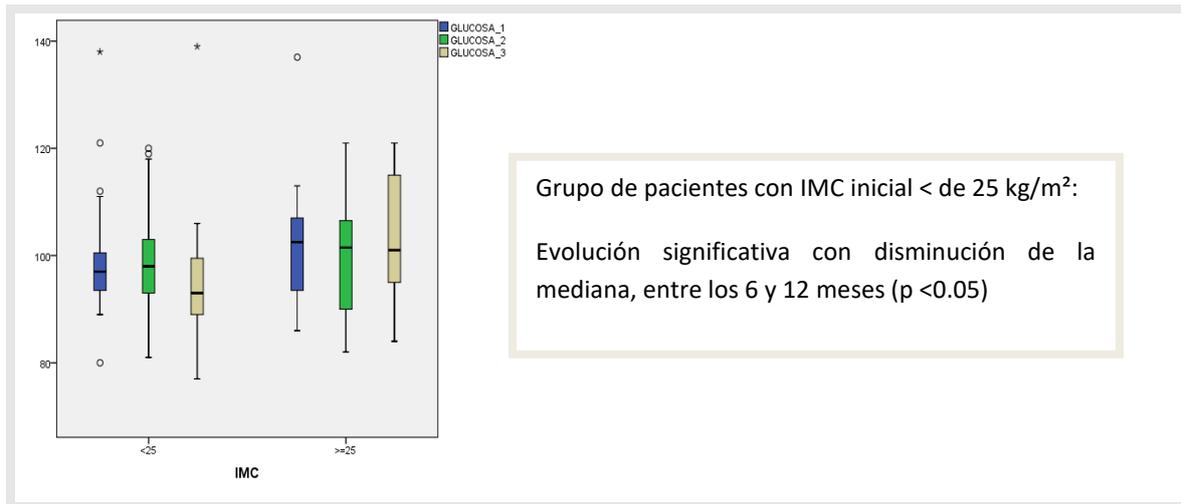


Figura 49. Cambios en la mediana de la glucosa según IMC.

### 8.2.2. COLESTEROL, LDL, VLDL Y TRIGLICÉRIDOS

No se apreció evolución significativa a lo largo de un año cuando se evaluaron estos parámetros relativos al perfil lipídico: colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos.

Tras el análisis en cada caso específico tampoco se evidenció cambios cuando se ajustó según las variables de control (p-valor >0.05 en todos los grupos). En la tabla 36 se reflejan dichos datos no significativos.

Instantes de tiempo	Valores Media (DE)			Variación (Test M Box: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
COLESTEROL	211.919 (4.954)	203.815 (3.909)	206.656 (4.478)	0.051	0.435	0.142
LDL	131.006 (4.984)	126.258 (4.202)	127.504 (4.599)	0.145	0.663	0.216
Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
VLDL	17.00 (11.00)	17.00 (11.00)	16.50 (12.00)	1.000	1.000	1.000
TRIGLICÉRIDOS	83.00 (51.00)	84.00 (56.00)	87.00 (54.00)	1.000	1.000	1.000

Tabla 36. Evolución temporal del colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos. Parámetros expresados como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico Q3-Q1).

### 8.2.3. HDL

En la tabla 37 se reflejan los cambios a nivel del parámetro HDL, donde se aprecia que no hubo cambios significativos a lo largo del año de estudio (p-valor  $>0,05$  en todos los instantes de tiempo).

Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
HDL	60.00 (18.00)	58.00 (20.00)	57.00 (19.00)	0.268	0.703	1.000

Tabla 37. Evolución temporal HDL. Como los parámetros no son normales, se muestra la mediana y el rango intercuartílico (Q3-Q1).

Sin embargo, al analizar según variables de control, solo resultó significativa la evolución del HDL en los grupos de IMC inicial  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y de presencia de enfermedad asociada. Para las variables edad y hábito tabáquico no hubo cambios significativos. En la tabla 38 quedan reflejados los datos de las 2 variables significativas.

Variable de control	Instantes de tiempo	p-valor Friedman	p-valor Wilcoxon
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$\geq 25$	T0-T1	0.008
		T1-T2	0.010
		Global T0-T2	0.648
Enfermedad asociada	Sí	T0-T1	0.023
		T1-T2	0.024
		Global T0-T2	1.000

Tabla 38. Cambios de HDL según IMC y enfermedad asociada.

- En pacientes con un IMC inicial  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, se produjo una disminución significativa de los niveles de HDL durante el período total de seguimiento (p-valor Friedman 0.010). Concretamente, la mediana disminuyó 5.5 puntos del valor inicial (tabla 39). Este cambio significativo se establece en los 6 primeros meses (p-valor Wilcoxon 0.008).
- Pacientes con enfermedad asociada también redujeron significativamente la mediana de forma global en 7.5 puntos (p-valor Friedman 0.024), siendo también a los 6 meses cuando se produjo esta variación (p-valor Wilcoxon 0.023) (tabla 39).

HDL	Mediana basal	Mediana 6 meses	Mediana 12 meses
IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	58.00	52.50	55.00
Enfermedad asociada	61.00	53.50	55.00

Tabla 39. Cambios en la mediana del HDL en las pacientes con IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup> y con enfermedad asociada.

Cuando comparamos la diferencia en valores de HDL mediante análisis con el Test de Mann-Whitney, no se apreciaron diferencias significativas en cuanto al descenso de HDL en los grupos controlados por IMC ni en los de la enfermedad asociada (tabla 40).

Variable de control	p-valor Mann-Whitney
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	T0-T1: 0.151
	T1-T2: 0.177
	Global T0-T2: 0.944
Enfermedad asociada	T0-T1: 0.192
	T1-T2: 0.192
	Global T0-T2: 0.549

Tabla 40. Test de Mann-Whitney para IMC y enfermedad asociada en el parámetro analítico HDL.

#### 8.2.4. CALCIO

Según se muestra en la tabla 41, se produjo una disminución de los niveles del calcio estadísticamente significativos tanto a los 6 meses de tratamiento como de forma global (p-valor en ambos casos 0.001).

Calcio	Valores Mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
	9.60 (0.50)	9.40 (0.50)	9.40 (0.40)	0.001**	1.000	0.001**

Tabla 41. Evolución temporal del calcio. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor < 0.01). Como los parámetros no son normales, se muestra la mediana y el rango intercuartílico (Q3-Q1).

Además de esta evolución global, se determinaron posibles cambios según variables de control. En la tabla 42 quedan reflejados los cambios, produciéndose en todos los grupos establecidos, variaciones estadísticamente significativas (p-valor < 0.05).

Variable de control		Instantes de tiempo	p-valor Friedman	p-valor Wilcoxon
Edad (años)	≤55	T0-T1	0.001	0.003
		T1-T2		1.000
		Global T0-T2		0.001
	>55	T0-T1	0.003	0.006
		T1-T2		1.000
		Global T0-T2		0.045
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	T0-T1	0.001	0.001
		T1-T2		1.000
		Global T0-T2		0.006
	≥25	T0-T1	0.007	0.040
		T1-T2		1.000
		Global T0-T2		0.014
Hábito tabáquico	No	T0-T1	0.001	0.006
		T1-T2		1.000
		Global T0-T2		0.001
	Sí	T0-T1	0.003	0.003
		T1-T2		0.658
		Global T0-T2		0.113
Enfermedad asociada	No	T0-T1	0.001	0.003
		T1-T2		1.000
		Global T0-T2		0.005
	Sí	T0-T1	0.003	0.008
		T1-T2		1.000
		Global T0-T2		0.018

Tabla 42. Cambios en el calcio según variables de control y evolución temporal.

Cuando se calculó por variables de control, en todos los grupos de pacientes se observó una disminución de los valores de calcio a los 6 meses, descenso que se mantuvo constante hasta el año, traduciéndose en una disminución general anual del calcio en torno a 0.20 puntos en el valor de la mediana (tabla 43).

Calcio		Mediana basal	Mediana 6 meses	Mediana 12 meses
Total		9.60	9.40	9.40
Edad (años)	≤55	9.75	9.50	9.40
	>55	9.60	9.30	9.40
Hábito tabáquico	No	9.60	9.40	9.40
	Sí	9.60	9.25	9.45
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	9.60	9.40	9.40
	≥25	9.55	9.35	9.30
Enfermedad asociada	No	9.60	9.40	9.40
	Sí	9.70	9.35	9.40

Tabla 43. Evolución de la mediana según instantes de tiempo para el calcio.

Para comprobar si las variaciones sufridas en el calcio diferían entre grupos de pacientes se calcularon, como en parámetros anteriores, los Test de Mann-Whitney de comparación de distribuciones (tabla 44).

Variable de control	p-valor Mann-Whitney
Edad (años)	T0-T1: 0.563
	T1-T2: 0.187
	Global T0-T2: 0.315
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	T0-T1: 0.921
	T1-T2: 0.329
	Global T0-T2: 0.767
Hábito tabáquico	T0-T1: 0.047
	T1-T2: 0.276
	Global T0-T2: 0.874
Enfermedad asociada	T0-T1: 0.294
	T1-T2: 0.568
	Global T0-T2: 0.967

Tabla 44. Test de Mann-Whitney para el calcio según variables de control analizadas e instantes de tiempo.

Tal y como se aprecia en la tabla anterior 44, solo se produjeron diferencias significativas para el tabaco entre T0 y T6. Este resultado indicó que mientras para las no fumadoras la mediana disminuyó a los 6 meses 0.20 puntos, para las fumadoras esta disminución fue de 0.35 puntos; es decir, disminuyó más el calcio en fumadoras que en no fumadoras (figura 50).

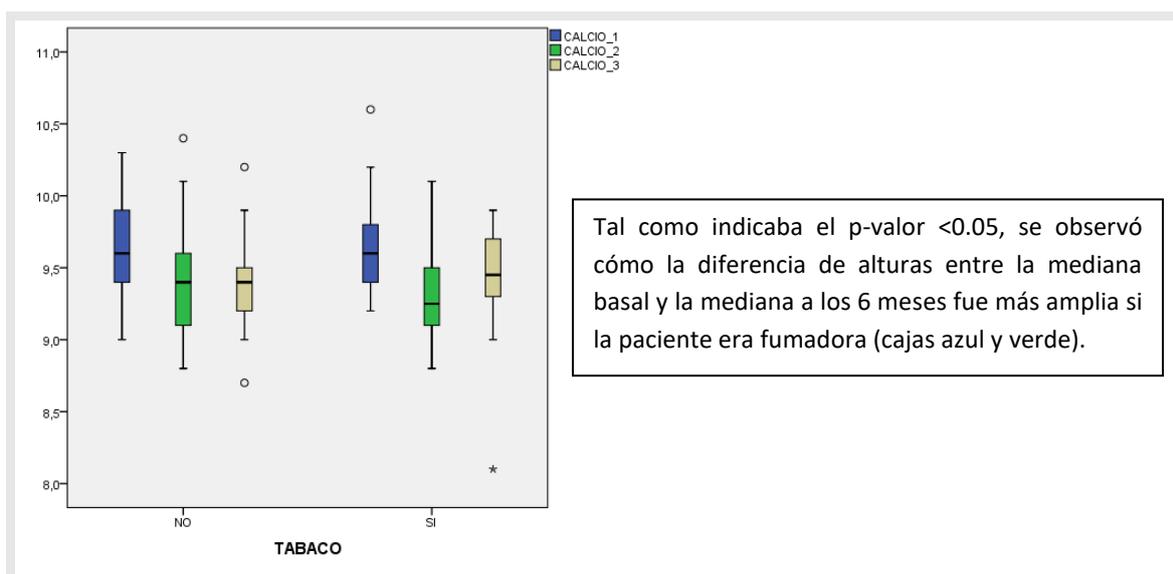


Figura 50. Cambios en la mediana del calcio según hábito tabáquico.

### 8.2.5. FÓSFORO

Según se refleja en la siguiente tabla 45, no se produjo evolución significativa de los valores de fósforo en ningún grupo de pacientes (p-valores Friedman >0.05) a lo largo de un año, en general ni tras analizar con las variables de control.

Instantes de tiempo	Valores media (DE)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
FÓSFORO	3.689 (0.075)	3.503 (0.082)	3.603 (0.072)	0.052	0.143	0.294

Tabla 45. Evolución temporal del fósforo.

### 8.2.6. APOLIPOPROTEÍNA A1

No existió evolución significativa de los valores de apolipoproteína A1 en ningún grupo de pacientes (p-valores Friedman >0.05) ni de forma global por tiempo ni analizando posteriormente según variables de control (tabla 46).

Apolipoproteína A1	Valores mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
	172.00 (23.00)	176.00 (39.00)	177.00 (43.00)	1.000	1.000	1.000

Tabla 46. Evolución temporal de la apolipoproteína A1.

### 8.2.7. APOLIPOPROTEÍNA B

A pesar de que, en general, no se produjo evolución significativa de los valores de APO B a lo largo del seguimiento (tabla 47), sí se apreciaron comportamientos distintos de los valores según el IMC (tabla 48).

Instantes de tiempo	Valores media (DE)			Variación (Test M Box: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
Apolipoproteína B	103.621 (3.734)	102.331 (3.897)	103.110 (3.670)	0.653	0.778	0.843

Tabla 47. Evolución temporal de la apolipoproteína B.

Variable de control	p-valor post-hoc
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	T0-T1: 0.010
	T1-T2: 0.048
	Global T0-T2: 0.488

Tabla 48. Evolución de la apolipoproteína B según tiempo e IMC (kg/m<sup>2</sup>).

Se observó que existía una diferencia en la evolución del APO B según el IMC entre los instantes basal y 6 meses y entre los 6 meses y el año de seguimiento (p-valores 0.010 y 0.048, respectivamente). Sin embargo, no se produjo diferencia en la evolución según IMC a nivel global, T0-T2 (p-valor 0.488) (figura 51).

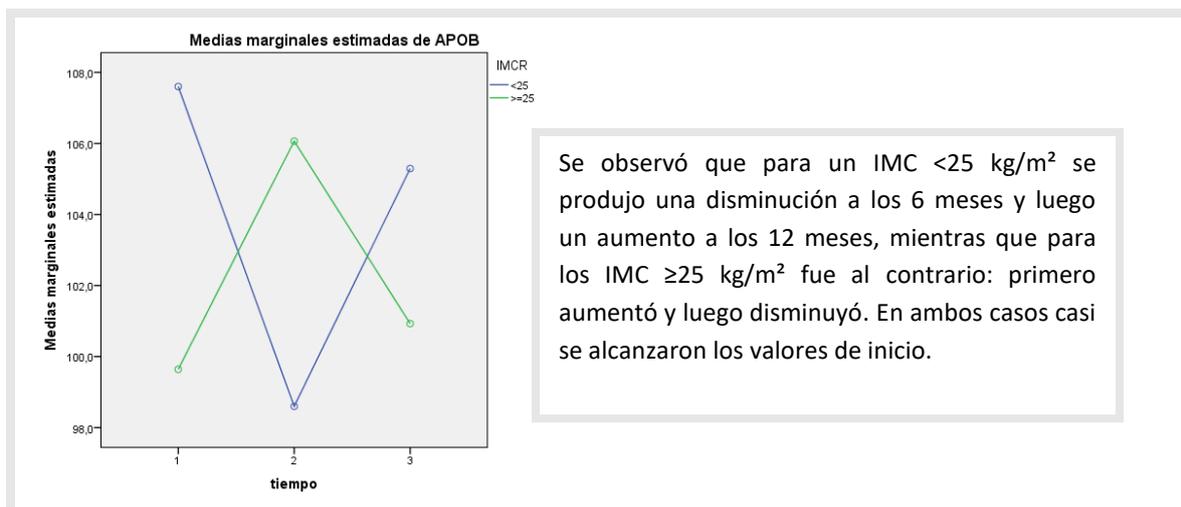


Figura 51. Evolución de la APO B según tiempo e IMC.

### 8.2.8. PCR ULTRASENSIBLE

No se produjo evolución significativa de los valores de PCR ultrasensible en ningún grupo de pacientes (p-valores Friedman >0.05) a lo largo de un año, en general ni según factor de influencia (tabla 49).

Instantes de tiempo	Valores mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
PCR ultrasensible	1.07 (2.09)	1.51 (1.85)	1.60 (2.10)	0.703	1.000	1.000

Tabla 49. Cambios en la PCR ultrasensible según los instantes de tiempo analizados.

### 8.2.9. 25 OH VITAMINA D TOTAL

El análisis de este parámetro no estableció cambios significativos en ninguno de los instantes de tiempo del estudio (p-valor en T0, T1 Y T2 >0,05). La evolución queda reflejada en la tabla 50.

Instantes de tiempo	Valores mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
25 OH vitamina D total	26.00 (14.50)	28.80 (17.80)	27.00 (13.00)	1.000	0.639	1.000

Tabla 50. Evolución global de 25-OH-vitamina D.

El análisis posterior según variable de control y evolución temporal tampoco detectó cambios estadísticamente significativos (p-valor >0,05 en todos los casos).

### 8.2.10. BETA CROSSLAPS

Solo el efecto tiempo resultó significativo, indicando cambios en los niveles de  $\beta$ -Crosslaps a lo largo de un año (p-valor 0.001), pero se produjo de manera análoga según edad, tabaco, IMC y enfermedad asociada de las pacientes (tabla 51).

Instantes de tiempo	Valores Media (DE)			Variación (Test M Box: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
$\beta$ -Crosslaps	411.455 (26.79)	322.843 (23.761)	360.690 (17.59)	0.001	0.047	0.029

Tabla 51. Evolución temporal de  $\beta$ -Crosslaps.

Según los instantes de tiempo, se determinó:

- Disminución de 88 puntos a los 6 meses de control (p-valor 0.001).
- Aumento de 38 puntos entre los 6 meses y los 12 meses de seguimiento (p-valor 0.047).
- Disminución global al año de 51 puntos (p-valor 0.029).

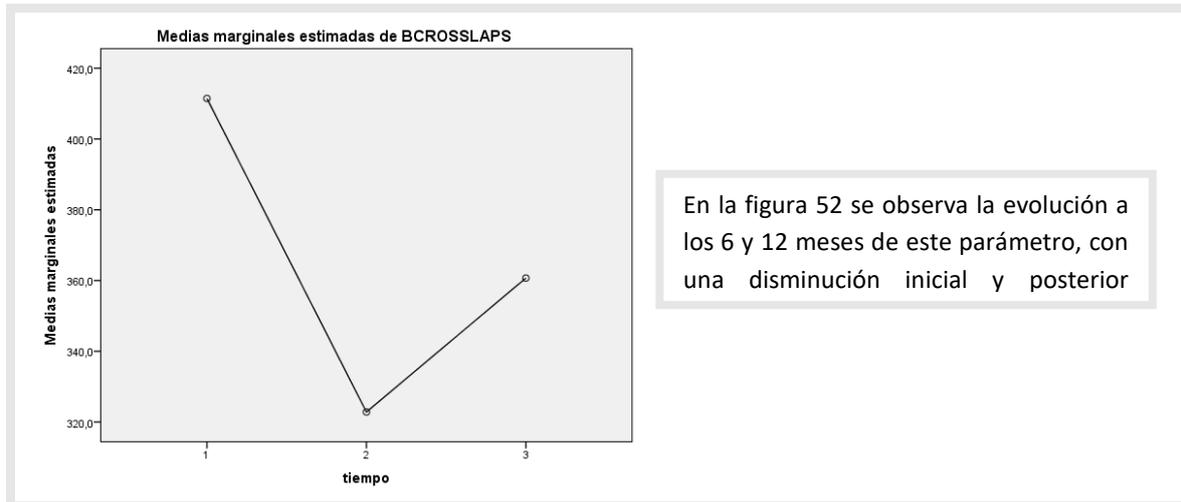


Figura 52. Evolución global de  $\beta$ -Crosslaps.

### 8.2.11. P1NP TOTAL

El análisis estadístico de este parámetro estableció disminución significativa a lo largo de un año (p-valor 0.001) pero produciéndose de manera análoga según edad, IMC, hábito tabáquico y presencia o no de enfermedad asociada (p-valores >0.05).

Tal y como queda reflejado en la tabla 52 y figura 53, se produjo una disminución significativa de 9 puntos a los 6 meses de control y una disminución de 8.6 puntos a los 12 meses de tratamiento siendo la p-valor en ambos casos de 0.001.

Instantes de tiempo	Valores Media (DE)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
P1NP total	44.876 (2.601)	35.800 (1.998)	36.243 (2.120)	0.001**	0.805	0.001**

Tabla 52. Evolución temporal del P1NP total. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

## RESULTADOS

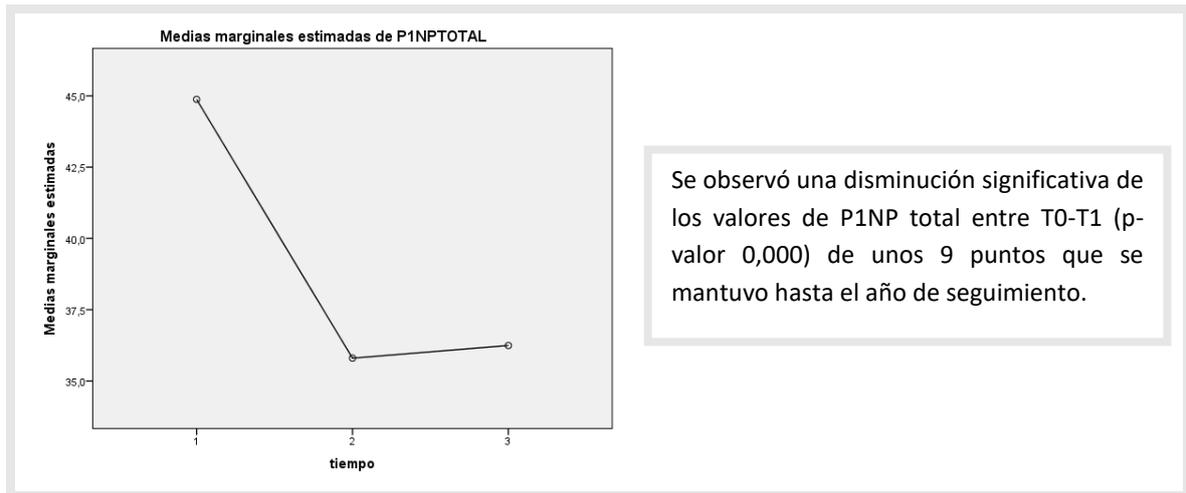


Figura 53. Evolución temporal del P1NP total.

### 8.2.12. PARATHORMONA INTACTA

La tabla 53 muestra la evolución de este parámetro según los instantes de tiempo y su nivel de significación. Como se puede apreciar, existió un aumento a los 12 meses de seguimiento estadísticamente significativo (p-valor 0.008).

Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)			Variación (Test Wilcoxon: Valor p)		
	T0	T1	T2	T0-T1	T1-T2	Global T0-T2
Parathormona intacta	49.00 (13.00)	54.00 (14.00)	53.00 (17.00)	0.109	1.000	0.008**

Tabla 53. Evolución temporal de la parathormona intacta.\*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Posteriormente, tras analizar la evolución en el tiempo con cada una de las variables de control obtuvimos evolución significativa en algunos grupos de pacientes (tabla 54).

Variable de control	Instantes de tiempo		p-valor Friedman	p-valor Wilcoxon
Edad (años)	≤55	T0-T1		1.000
		T1-T2	0.022	0.049
		Global T0-T2		0.040
	>55	T0-T1		0.030
		T1-T2	0.026	1.000
		Global T0-T2		0.196
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	T0-T1		----
		T1-T2	0.276	----
		Global T0-T2		----
	≥25	T0-T1		0.155
		T1-T2	0.013	1.000
		Global T0-T2		0.014
Hábito tabáquico	No	T0-T1		0.121
		T1-T2	0.022	1.000
		Global T0-T2		0.027
	Sí	T0-T1		----
		T1-T2	0.306	----
		Global T0-T2		----
Enfermedad asociada	No	T0-T1		----
		T1-T2	0.180	----
		Global T0-T2		----
	Sí	T0-T1		0.112
		T1-T2	0.028	1.000
		Global T0-T2		0.047

Tabla 54. Niveles de significación según variables de control e instantes de tiempo para la PTH intacta.

#### Según edad

- Para las menores de 55 años se produjo un aumento global de 9.5 puntos de la mediana entre T0-T12 (p-valor Friedman 0.022), produciéndose este aumento de forma significativa a partir de los 6 meses de control (p-valor Wilcoxon 0.049).
- Para las mayores de 55 años se produjo un aumento global significativo (p-valor Friedman 0.026). En los 6 primeros meses la mediana aumentó 8 puntos respecto al valor basal (p-valor Wilcoxon 0.030).

## RESULTADOS

### Según IMC

- Para las pacientes con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> se produjo un aumento de 8,5 puntos en la mediana entre la determinación basal y el año de estudio (p-valor Friedman 0.013), confirmándose dicho incremento posteriormente con Wilcoxon (p-valor 0.014).

### Según hábito tabáquico

- Para las no fumadoras se produjo un aumento anual en la mediana de 10 puntos respecto al valor inicial. En ambos test significativos (p-valor Friedman 0.022; p-valor Wilcoxon 0.027).

### Según enfermedad asociada

- Para las pacientes con enfermedad asociada se produjo un aumento anual de 5.5 puntos en la mediana (p-valor Friedman 0.028), confirmando este incremento al año de seguimiento (p-valor Wilcoxon 0.047).

PTH INTACTA		Mediana basal	Mediana 6 meses	Mediana 12 meses
Total		49.00	54.00	53.00
Edad (años)	≤55	50.00	50.00	59.50
	>55	48.00	56.00	52.00
Hábito tabáquico	No	50.00	56.00	60.00
	Sí	47.50	52.50	51.00
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	50.00	56.00	53.00
	≥25	47.00	50.50	55.50
Enfermedad asociada	No	52.00	55.00	59.00
	Sí	47.50	51.50	53.00

Tabla 55. Evolución de la mediana según instantes de tiempo para la PTH intacta.

Tras comprobar mediante Test de Mann-Whitney si estas variaciones se producían por igual en los distintos grupos de pacientes, se objetivó únicamente diferencia significativa según la edad entre los 6 meses y el año de seguimiento (tabla 56).

Variable de control	p-valor Mann-Whitney
Edad (años)	T0-T1: 0.114
	T1-T2: 0.008
	Global T0-T2: 0.545
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	T0-T1: 0.641
	T1-T2: 0.944
	Global T0-T2: 0.420
Hábito tabáquico	T0-T1: 0.478
	T1-T2: 0.965
	Global T0-T2: 0.592
Enfermedad asociada	T0-T1: 0.379
	T1-T2: 0.364
	Global T0-T2: 0.791

Tabla 56. Test de Mann-Whitney para la PTH intacta según variable clínica y tiempo.

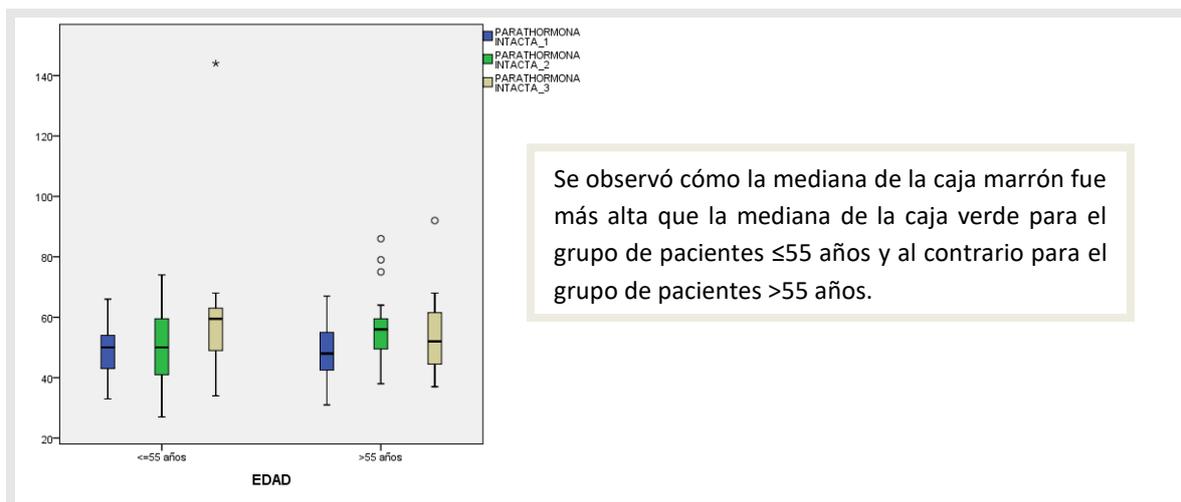


Figura 54. Evolución de la PTH intacta según la edad y el tiempo.

### 8.2.13. INTERLEUQUINA 6

En la tabla 57, queda reflejada la evolución de este parámetro según factor tiempo. El cambio fue significativo (p-valor <0.05) entre el tiempo basal y los 6 meses de seguimiento, produciéndose un aumento de las cifras de este parámetro, donde el 66.7% de las pacientes presentaban cifras de IL-6 ≥2.

	% de ≥2 T0	% de ≥2 T1	% de ≥2 T2	p-valor McNemar T0-T1	p-valor McNemar T1-T2	p-valor McNemar T0-T2
IL6	35.9%	66.7%	53.8%	0.012*	0.332	0.189

Tabla 57. Evolución temporal de la IL-6. \*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05).

Posteriormente se calcularon los posibles cambios según las variables de control habituales y los diferentes instantes de tiempo establecidos (tabla 58).

Variable de control		Instantes de tiempo	p-valor McNemar
Edad (años)	≤55	T0-T1	0.031
		T1-T2	0.453
		Global T0-T2	0.453
	>55	T0-T1	0.180
		T1-T2	0.754
		Global T0-T2	0.424
Hábito tabáquico	No	T0-T1	0.267
		T1-T2	0.227
		Global T0-T2	1.000
	Sí	T0-T1	0.016
		T1-T2	1.000
		Global T0-T2	0.039
Enfermedad asociada	NO	T0-T1	0.549
		T1-T2	1.000
		Global T0-T2	0.549
	SÍ	T0-T1	0.004
		T1-T2	0.125
		Global T0-T2	0.344

Tabla 58. Evolución de IL-6 según variables de control e instantes de tiempo.

Según queda reflejado, existió evolución significativa (p-valor <0.005) en pacientes ≤ de 55 años, pacientes fumadoras y pacientes con enfermedad asociada. Según la variable de control IMC no hubo cambios significativos.

#### Según edad

- En las pacientes menores de 55 años, a los 6 meses, se produjo un incremento en las cifras de IL-6, presentando el 38% de ellas valores ≥2 (p-valor 0.031). Ninguna paciente disminuyó su IL-6 a los 6 meses. Para las mayores de 55 años no hubo cambios en las tasas de respuesta.

#### Según hábito tabáquico

- Para las pacientes fumadoras, se produjeron cambios en las tasas de respuesta a los 6 meses (p-valor 0.016) y de manera global durante los 12 meses de tratamiento (p-valor 0.039). En ambos instantes de tiempo las cifras de IL-6 aumentaron, de manera que el 50% de las pacientes presentaban cifras de IL-6

$\geq 2$  tanto a los 6 meses como al año. Para las pacientes no fumadoras, no hubo cambio en las tasas de respuesta.

#### Según enfermedad asociada

- Para las pacientes con enfermedad asociada, el cambio significativo se produjo a los 6 meses de tratamiento (p-valor 0.004). Al igual que en el caso de las pacientes fumadoras, el 50% de ellas, aumentaron sus cifras de IL-6  $\geq 2$ . Para las pacientes sin enfermedad asociada no hubo cambio en las tasas de respuesta.

### 8.3. CAMBIOS EN LA MASA ÓSEA

Para comprobar la evolución en el tiempo de la masa ósea, se determinaron dos parámetros: DMO y T-score, tanto a nivel de columna lumbar como de cadera, en 2 instantes de tiempo: T0-inicial y T1-final tras 12 meses de tratamiento.

Además, se determinó si dicha evolución difería según edad, IMC, hábito tabáquico y enfermedad asociada en las pacientes al igual que en los parámetros analíticos previos.

Según las pruebas de normalidad, se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas. Concretamente, pruebas paramétricas para el T-score de columna lumbar y pruebas no paramétricas para el T-score en cadera, DMO en columna lumbar y DMO en cadera.

En la tabla 59 se refleja la evolución de ambos parámetros según localizaciones de estudio y el tipo de pruebas utilizadas para el análisis estadístico. Tanto los niveles de T-score como la DMO evolucionaron de forma estadísticamente significativa durante el año de tratamiento de las pacientes.

Masa ósea	T0	T1	T0-T1
	Media (DE)	Media (DE)	p-valor (prueba F)
T-score columna lumbar	-2.820 (0.059)	-2.613 (0.079)	0.002**
	Mediana (RI)	Mediana (RI)	p-valor (Wilcoxon)
T-score cadera	-1.70 (0.90)	-1.50 (1.10)	0.010*
DMO columna lumbar	0.75 (0.04)	0.80 (0.09)	0.001**
DMO cadera	0.76 (0.11)	0.78 (0.08)	0.001**

Tabla 59. Evolución temporal de la masa ósea. \*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05)  
\*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

### 8.3.1. T-SCORE COLUMNA LUMBAR

Para el T-score en columna lumbar, solo resultó significativo el efecto tiempo, obteniéndose de igual manera en todos los grupos de pacientes, independientemente de las variables de control. En este caso, se produjo un aumento significativo de 0.207 unidades en el valor de T-score a nivel de columna lumbar (p-valor 0.002) de forma global tras 12 meses de tratamiento (tabla 60).

Instantes de tiempo	Valores Media (DE)		Variación (Test M de Box: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
T-score columna lumbar	-2.820 (0.059)	-2.613 (0.079)	0.002**

Tabla 60. Cambios en T-score columna lumbar. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

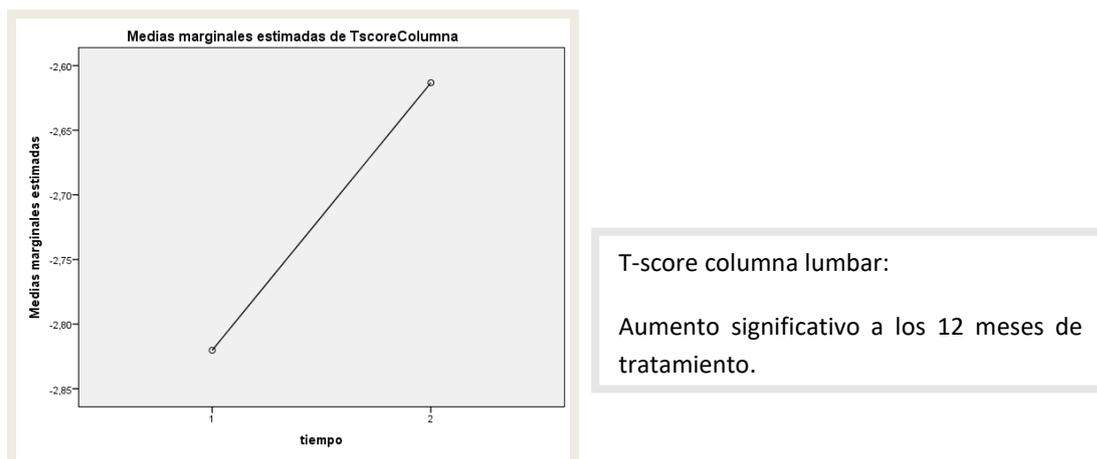


Figura 55. Aumento del T-score en el año de estudio.

Cuando se analizó el efecto tiempo para las diferentes variables de control, no se obtuvieron cambios estadísticamente significativos. En todos los grupos los p-valores fueron superiores a 0.05.

### 8.3.2. T-SCORE CADERA

El T-score a nivel de cadera, al igual que a nivel de columna lumbar, presentó aumento significativo tras 1 año de tratamiento con p-valor 0.010 (tabla 61). Posteriormente, tras analizar por variables de control y los instantes de tiempo, se obtuvieron los resultados reflejados en la tabla 62.

Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)		Variación (Test Wilcoxon: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
T-score cadera	-1.70 (0.90)	-1.50 (1.10)	0.010*

Tabla 61. Cambios en T-score cadera. \*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05).

Variable de control	Instantes de tiempo		p-valor Wilcoxon
Edad (años)	≤55	Inicial-Final	0.059
	>55	Inicial-Final	0.066
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	Inicial-Final	0.183
	≥25	Inicial-Final	0.011
Hábito tabáquico	No	Inicial-Final	0.093
	Sí	Inicial-Final	0.061
Enfermedad asociada	No	Inicial-Final	0.097
	Sí	Inicial-Final	0.043

Tabla 62. T-score cadera según variables de control e instante de tiempo.

Según se observa, se encontró evolución significativa en 2 de las 4 variables de control (figura 56).

#### Según IMC

- En las pacientes con un IMC ≥25 kg/m<sup>2</sup>, la mediana aumentó 0.35 unidades a los 12 meses (p-valor 0.011). Para las pacientes con IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, no hubo cambios significativos.

Según enfermedad asociada

En las pacientes con enfermedad asociada este aumento fue de 0.30 unidades a los 12 meses (p-valor 0.043). Para las pacientes sin enfermedad concomitante no hubo cambios.

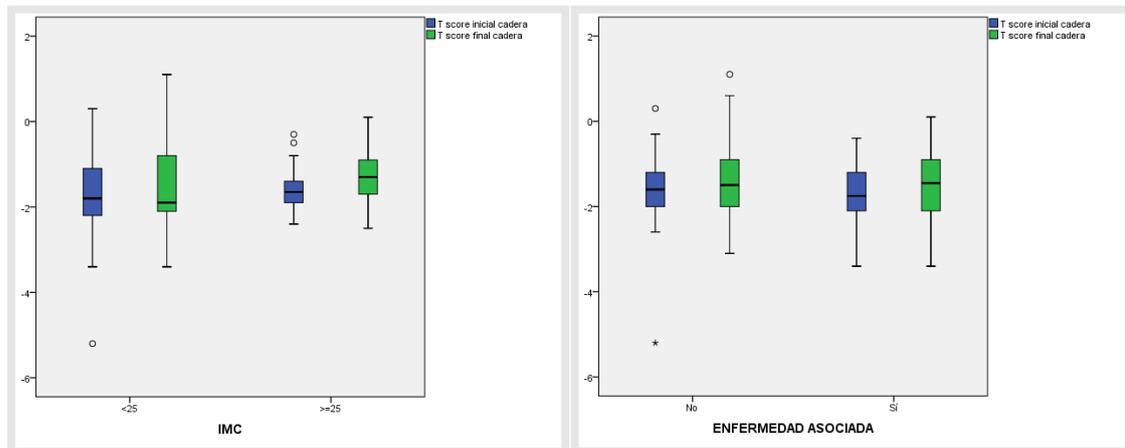


Figura 56. Evolución temporal según IMC y enfermedad asociada en el T-score de cadera.

Para las variables edad y hábito tabáquico, los p-valores quedaron muy próximos al umbral de aceptación p-0.05, por lo que tendieron a evolucionar, pero no de forma significativa.

**8.3.3. DMO COLUMNA LUMBAR**

Como ya se ha comentado el inicio de este apartado, también se produjo evolución significativa en las tasas de respuesta a nivel de la DMO de columna lumbar. En este caso el p-valor fue de 0.001 (tabla 63).

Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)		Variación (Test Wilcoxon: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
DMO columna lumbar	0.75 (0.04)	0.80 (0.09)	0.001**

Tabla 63. Evolución DMO columna lumbar.\*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Como en el resto de parámetros, posteriormente se comprobó la evolución temporal en las distintas variables de control (tabla 64). Así se puede ver cómo en todos los grupos de pacientes, independientemente de la variable de control estudiada, se obtuvieron cambios significativos. Concretamente este cambio se tradujo en un aumento global de 0.05 g/cm<sup>2</sup> al final del año de seguimiento.

Variable de control	Instantes de tiempo		p-valor Wilcoxon
Edad (años)	≤55	Inicial-Final	0.021
	>55	Inicial-Final	0.005
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	Inicial-Final	0.007
	≥25	Inicial-Final	0.017
Hábito tabáquico	No	Inicial-Final	0.003
	Sí	Inicial-Final	0.048
Enfermedad asociada	No	Inicial-Final	0.023
	Sí	Inicial-Final	0.005

Tabla 64. DMO en la columna lumbar según variables de control e instante de tiempo.

El siguiente paso fue comprobar mediante Test de Mann-Whitney si estas variaciones se apreciaban por igual en todos los grupos de pacientes (tabla 65). El resultado de este test indicó que no hubo diferencias significativas en las variaciones sufridas entre los grupos de pacientes.

Variable de control	p-valor Mann-Whitney
Edad (años)	0.989
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.966
Hábito tabáquico	0.718
Enfermedad asociada	0.856

Tabla 65. Test de Mann-Whitney para la DMO en columna lumbar.

Según estos datos se pudo establecer:

#### Según edad

- En las menores de 55 años, la mediana aumentó 0.03 puntos y en las mayores de 55 años 0.07 puntos, ambas cifras estadísticamente iguales (figura 57).

#### Según IMC

- En las pacientes con IMC <25 kg/m<sup>2</sup> la mediana aumentó 0.05 puntos y en las pacientes con IMC ≥25 kg/m<sup>2</sup> aumentó 0.07 puntos, ambas cifras estadísticamente iguales (figura 57).

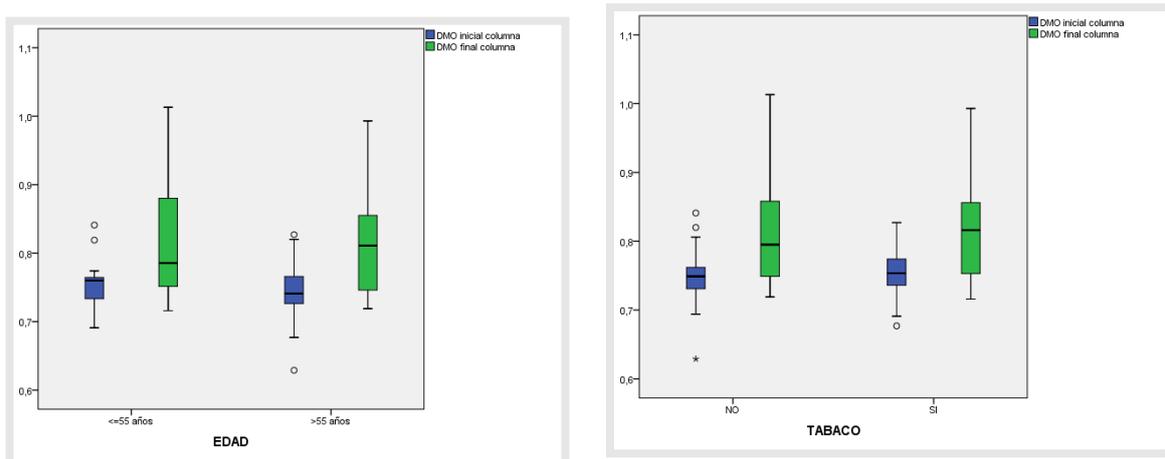
## RESULTADOS

### Según hábito tabáquico

- En las no fumadoras la mediana aumentó 0.05 puntos y en las fumadoras, 0.07 puntos, ambas cifras estadísticamente iguales (figura 57).

### Según enfermedad asociada

- Tanto en las pacientes con enfermedad asociada como sin enfermedad asociada, la mediana aumentó 0.06 puntos (figura 57).



En estos gráficos de cajas se pueden observar los 2 efectos que se han comprobado: el efecto tiempo -evolución en cada grupo- y el efecto tiempo/grupo -si las evoluciones fueron distintas entre grupos. Las medianas fueron siempre más elevadas en las cajas verdes (final) que en las azules (inicial).

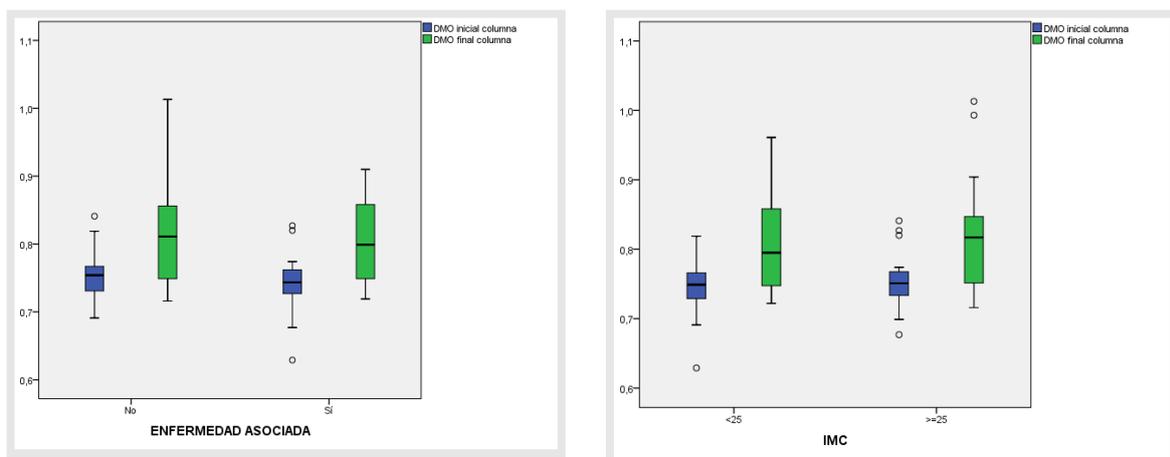


Figura 57. Efecto del tiempo sobre las variables de control en la DMO de columna lumbar.

### 8.3.4. DMO CADERA

Este parámetro siguió la misma tendencia que los anteriores analizados para la masa ósea. Su evolución temporal fue significativa a nivel global con p-valor 0.001 (tabla 66) y en los distintos grupo analizados según las variables de control (tabla 67).

Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)		Variación (Test Wilcoxon: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
DMO cadera	0.76 (0.11)	0.78 (0.08)	0.001**

Tabla 66. Evolución DMO cadera. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Variable de control	Instantes de tiempo		p-valor Wilcoxon
Edad (años)	≤55	Inicial-Final	0.008
	>55	Inicial-Final	0.001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	Inicial-Final	0.003
	≥25	Inicial-Final	0.002
Hábito tabáquico	No	Inicial-Final	0.001
	Sí	Inicial-Final	0.006
Enfermedad asociada	No	Inicial-Final	0.002
	Sí	Inicial-Final	0.005

Tabla 67. Efecto del tiempo en cada variable de control para laDMO en cadera.

Para las cuatro variables de control se obtuvo evolución significativa en todos los grupos de pacientes. Este cambio se tradujo en un aumento de los valores de la DMO en cadera en torno a 0.02 g/cm<sup>2</sup> en general. Pero tras el análisis mediante Test de Mann Whitney, se comprobó que este aumento se daba por igual entre los diferentes grupos de pacientes (tabla 68).

Variable de control	p-valor Mann- Whitney
Edad (años)	0.944
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1.000
Hábito tabáquico	0.496
Enfermedad asociada	0.945

Tabla 68. Test de Mann-Whitney para la DMO en cadera.

## RESULTADOS

De esta manera, se estableció:

### Según edad

- En las menores de 55 años, la mediana aumentó 0.05 puntos y en las mayores de 55 años 0.04 puntos, ambas cifras estadísticamente iguales (figura 58).

### Según IMC

- En pacientes con un IMC  $<25$  kg/m<sup>2</sup> la mediana aumentó 0.02 puntos y en pacientes con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> aumentó 0.03 puntos, ambas cifras estadísticamente iguales (figura 58).

### Según hábito tabáquico

- Tanto en pacientes fumadora como en no fumadoras, la mediana aumentó 0.03 puntos (figura 58).

### Según enfermedad asociada

- En las pacientes con enfermedad asociada la mediana aumentó 0.02 puntos y sin enfermedad asociada este aumento fue de 0.03 puntos, ambas cifras estadísticamente iguales (figura 58).

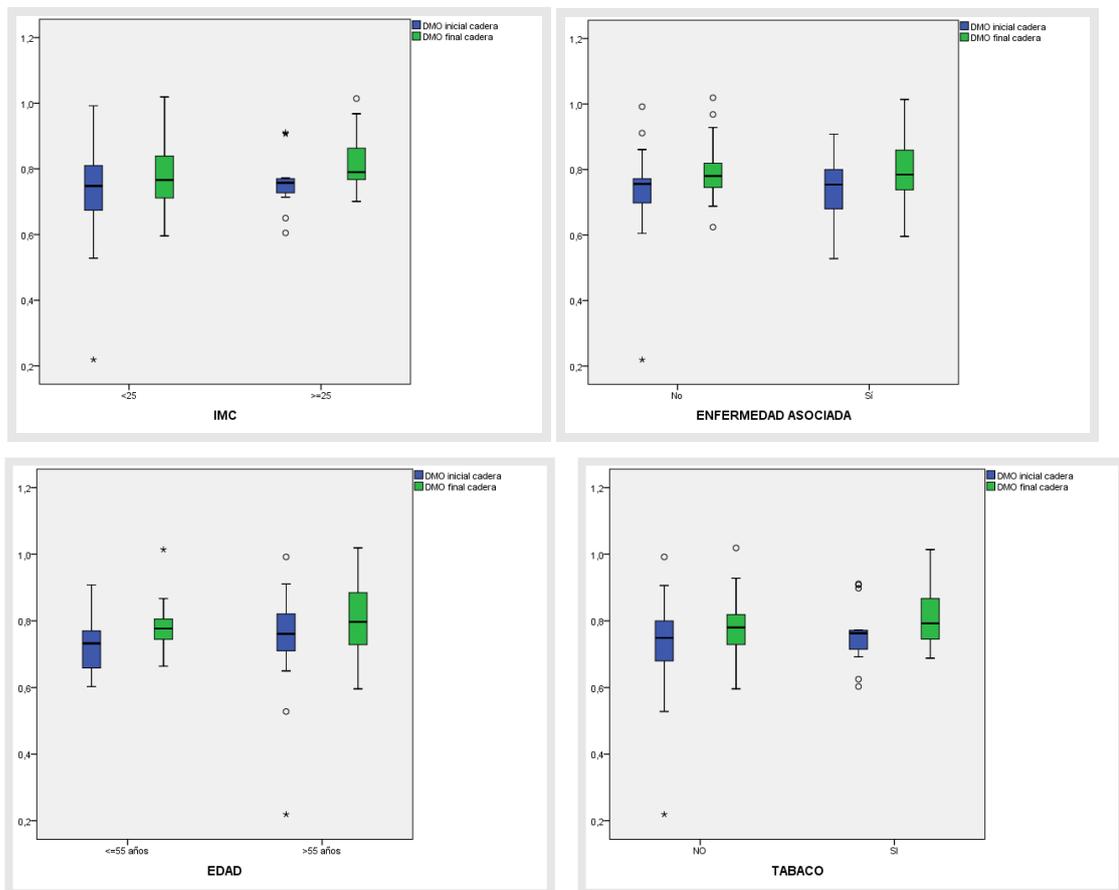


Figura 58. Efecto del tiempo sobre las variables de control en la DMO de cadera.

## 8.4. CAMBIOS EN LA MICROARQUITECTURA TRABECULAR

En este apartado se comprobó la evolución en el tiempo de los parámetros determinados mediante la Resonancia Magnética 3 Tesla, y si dicha evolución difirió según las variables de control edad, IMC, hábito tabáquico y presencia o no de enfermedad asociada.

Al igual que para los otros parámetros estudiados, el primer paso fue establecer qué parámetros fueron normales. En este caso, los parámetros que cumplieron dicha condición fueron: Ratio volumen hueso/volumen total, índice trabecular, dimensión fractal 2D y dimensión fractal 3D. Para el resto de parámetros se aplicaron pruebas no paramétricas. La tabla 69 refleja las diferentes pruebas y los niveles de significación alcanzados en cada parámetro estudiado.

RESONANCIAS MAGNÉTICAS	T0 Media (DE)	T1 Media (DE)	T0-T1 p-valor (prueba F)
Ratio volumen hueso/volumen total	0.217 (0.006)	0.197 (0.007)	0.001**
Índice trabecular	0.817 (0.019)	0.763 (0.022)	0.004**
Dimensión fractal 2D	1.607 (0.011)	1.637 (0.011)	0.047*
Dimensión fractal 3D	2.523 (0.007)	2.516 (0.008)	0.511
	Mediana (RI)	Mediana (RI)	p-valor (Wilcoxon)
Grosor medio trabecular	263.53 (10.40)	262.50 (5.62)	0.223
Separación media trabecular	1112.49 (182.7)	1137.62 (143.46)	0.527
Young X	67.10 (65.61)	54.85 (57.08)	0.426
Young Y	78.12 (80.99)	87.50 (64.02)	0.408
Young Z	124.95 (63.66)	93.45 (63.72)	0.004**

Tabla 69. Niveles de significación de los parámetros de las resonancias magnéticas.\*p-valor significativo al 95% (p-valor<0.05)\*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

### 8.4.1. RATIO VOLUMEN HUESO/VOLUMEN TOTAL

Para este parámetro, se produjo una disminución significativa de su cifra basal, tanto en el tiempo global de seguimiento con p-valor 0.001 (tabla 70) como en una de las variables de estudio, concretamente según la edad de las pacientes (p-valor 0.037).

Instantes de tiempo	Valores Media (DE)		Variación (Test M de Box: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
Ratio volumen hueso/volumen total	0.217 (0.006)	0.197 (0.007)	0.001**

Tabla 70. Evolución global del ratio volumen hueso/volumen total\*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

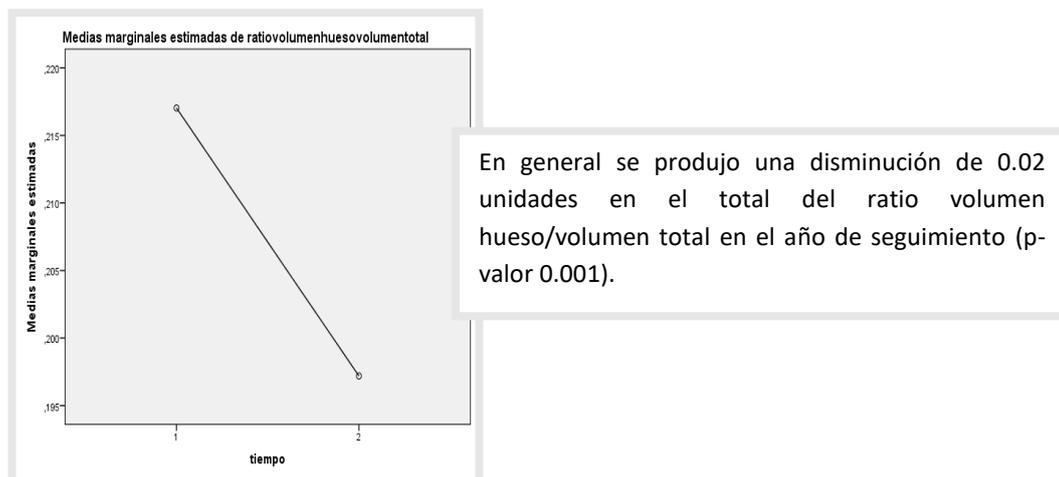
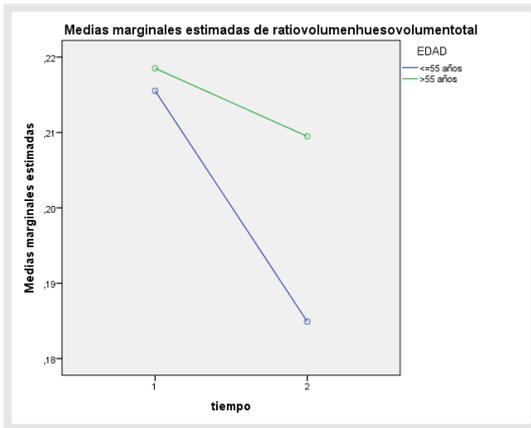


Figura 59. Evolución temporal del Ratio volumen hueso/volumen total.

Como se comentó previamente, tras analizar el efecto tiempo en cada una de las variables de estudio, solo se obtuvieron cambios significativos en función de la edad de las pacientes (p-valor 0.037). Entre las menores de 55 años, se produjo una disminución de 0.031 unidades respecto al valor inicial; mientras que entre las mayores de 55 años este descenso fue de 0.01 unidades (figura 60). Esta disminución fue el triple en las pacientes menores de 55 años.



La pendiente de la línea azul fue más pronunciada que la de la verde, lo que indicó una mayor disminución de los valores entre las pacientes ≤ 55 años.

Figura 60. Evolución del ratio volumen hueso/volumen total según la edad de las pacientes.

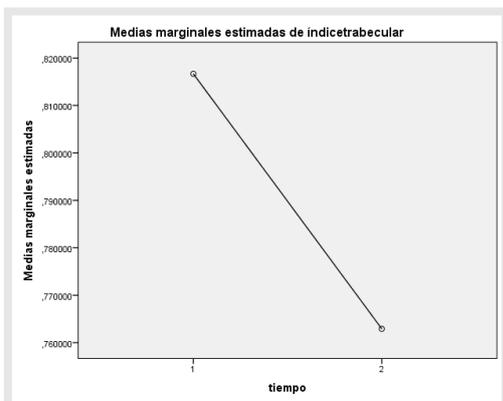
Para el resto de las variables IMC, hábito tabáquico y presencia o no de enfermedad asociada, no se produjo evolución significativa en este parámetro.

### 8.4.2. ÍNDICE TRABECULAR

En este caso, únicamente resultó significativo en el análisis multivariante el efecto tiempo con p-valor 0.004 (tabla 71). En concreto, se encontró una disminución global de 0.054 unidades al año de seguimiento, presentándose por igual en todos los grupos de estudio (figura 61).

Instantes de tiempo	Valores Media (DE)		Variación (Test M de Box: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
Índice trabecular	0.817 (0.019)	0.763 (0.022)	0.004**

Tabla 71. Evolución global del ratio volumen hueso/volumen total.\*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).



Descenso global de 0.054 unidades en el índice trabecular al año de estudio en todos los grupos de pacientes.

Figura 61. Cambios en el índice trabecular al año de seguimiento.

Para el resto de variables de control, no se obtuvieron cambios significativos en ninguno de los grupos de estudio ( $p$ -valor  $> 0.05$ ).

### 8.4.3. DIMENSIÓN FRACTAL 2D

Al igual que en el índice trabecular, para este parámetro solo se encontró diferencia significativa en el efecto tiempo global, siendo el  $p$ -valor de 0.047 (tabla 72). En este caso, se obtuvo un aumento de 0.020 unidades en todos los grupos a los 12 meses de estudio (figura 62).

Instantes de tiempo	Valores Media (DE)		Variación ( <i>Test M de Box: Valor p</i> )
	T0	T1	Global T0-T1
Dimensión fractal 2D	1.607 (0.011)	1.637 (0.011)	0.047*

Tabla 72. Evolución global del ratio volumen hueso/volumen total.\* $p$ -valor significativo al 95% ( $p$ -valor $<0.05$ ).

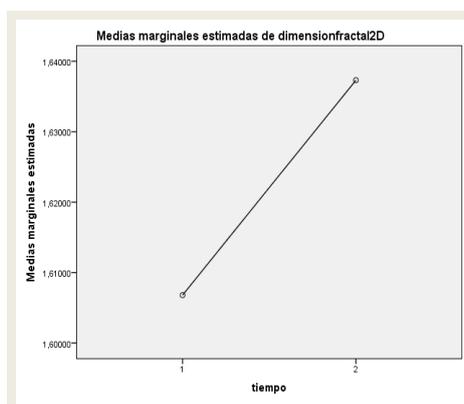


Figura 62. Evolución temporal de la dimensión fractal 2D.

Tras establecer los grupos según las variables de control, no se obtuvieron cambios estadísticamente significativos.

### 8.4.4. DIMENSIÓN FRACTAL 3D

En el caso de la dimensión fractal 3D, no hubo significación con el efecto tiempo (p-valor 0.511) pero sí con el efecto combinado del tiempo y 2 de las 4 variables de control, concretamente para el IMC (p-valor 0.004) y la presencia de enfermedad concomitante (p-valor 0.012). Para el resto de variables no hubo resultado estadísticamente significativo (tabla 73).

Variable de control	Nivel de significación (Test M de Box: valor p)
Tiempo global	0.511
Edad (años)/tiempo	0.216
IMC (kg/m <sup>2</sup> )/ tiempo	0.004
Hábito tabáquico/tiempo	0.762
Enfermedad asociada/tiempo	0.012

Tabla 73. Niveles de significación según variables y tiempo para la dimensión fractal 3D.

#### Según IMC

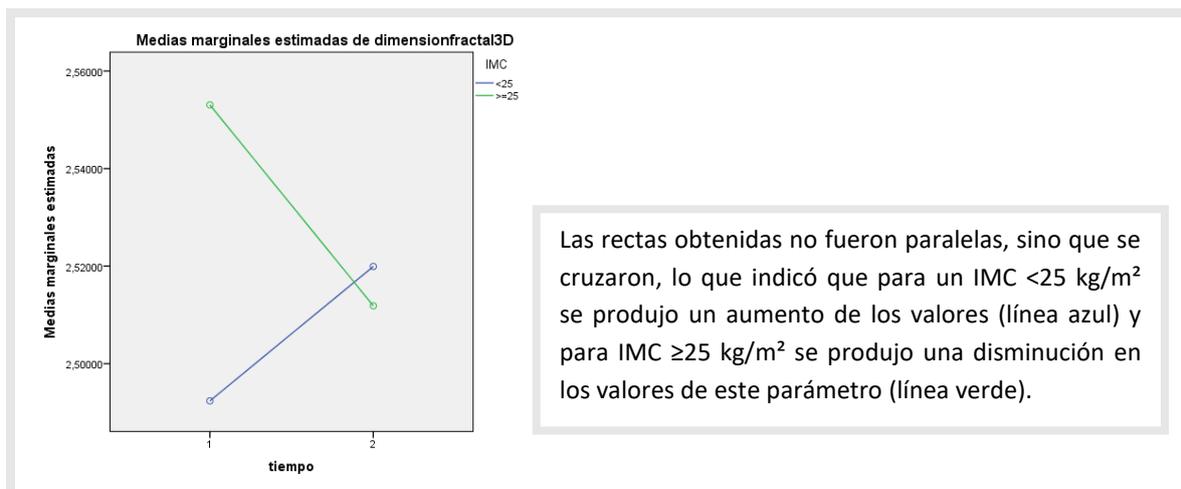


Figura 63. Efecto combinado tiempo/IMC para la dimensión fractal 3D.

Según enfermedad asociada

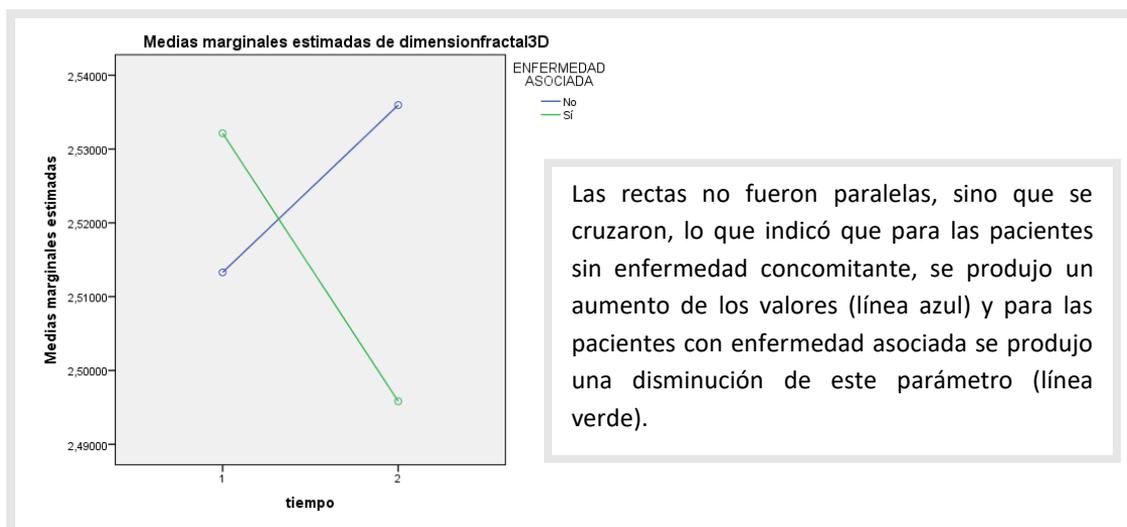


Figura 64. Efecto combinado tiempo/enfermedad asociada para la dimensión fractal 3D.

**8.4.5. GROSOR MEDIO TRABECULAR**

Para este parámetro no se obtuvo significación para el efecto tiempo global (p-valor 0.223). Sin embargo, tras combinar el efecto tiempo global con las variables de control, sí se obtuvo evolución significativa para la variable hábito tabáquico (tabla 74), concretamente en las pacientes no fumadoras (p-valor 0.026), donde se produjo una disminución de la mediana en 2 unidades respecto al valor inicial (tabla 75).

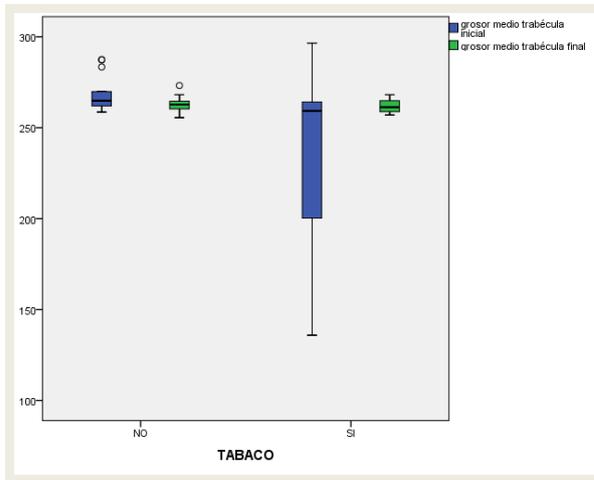
Variable de control	Instantes de tiempo	p-valor Wilcoxon	
Edad (años)	≤55	Inicial-Final	0.203
	>55	Inicial-Final	0.695
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	Inicial-Final	0.245
	≥25	Inicial-Final	0.575
Hábito tabáquico	No	Inicial-Final	0.026
	Sí	Inicial-Final	0.327
Enfermedad asociada	No	Inicial-Final	0.722
	Sí	Inicial-Final	0.182

Tabla 74. Efecto del tiempo sobre las variables de control para el grosor medio trabecular.

	Mediana basal	Mediana final	Valor p Wilcoxon
Fumadoras	259.24	261.29	0.327
No fumadoras	264.81	262.75	0.026

Tabla 75. Evolución de la mediana según hábito tabáquico e instante de tiempo.

Tras comparar mediante test de Mann-Whitney la evolución para paciente fumadoras y no fumadoras, el p-valor fue de 0.110, por lo que a pesar de que en un grupo se apreció evolución y en el otro no, se consideró que ambos grupos evolucionaron igual en el seguimiento global (figura 65).



zFigura 65. Evolución tiempo/hábito tabáquico del grosor medio trabecular.

### 8.4.6. SEPARACIÓN MEDIA TRABECULAR, MÓDULOS DE YOUNG X-Y

En estos 3 parámetros, no se obtuvo evolución significativa en ninguno de los grupos estudiados, ni por tiempo global ni por tiempo combinado con las variables de control establecidas edad, IMC, hábito tabáquico y presencia o no de enfermedad asociada. Los p-valores obtenidos en todos los casos fueron >0.05 (tabla 76).

Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)		Variación (Test Wilcoxon: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
Separación media trabecular	1112.49 (182.7)	1137.62 (143.46)	0.527
Módulo Young X	67.10 (65.61)	54.85 (57.08)	0.426
Módulo Young Y	78.12 (80.99)	87.50 (64.02)	0.408

Tabla 76. Niveles de significación para separación media trabecular, módulo de Young X e Y según instantes de tiempo.

### 8.4.7. MÓDULO DE YOUNG Z

Los resultados obtenidos para este parámetro reflejan que sí se produjo reducción significativa de su cifra basal, tanto a nivel del tiempo global con p-valor 0.004 (tabla 77) como en todas diferentes variables de control analizadas (Tabla 78).

Instantes de tiempo	Valores Mediana (RI)		Variación (Test Wilcoxon: Valor p)
	T0	T1	Global T0-T1
Módulo Young Z	124.95 (63.66)	93.45 (63.72)	0.004**

Tabla 77. Evolución temporal del Módulo Young Z. \*\*p-valor significativo al 99% (p-valor<0.01).

Variable de control	Instantes de tiempo		p-valor Wilcoxon
Edad (años)	≤55	Inicial-Final	0.005
	>55	Inicial-Final	0.308
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<25	Inicial-Final	0.035
	≥25	Inicial-Final	0.049
Hábito tabáquico	No	Inicial-Final	0.048
	Sí	Inicial-Final	0.017
Enfermedad asociada	No	Inicial-Final	0.048
	Sí	Inicial-Final	0.013

Tabla 78. Prueba Wilcoxon para el módulo de Young Z.

En un segundo tiempo, se comprobó mediante pruebas de Mann-Whitney si las variaciones sufridas diferían entre grupos de pacientes. En este caso, únicamente se obtuvo nivel de significación para la variable edad. Para el resto de variables, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes (tabla 79).

Variable de control	p-valor Mann-Whitney
Edad (años)	0.043
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0.920
Hábito tabáquico	0.525
Enfermedad asociada	0.699

Tabla 79. Test de Mann-Whitney para módulo de Young Z.

### Según edad

- Las pacientes  $\leq 55$  años redujeron su mediana en 76.8 unidades respecto al valor inicial (p-valor 0.043). Las pacientes  $>55$  años no obtuvieron cambios significativos (figura 66).

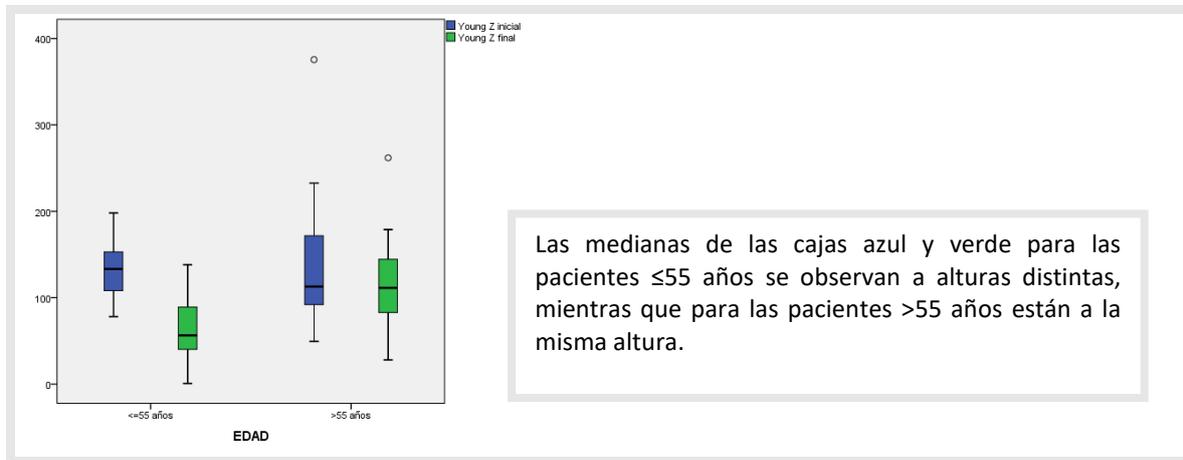


Figura 66. Cambios en el módulo Young Z según edad de las pacientes.

### Según IMC

- Las pacientes con  $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$  redujeron la mediana en 55.7 unidades y las pacientes con  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$  la redujeron en 19.4 unidades, ambas cifras estadísticamente iguales (p-valor 0.920).

### Según hábito tabáquico

- Las no fumadoras tuvieron descenso de la mediana en 33.5 unidades y las fumadoras en 31.5 unidades, ambas cifras estadísticamente iguales (p-valor 0.525).

### Según enfermedad asociada

- Las pacientes sin enfermedad concomitante redujeron significativamente la mediana en 66.8 unidades mientras que las que sí la tenían disminuyeron la mediana en 43.5 unidades; sin embargo, hubo que considerar estas cifras estadísticamente iguales (p-valor 0.699).

A continuación, en la tabla 80 se muestran las variaciones significativas de todos los parámetros analizados en el estudio.

RESULTADOS

Parámetro analizado	T0-T1	T1-T2	GLOBAL T0-T2
Colesterol	No	No	No
LDL	No	No	No
Fósforo	No	No	No
ApolipoproteínaB	No	No	No
B-Crosslaps	Disminución	Aumento	Disminución
P1NP total	Disminución	No	Disminución
Glucosa	No	No	No
HDL	No	No	No
VLDL	No	No	No
Triglicéridos	No	No	No
Calcio	Disminución	No	Disminución
Apolipoproteína A1	No	No	No
PCR ultrasensible	No	No	No
25 OH vitamina D total	No	No	No
Parathormona intacta	No	No	Aumento
Interleukina-6	Sí (más aumentos que disminuciones)	No	No
T-score columna lumbar	-----	-----	Aumento
T-score cadera	-----	-----	Aumento
DMO columna lumbar	-----	-----	Aumento
DMO cadera	-----	-----	Aumento
Ratio volumen hueso/volumen total	-----	-----	Disminución
Índice trabecular	-----	-----	Disminución
Dimensión fractal 2D	-----	-----	Aumento
Dimensión fractal 3D	-----	-----	No
Grosor medio trabécula	-----	-----	No
Separación media trabecular	-----	-----	No
Módulo Young X	-----	-----	No
Módulo YoungY	-----	-----	No
Módulo YoungZ	-----	-----	Disminución

Tabla 80. Variación de cada parámetro analizado en el estudio por instantes de tiempo.

## **DISCUSIÓN**

---



## 9. DISCUSIÓN

---

La osteoporosis posmenopáusica y la enfermedad cardiovascular representan a día de hoy, dos de las enfermedades más prevalentes a nivel de la población mundial. Ambas patologías presentan un carácter multifactorial y aparecen en la mayoría de las pacientes posmenopáusicas, ocasionando un aumento importante de la morbimortalidad así como del coste económico. Es por ello que ambas afecciones representan un problema sanitario mundial en la actualidad.

Bazedoxifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógenos que ha demostrado eficacia y seguridad en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres jóvenes < 65 años. Además de actuar disminuyendo la resorción ósea, mejora los valores sanguíneos del perfil lipídico y reduce los marcadores bioquímicos relacionados con el recambio óseo al rango premenopáusico. Sus efectos sobre la remodelación ósea conllevan un incremento de la DMO, que, a su vez, contribuye a reducir el riesgo de fractura asociado a la baja masa ósea.

En la práctica clínica habitual, la pérdida de masa ósea se evalúa a partir de la DMO obtenida mediante DXA, considerada como el patrón de referencia en el diagnóstico de la osteoporosis. Este método es incruento, preciso y reproducible, pero no proporciona información sobre otro factor alterado en la osteoporosis: la microarquitectura, esto es, la distribución espacial de la estructura trabecular del hueso.

Los estudios realizados en los últimos años han demostrado que la DXA resulta insuficiente para valorar adecuadamente el riesgo de presentar fracturas óseas. Este hecho confirma la importancia de poder evaluar de forma paralela la microarquitectura trabecular como fuente de información sobre la capacidad de resistencia del esqueleto.

La calidad de la microarquitectura trabecular ósea se ha ido evaluando desde hace años mediante la utilización de diferentes tipos de tomografía computarizada e incluso microtomografía computarizada ( $\mu$ TC). Las nuevas técnicas de imagen médica mediante softwares específicos, permiten el análisis tridimensional de esta estructura, siendo la imagen mediante RM de alta resolución la que ofrece características únicas en aplicaciones clínicas. Esta reconstrucción virtual de la estructura ósea en 3 dimensiones y su modelado posterior permite analizar in vivo la microarquitectura trabecular con un enfoque tanto estructural como mecánico.

Concretamente, la acción de bazedoxifeno a nivel de la microarquitectura trabecular ósea ha sido escasamente estudiada. Únicamente el estudio de *Saito y cols., 2015*, realizado en 18 monos ovariectomizados y tratados durante 18 meses con BZA a dosis diferentes, ha mostrado datos de la microarquitectura a nivel de vértebra torácica analizados mediante  $\mu$ TC. Es por ello que nuestro trabajo ha querido establecer, como parte novedosa, los posibles cambios en la microarquitectura trabecular del hueso utilizando estudios de RM 3 Tesla tras 1 año de tratamiento con este fármaco. A la vez que estudiamos la evolución de los parámetros referentes a la

microarquitectura ósea, aprovechamos para analizar el resto de datos del perfil cardiovascular y de la masa ósea en el mismo grupo de pacientes. Para ello fueron seleccionadas un total de 50 mujeres postmenopáusicas y osteoporóticas seguidas durante 1 año de tratamiento con bazedoxifeno. Por presupuesto económico, la obtención de imágenes de RM 3T se limitó a las primeras 35 pacientes incluidas, realizándose esta prueba al inicio y tras completar los 12 meses de tratamiento. Tras contabilizar y descartar las pérdidas durante el seguimiento, un total de 39 pacientes completaron el estudio, realizando en 27 de ellas, las imágenes de alta resolución de la microarquitectura trabecular.

## **9.1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

En nuestro estudio analizamos una cohorte de 39 mujeres caucásicas, postmenopáusicas y con osteoporosis establecida mediante DXA según los criterios de la WHO. Los datos demográficos y las variables clínicas de este grupo de pacientes se detallan a continuación.

### **DATOS DEMOGRÁFICOS Y VARIABLES CLÍNICAS**

La edad media de las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis incluidas en nuestro estudio fue de 56 años, cifra similar a los sujetos analizados en otros trabajos (*Miller y cols., 2008; Makovey y cols., 2009; Go y cols., 2012*) donde la edad media de las pacientes incluidas fue de 58 años. Sin embargo, la edad de las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis incluidas en la mayoría de los trabajos más recientemente publicados es superior a los 60 años, con una media de 66 años (*Silverman y cols., 2015; Palacios y cols., 2015; Ersoy y cols., 2017*). Este hecho es debido a que en la inclusión de las pacientes el rango de edad era más amplio. En nuestro trabajo, uno de los criterios de inclusión de las pacientes era la edad, limitada a los 65 años. Este criterio es debido a que el fármaco del estudio tiene indicación como terapia de primera línea para pacientes posmenopáusicas por debajo de los 65 años en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (*Gatti y cols., 2013*).

El IMC medio obtenido en nuestra muestra fue de normopeso, concretamente de 24.5 kg/m<sup>2</sup>, dato similar al hallado en el trabajo de *Kim y cols., 2019* donde se incluyeron un total 3.423 pacientes coreanas con un IMC medio de 23.37 kg/m<sup>2</sup>. No obstante, el IMC medio obtenido en otros estudios previos realizados en Estados Unidos o en Latinoamérica fue más elevado que en nuestro trabajo (*Savji y cols., 2013; Bueno y cols., 2017; Millett y cols., 2018*), estando la mayoría en rango de sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup>). En la cohorte multiétnica incluida en el estudio de *Djibo y cols., 2015*, el IMC de las pacientes caucásicas fue mayor respecto a las pacientes afroamericanas y filipinas incluidas. Estas variaciones podrían ser debidas a los diferentes hábitos alimenticios del mundo. En España la dieta mayoritaria es la mediterránea, considerada como cardioprotectora tanto en

población sana como en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares (*Vitale y cols., 2018*).

En el caso de la PA, las cifras medias obtenidas están dentro del rango de normalidad, pero hay que remarcar que el 29% de nuestras pacientes eran hipertensas crónicas en tratamiento habitual diario antihipertensivo, datos concordantes con otros estudios revisados (*Millett y cols., 2018*). En este sentido, casi la mitad de las pacientes incluidas presentaban alguna enfermedad asociada y consecuentemente tratamiento habitual para su control. La más frecuente la HTA crónica, seguida de la hipercolesterolemia. En el estudio de *Kim y cols., de 2019*, el porcentaje de pacientes con enfermedad asociada ascendía al 65% y las enfermedades asociadas que con mayor frecuencia se reportaron, al igual que en nuestro trabajo fueron la HTA crónica y la hipercolesterolemia (*Savji y cols., 2013; Matthews 2009*).

En cuanto al hábito tabáquico, los estudios reflejan datos muy dispares, pero mayoritariamente cifras más bajas que en nuestra muestra. El porcentaje más bajo descrito es de *Go y cols., en 2012*, siendo del 1.2% en las 958 pacientes coreanas estudiadas en su trabajo. Factores sociales y, fundamentalmente, culturales explican estas diferencias encontradas. Según las últimas cifras publicadas por el *INE en diciembre 2019*, el porcentaje de mujeres fumadoras activas en España es del 18.8%, cifra más baja que la obtenida en nuestra muestra (36% de pacientes fumadoras activas), pero la comunidad donde mayor número de fumadores activos se registran es la Comunidad Valenciana, de donde proceden todas las pacientes del estudio.

## 9.2. PARÁMETROS ANALÍTICOS

En este apartado se detallan los resultados analíticos obtenidos tanto a nivel basal como a los 12 meses de tratamiento con bazedoxifeno.

### 9.2.1. PERFIL LIPÍDICO

#### COLESTEROL TOTAL, HDL, LDL, VLDL, TRIGLICÉRIDOS BASALES

Las medias de los niveles de estos parámetros obtenidos en nuestra muestra están dentro de los rangos considerados como normales, excepto el colesterol total, que está por encima del límite de la normalidad, siendo de 212 mg/dl (límite actual establecido de 200 mg/dl). Estos valores coinciden con los descritos por autores como *Ghadiri-Anari y cols., 2016* donde los valores de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos fueron de 214, 54, 132 y 168 mg/dl respectivamente en una muestra de 170 pacientes iraníes postmenopáusicas con osteoporosis densitométrica; en el estudio de *Da Silva y cols., 2019*, donde se recogen datos de 188 mujeres brasileñas postmenopáusicas las cifras de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos fueron 198, 59, 120, 123 y 106 mg/dl respectivamente o en el estudio de *Barrasa y cols., 2018* donde los datos recogidos en 35 pacientes chilenas postmenopáusicas atendiendo a estos parámetros fueron colesterol total 188 mg/dl, HDL 45 mg/dl, LDL 115 mg/dl y triglicéridos 135 mg/dl.

## **COLESTEROL TOTAL, HDL, LDL, VLDL, TRIGLICÉRIDOS TRAS BAZEDOXIFENO 1 AÑO**

A diferencia de lo esperable, las medias de los niveles de todos los parámetros tras completar el año de tratamiento con el fármaco de estudio se mantuvieron sin cambios estadísticamente significativos. Además, el valor de HDL disminuyó a los 6 meses en las pacientes con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> y en las que presentaban enfermedad asociada pero sin alcanzar significación estadística. Los datos obtenidos contrastan con los estudios de fase II y fase III publicados en relación a la acción del bazedoxifeno sobre el perfil lipídico (*Miller y cols., 2008; Silverman y cols. 2008*).

En estos estudios, se mostró reducción significativa de los valores séricos de colesterol total y LDL, aumento de HDL y efecto neutro a nivel de los triglicéridos. Este efecto se mantuvo a lo largo de los 7 años de tratamiento del estudio piloto. En otro estudio realizado en Japón con 20 pacientes con osteoporosis postmenopáusicas y diabéticas tipo II, tras 12 semanas de tratamiento con bazedoxifeno 20 mg al día, los valores séricos de LDL disminuyeron y de HDL aumentaron de manera significativa en ambos casos (*Yoshii y cols., 2015*). Este efecto de mejoría del perfil lipídico ya fue descrito en la década de los 90 y posteriormente, con otro de los fármacos de este grupo de SERMS, el raloxifeno (*Delmas y cols., 1997; Van Pelt y cols., 2014*). La falta de significación a nivel del perfil lipídico podría ser debida al bajo tamaño muestral de nuestro estudio.

## **APOLIPOPROTEÍNA A1 Y APOLIPOPROTEÍNA B BASALES**

El valor obtenido de Apo A1 basalmente está por encima de los límites establecidos para este parámetro, concretamente 178 mg/dl (límite actual establecido de 176 mg/dl). Este resultado difiere del obtenido en otros estudios, donde esta cifra es menor (*Anagnostis y cols., 2016; Barrasa y cols., 2018*). Como ya se comentó anteriormente, esta molécula es la principal apolipoproteína de las HDL circulantes, por lo que sus valores se ven aumentados o disminuidos en función de los niveles circulantes de HDL. Dado que basalmente nuestras pacientes presentaban cifras normales de HDL, lo esperado era encontrar una cifra normal de esta apolipoproteína en la determinación sanguínea.

Sin embargo, la cifra de Apo B está dentro del rango de la normalidad (103 mg/dl). Este valor obtenido de Apo B es muy similar al encontrado en el estudio de *Barrasa y cols., 2018* donde el valor de Apo B fue de 109 mg/dl o en el *Da Silva y cols., 2019* donde la cifra se aproxima más a la nuestra, 106 mg/dl.

## **APOLIPOPROTEÍNA A1 Y APOLIPOPROTEÍNA B TRAS BAZEDOXIFENO 1 AÑO**

Los valores obtenidos tras los 12 meses de tratamiento son los esperables, ya que a nivel de las lipoproteínas no se han producido cambios estadísticamente significativos. Tras revisión de la literatura no se han obtenido datos relacionados con las apolipoproteínas y el bazedoxifeno. Sin embargo, dado que las apolipoproteínas forman parte de las lipoproteínas, lo esperable es que aumenten o disminuyan en concordancia con los cambios a nivel de las segundas (*Mahley y cols., 1984*).

### **9.2.2. GLUCOSA**

#### **BASAL**

La cifra de glucosa basal hallada en nuestro trabajo se encuentra dentro de valores normales, siendo de 100 mg/dl (límite establecido entre 70-105 mg/dl). Este resultado contrasta con los revisados en otros trabajos realizados con pacientes de similares características, donde las cifras de glucosa basales fueron mayores (*Nogueira y cols., 2018; Štěpánek y cols., 2019*) y las esperadas debido al estado de hiperglucemia y resistencia a la insulina propio de esta etapa postmenopáusica (*Rehman y col., 2016*).

#### **TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO**

Las cifras medias de glucosa al año de tratamiento con bazedoxifeno no obtuvieron cambios estadísticamente significativos respecto a las determinaciones basales, excepto en aquellas pacientes con un IMC <25 kg/m<sup>2</sup> al inicio del estudio, en las que sí se produjo reducción significativa del nivel de glucosa sérica. En el estudio de *Yoshii y cols., 2015* sí se produjo reducción significativa de los niveles circulantes de glucosa tras el tratamiento con bazedoxifeno durante 12 semanas, pero hay que destacar de este estudio que todas las pacientes incluidas eran diabéticas tipo II. El trabajo realizado por *Lovre y cols., 2019* determina mejoría de los niveles circulantes de glucosa tras 12 semanas de tratamiento con BZA asociado a estrógenos conjugados. En otros estudios realizados con raloxifeno 60 mg sí se demostró reducción de los niveles circulantes de glucosa en todas las pacientes incluidas (*Francucci y cols., 2005; Van Pelt y cols., 2014*).

### **9.2.3. MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO:**

#### **B-CTX, P1NP TOTAL, FÓSFORO, CALCIO, PTH, 25 OH VITAMINA D TOTAL**

##### **BASALES**

Inicialmente, la cifra media de todos estos parámetros se encuentran dentro del rango fisiológico y son similares a los descritos en el estudio de cohortes Camargo (*Martínez y cols., 2009*) donde el grupo de trabajo establece los valores de normalidad para los marcadores de recambio óseo en mujeres españolas postmenopáusicas; a excepción de la 25 OH vitamina D total, que inicialmente ya presentaba valores considerados como insuficientes, siendo de 29,53 ng/dl su cifra media basal, a pesar de pertenecer nuestra muestra de pacientes a una región con abundantes hora de exposición solar. Actualmente los niveles de esta vitamina se clasifican en: deficientes <10 ng/dl, insuficientes 10-30 ng/dl y óptimos > 30 ng/dl. Estos hallazgos coinciden con los hallados en otros estudios (*Lee y cols., 2018; Olmos y cols., 2019*) donde niveles insuficientes de 25 OH vitamina D total son altamente prevalentes en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, tanto a nivel de la población española como a nivel mundial (*Hilger y cols., 2013*). Niveles deficitarios de vitamina D en pacientes postmenopáusicas se han asociado, además de con mayor de riesgo de síndrome metabólico (*Schmitt y cols., 2018*) y por tanto, de eventos cardiovasculares; con menor densidad mineral ósea y mayor riesgo de fracturas (*Dadoniene y cols., 2018*).

##### **TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO CON BAZEDOXIFENO**

##### **Fósforo y vitamina D**

Tras los 12 meses de tratamiento, los valores medios de fósforo y vitamina D se mantuvieron estables. Es decir, el fósforo dentro del rango de la normalidad pero la vitamina D continuó con niveles insuficientes. Remarcar que ninguna de las pacientes del estudio fue suplementada con calcio o vitamina D durante el año de seguimiento para evitar sesgos, a diferencia de las pacientes incluidas en los ensayos clínicos iniciales de bazedoxifeno que fueron suplementadas con 1.200 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día. Se ha comprobado que la administración de calcio ± vitamina D disminuye el riesgo de fractura a nivel de cadera y a nivel vertebral (*Barrionuevo y cols., 2019*).

### **$\beta$ -CTX y P1NP total**

En el parámetro  $\beta$ -CTX se ha objetivado un descenso global estadísticamente significativo en sus niveles séricos tras el año de tratamiento con bazedoxifeno (de 411 a 360 pg/ml). Cambio esperable de antemano dado que este fármaco disminuye la resorción ósea generando, secundariamente, descenso de los marcadores bioquímicos específicos hasta rango premenopáusico. El estudio de *Guañabens y cols., 2016* realizado con 184 pacientes premenopáusicas reclutadas en 13 centros de Cataluña estableció niveles de referencia para los marcadores de recambio óseo en mujeres sanas premenopáusicas españolas.

Al igual que en el parámetro anterior y de manera esperable, la cifra de P1NP total también disminuyó al completar el año de tratamiento de manera significativa (de 45 a 36 ng/dl). Ya en el primer estudio publicado a 3 años sobre la eficacia y seguridad del bazedoxifeno (*Silverman y cols., 2008*), se observaron unas reducciones medias del  $\beta$ -CTX y de la osteocalcina por encima del 25% respecto al valor basal que se mantuvieron con la prolongación del estudio a 5 y 7 años (*Silverman y cols., 2012; Palacios y cols., 2015*). La osteocalcina es otro de los marcadores séricos de formación ósea, pero el que está actualmente indicado por las guías internacionales es el analizado en nuestro estudio, el P1NP total (*Cavalier y cols., 2019*).

Para ambos parámetros, los cambios observados en nuestra muestra de pacientes postmenopáusicas se mantienen en línea con los descritos en la literatura (*Bruyère y cols., 2012; Bueno y cols., 2017*).

### **PTH intacta y calcio**

En estos 2 parámetros sanguíneos analizados se obtuvo el efecto contrario. Los niveles séricos de calcio disminuyeron respecto a los basales (de 9.64 a 9.40 mg/dl) pero se mantuvieron dentro del rango establecido de normalidad, y los niveles de PTH intacta aumentaron (de 49 a 53 pg/dl) quedando también dentro de límites fisiológicos. Estos parámetros se relacionan de forma inversa. Si los niveles plasmáticos de calcio disminuyen, la parathormona actúa en el hueso activando la función de los osteoclastos para aumentar la resorción ósea y elevar consecuentemente los niveles plasmáticos de calcio (*Goltzman y cols., 2018*). Los datos obtenidos en la literatura sobre estos dos parámetros en función de los tratamientos son diferentes. En la revisión realizada por *Body y cols., 2012*, determinaron que los bifosfonatos al ser inhibidores potentes de la resorción ósea osteoclástica, podían provocar hipocalcemia y aumento secundario de la PTH circulante. En el grupo de los MSRE, la acción específica del bazedoxifeno sobre estos dos parámetros no ha sido estudiada. El fármaco más estudiado en este grupo ha sido el raloxifeno. El trabajo realizado por *Haghverdi y cols., 2014* en 30 mujeres postmenopáusicas con enfermedad renal crónica, concluyó que el tratamiento con este fármaco durante 8 meses provocaba descenso de los niveles séricos tanto del calcio como de la PTH, pero hay que tener en cuenta que la muestra de pacientes presentaba un estadio avanzada de la insuficiencia renal, por lo que los datos hay que interpretarlos con cautela. El trabajo realizado por *Lama y cols., 2017* en

ratas ovariectomizadas, determinó que el tratamiento con raloxifeno reducía el proceso osteoclastogénico, provocando secundariamente hipocalcemia y elevación de la PTH.

#### **9.2.4. OTROS MARCADORES: IL-6 Y PCR ULTRASENSIBLE**

##### **BASALES**

La cifra media basal de IL-6 al inicio del estudio fue de 1.09 pg/dl, considerándose esta cifra dentro de la normalidad; y similar a otros trabajos realizados con pacientes postmenopáusicas (*Nowakowski y cols., 2018*). Sin embargo, la cifra inicial de PCR ultrasensible se encuentra elevada basalmente, hecho que se podría relacionar con el estado de inflamación sistémica de bajo grado asociado al cambio en la distribución del tejido adiposo propio de la menopausia (*León-Pedroza y cols., 2015*). Estos hallazgos son concordantes con otros trabajos previos como el de *Nogueira y cols., 2018* o el de *Taleb-Belkadi y cols., 2016*.

##### **TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO**

La cifra media final de IL-6 aumentó significativamente tras el año de estudio pero se mantuvo dentro de límites normales y la cifra media de PCR ultrasensible no obtuvo cambios significativos. En estos parámetros tenemos datos contradictorios. Por un lado, al mejorar el estado de osteoporosis de las pacientes con el bazedoxifeno, lo esperable hubiese sido una reducción en la cifra de ambos parámetros al mejorar el estado de inflamación crónica, ya estudiado a nivel experimental en ratones ovariectomizados con osteoporosis y artritis inducida (*Andersson y cols., 2016*). Sin embargo, este estado de inflamación sistémica de bajo grado se ve perpetuado por otros mecanismos también presentes en las pacientes de la muestra, como son la propia menopausia o las patologías asociadas (*León-Pedroza y cols., 2015*).

### **9.3. MASA ÓSEA**

A todas las pacientes incluidas en el estudio se les realizó una densitometría ósea mediante DXA central, en columna lumbar (L1-L4) y cadera. La mayoría de los trabajos realizados en pacientes con osteoporosis detectada mediante DXA, utilizan únicamente la DMO (g/cm<sup>2</sup>) como parámetro de estudio; sin embargo, en nuestra muestra de pacientes también se ha determinado y analizado el parámetro T-score, considerado fundamental para una valoración correcta y global de la masa ósea (*Dimai, 2017*).

Las 39 mujeres constituyentes de nuestro trabajo cumplían el diagnóstico densitométrico considerado como osteoporosis y criterio de inclusión en el estudio: la presencia de un valor de T-score  $\leq -2.5$  DE en cualquiera de las localizaciones estudiadas.

## MASA ÓSEA BASAL

La media de la DMO a nivel de columna lumbar fue de 0.750 g/cm<sup>2</sup> y el resultado de la media del T-score fue de -2.82 DE, reflejando un estado de osteoporosis en nuestra muestra de pacientes a este nivel.

La DMO media a nivel del fémur proximal refleja parcialmente el estado óseo comprobado a nivel de la columna lumbar, siendo de 0.740 g/cm<sup>2</sup>, cifra muy similar a la detectada en columna lumbar. Sin embargo, teniendo en cuenta que el T-score medio es de -1.67 DE, debemos catalogar como osteopenia el resultado a nivel de cadera en nuestra muestra de pacientes.

Estos hallazgos reproducen las observaciones de otros estudios transversales, donde el rango de osteoporosis se detecta con mayor frecuencia a nivel de la columna lumbar con similares cifras tanto a nivel de la DMO como del T-score (*Ghadiri-Anari y cols., 2016; Armeni y cols., 2018*). Incluso en los ensayos clínicos de eficacia y seguridad realizados para bazedoxifeno (*Silverman y cols., 2008*), las pacientes incluidas presentaban puntuaciones medias de T-score en la visita basal muy parecidas a las pacientes de nuestro estudio, T-score en columna lumbar de -2.4 DE y en cadera de -1.7 DE. No obstante, remarcar que, en el estudio de *Olmos y cols., 2015* las cifras obtenidas a nivel de la DMO tanto en columna lumbar como de cadera fueron más altas en la muestra de 1.573 pacientes españolas postmenopáusicas incluidas. Estas cifras fueron de 0.927 g/cm<sup>2</sup> para la columna lumbar y de 0.856 g/cm<sup>2</sup> para la cadera.

## MASA ÓSEA TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO

Tras completar el año de estudio con bazedoxifeno, se obtuvo aumento de la DMO y del T-score tanto a nivel de columna lumbar como de cadera. Esta evolución fue similar a la de otros estudios longitudinales revisados y los datos publicados en los diferentes estudios fase III realizados del fármaco, ya comentados previamente (*Miller y cols., 2008; Silverman y cols., 2008; Silverman y cols., 2015, Palacios y cols., 2015*). En otro ensayo fase II en 105 pacientes japonesas postmenopáusicas con osteoporosis tratadas con bazedoxifeno 20 mg diarios durante 2 años, se vio mejoría a nivel de la DMO tanto a nivel de columna lumbar como de cadera (*Itabashi y cols., 2011*). Este efecto del bazedoxifeno fue descrito incluso a nivel de investigación, como en el estudio de *Smith y cols., 2015* realizado en monos de edad avanzada ovariectomizados y tratados con bazedoxifeno durante 18 meses.

## 9.4. MICROARQUITECTURA TRABECULAR ÓSEA

El estudio morfométrico y mecánico de las propiedades de calidad del hueso trabecular obtenidas procesando y analizando imágenes de RM 3T ha demostrado en diferentes estudios que es una herramienta útil para caracterizar la estructura de la trabécula ósea, es sensible a las alteraciones producidas por la osteoporosis y constituye una prueba de concepto y de mecanismo adecuadas a esta enfermedad (*Wehrli y cols., 2007*). Esta técnica de imagen está considerada de alta resolución; sin embargo, en los últimos años, han surgido técnicas de imagen aún más precisas como la HR-pQCT y la RM de 7 Tesla. A día de hoy el uso de todas estas técnicas, debido al alto coste económico y a la irradiación que suponen, queda reducido a estudios experimentales y descriptivos, con un número limitado de sujetos o muestras tanto in vivo como ex vivo, como son el estudio de *Chang y cols., 2017* que incluye imágenes obtenidas del fémur distal mediante RM 7T obtenidas en sujetos con fracturas por fragilidad y 25 controles sin fractura; el estudio de *Guenoun y cols., 2019* realizado en 10 muestras obtenidas de fémur proximal en 5 cadáveres de mujer con una media edad de 86 años analizadas mediante RM 7T; o el estudio de *Wu y cols., 2015* realizado en 10 ratas ovariectomizadas.

Existen diferentes parámetros morfométricos y mecánicos a tener en cuenta a la hora de interpretar la microarquitectura trabecular. El cociente entre el volumen de hueso trabecular y el volumen de tejido total (BV/TV) es fundamental en la resistencia mecánica del hueso. Si la BV/TV disminuye por debajo del 15% pelagra seriamente la integridad estructural del tejido, siendo éste mucho más propenso a la fractura. Así mismo, el número de trabéculas (Tb.N), el espesor (Tb.Th) y la conectividad (Tb.Sp) entre ellas también presentan una importancia muy significativa en el comportamiento biomecánico del hueso esponjoso: un descenso en el número de trabéculas o de la conectividad entre las mismas, disminuye la resistencia propia del hueso total. Por lo tanto, una estructura con mayor número, grosor y conectividad entre trabéculas será más resistente que otra con menor número, menor grosor y mayor separación, aunque ambas presenten la misma masa ósea (*Caeiro y cols., 2013*). El módulo de Young es el método más comúnmente usado para estimar las propiedades mecánicas del hueso a nivel de resistencia y la dimensión fractal nos aporta información adicional en estructuras más complejas como son las trabéculas óseas.

A pesar de que son los parámetros trabeculares más empleados a nivel de investigación, no han sido estandarizados debido a la escasa existencia de estudios que hayan evaluado específicamente la reproducibilidad y la exactitud de las medidas obtenidas con estas técnicas de adquisición y posproceso. El trabajo de *Alberich-Bayarri y cols., 2014*, realizado en el Hospital Quirón de Valencia, analizó esta reproducibilidad con imágenes de RM adquiridas repetidamente en 5 extremidades posteriores de 5 ovejas adultas tras sacrificarlas y comparándolas con el patrón de referencia, la microtomografía computarizada. Los resultados experimentales en estos animales confirmaron que los parámetros obtenidos mediante RM presentaban una excelente reproducibilidad y precisión, confirmando que la

metodología empleada para cuantificar las propiedades morfométricas y mecánicas del hueso trabecular era la adecuada.

Al igual que la utilización de unos parámetros concretos no ha sido validada, el rango de normalidad para los mismos tampoco ha sido establecido. Los trabajos publicados son de tipo descriptivo y están realizados en diferentes zonas anatómicas más accesibles que la cadera o la columna lumbar. Siguiendo la misma línea de investigación, hemos tomado como referencia de parámetros y rangos de normalidad, los aportados por el grupo de *Alberich y cols.*, obtenidos en el Hospital Quirón de Valencia, lugar donde se realizaron las pacientes de nuestro estudio esta prueba de imagen. Estos son: ratio volumen hueso/volumen total (BV/TV), grosor medio trabecular (Tb.Th), separación media trabecular (Tb.Sp), índice trabecular (Tb.N), dimensión fractal 2D, 3D y módulo de Young en los tres planos axiales. Estos parámetros son similares a los analizados en otros trabajos como el de *Hotca y cols.*, 2015 realizado en 6 sujetos voluntarios a nivel de cadera o el de *Chang y cols.*, 2018 realizado en 60 mujeres postmenopáusicas también a nivel de cadera con obtención de las imágenes mediante RM 3T.

#### 9.4.1. BASAL

Tomando como referencia los valores de normalidad del grupo de la Quirón de Valencia, las cifras basales del grosor medio trabecular (Tb.Th), la separación media entre las trabéculas (Tb.Sp), la dimensión fractal 3D y los módulos de Young X e Y se encontraron por encima del rango establecido como normal. El resto de parámetros como son el ratio volumen hueso/volumen total (BV/TV), el índice trabecular (Tb.N), la dimensión fractal 2D y el módulo de Young Z presentaron valores basales dentro del rango de la normalidad. Existen diversos trabajos donde estos mismos parámetros son analizados con resultados diversos:

- Nuestra relación media de volumen óseo total de volumen (BV/TV) fue similar al hallado en el trabajo de *Nieto y cols.*, 2008 ( $0.22 \pm 0.03$  vs  $0.23 \pm 0.02$ , respectivamente) realizado a nivel de la muñeca para estudiar patología ligamentosa en 16 sujetos sanos (10 mujeres y 6 hombres) con una media de edad de 36 años; o en el estudio de *Alberich y cols.*, 2008 realizado también a nivel de la muñeca en 40 sujetos sanos (21 mujeres y 19 hombres) con edad entre los 18 y los 80 años, donde este valor fue de  $0.21 \pm 0.01$ . No obstante, nuestra cifra fue menor que la obtenida en el estudio de *Newitt y cols.*, 2002 ( $0.36 \pm 0.05$ ) realizado en una población de 59 mujeres postmenopáusicas con DMO normal y con DMO en rango de osteopenia.
- Nuestro grosor trabecular medio (Tb.Th) fue superior a los obtenidos en otros trabajos como el de *Link y cols.*, 2003 o el de *Phan y cols.*, 2006 (0.25 mm frente 0.19 mm y 0.17 mm, respectivamente) o el de *Chang y cols.*, 2015 tanto en el grupo de sujetos controles sanos (0.25 mm vs 0.19 mm) como en el grupo de sujetos en tratamiento con glucocorticoides > 1 año (0.25 mm vs 0.19 mm).

- Nuestra separación trabecular media (Tb.Sp) también fue mayor que la obtenida en otros estudios como el de *Majumdar y cols., 1997*; *Nieto y cols., 2008* o *Alberich y cols., 2008* para muestras de hueso trabecular del radio (1177 mm frente a 750 mm, 833 mm y 887 mm, respectivamente). Es decir, el diámetro de los poros es mayor, por lo que hay mayor riesgo de fractura.
- El resultado obtenido para el índice trabecular (Tb.N), fue inferior a los publicados en otros estudios como el de *Majumdar y cols., 1997* ( $0.82 \pm 0.09 \text{ mm}^{-1}$  vs  $1.16 \pm 0.19 \text{ mm}^{-1}$ ); *Nieto y cols., 2008* ( $0.82 \pm 0.09 \text{ mm}^{-1}$  vs  $1.22 \text{ mm}^{-1}$ ) o el más elevado de *Chang y cols., 2015* del grupo control de sujetos ( $0.82 \pm 0.09 \text{ mm}^{-1}$  vs  $2.73 \pm 0.13 \text{ mm}^{-1}$ ). Este parámetro refleja que la cantidad inicial de trabéculas en el volumen total del hueso de nuestras pacientes, aunque en rango de normalidad, era menor que el obtenido en otras series publicadas.
- Los valores basales de Dimensión fractal 2 D y 3D fueron similares a los obtenidos en el trabajo de *Alberich y cols., 2010*. Este estudio fue realizado en una serie de 24 mujeres con una edad media de 67 años, divididas en 2 grupos: un grupo de 12 mujeres sanas sin antecedentes de enfermedades óseas o fracturas y otro grupo de 12 mujeres que cumplían con los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis y fracturas óseas en los últimos 5 años. Al igual que en nuestro estudio, las imágenes se adquirieron a nivel de la metáfisis del radio distal del brazo no dominante mediante RM 3T (Dimensión fractal 2D  $1.61 \pm 0.05$  vs  $1.50 \pm 0.06$  del grupo de osteoporosis vs  $1.55 \pm 0.03$  del grupo de mujeres sanas; dimensión fractal 3D  $2.52 \pm 0.05$  vs  $2.27 \pm 0.03$  del grupo de osteoporosis y  $2.33 \pm 0.04$  de grupo sano).

En general, podemos decir que, aunque todas las pacientes incluidas presentaban osteoporosis densitométrica vertebral, el análisis de la microarquitectura trabecular en la metáfisis distal del radio reflejó que la calidad ósea de nuestras pacientes era buena en ese territorio específico al inicio del estudio. No obstante, hay que tener en cuenta la diversidad en los criterios de inclusión, el sexo, las edades, los diferentes territorios estudiados y el escaso tamaño muestral de las series revisadas para poder interpretar y comparar nuestros datos.

#### **9.4.2. TRAS 12 MESES DE TRATAMIENTO**

Como ya se ha comentado, los estudios publicados donde se analicen los cambios a nivel de la microarquitectura trabecular tras el tratamiento con bazedoxifeno específicamente son muy escasos (*Saito y cols., 2015*). Los fármacos más analizados que hemos hallado en la literatura han sido los bifosfonatos y el grupo de los MSRE. Gran parte de los estudios revisados han sido desarrollados de manera experimental en animales, hecho que limita más la comparación con los estudios realizados en pacientes. Es por ello que nuestro trabajo ha querido aportar más información sobre estos cambios específicos con el BZA dada la importancia que podría tener para la evaluación y el seguimiento de las pacientes con osteoporosis.

Aunque la zona del radio distal es comparable a otras localizaciones como la columna lumbar o la cadera a la hora de analizar la DMO (*Amiri y cols., 2016*), hay que tener en cuenta su diferente comportamiento cuando pautamos tratamiento contra la osteoporosis. *Quin y cols., 2007* analizaron el efecto del alendronato sobre la DMO medida por DXA en 118 pacientes chinas postmenopáusicas con o sin fracturas no traumáticas con osteoporosis establecida durante 12 meses de seguimiento. Las imágenes se obtuvieron a nivel de columna lumbar, cadera y radio distal. El análisis final demostró que la DMO mejoraba significativamente en columna lumbar y cadera pero escasamente en el territorio del radio distal. *Majima y cols., 2008* analizaron mediante DXA el incremento de la DMO a nivel de la columna lumbar, la cadera y el radio distal en 68 mujeres japonesas postmenopáusicas tratadas con raloxifeno 60 mg/día durante 12 meses.

Tras completar el año de estudio, los resultados mostraron mejoría de la DMO a nivel de la columna lumbar respecto a la basal, sin cambios estadísticamente significativos en las otras dos localizaciones. *Iba y cols., 2020* han analizado retrospectivamente los cambios obtenidos en la DMO a nivel de columna lumbar, cadera y 1/3 distal del radio en 55 pacientes japonesas postmenopáusicas con osteoporosis establecida según criterios de la WHO y tratadas con bifosfonatos (alendronato o risedronato) de manera continua durante los últimos 10 años. Los resultados muestran que la DMO en la columna lumbar aumentó durante el período de 10 años, mientras que en la cadera disminuyó leve pero significativamente y en el 1/3 distal del radio no hubo cambio estadísticamente significativo durante los 10 años de seguimiento. A diferencia de estos estudios, *Genant y cols., 2010* analizaron los cambios en la DMO mediante pQCT a nivel del radio en 332 mujeres postmenopáusicas con osteopenia establecida según criterios de la WHO tratadas cada 6 meses con Denosumab 60 mg subcutáneo, un anticuerpo monoclonal que inhibe el RANK ligando. Al finalizar los 24 meses de seguimiento, tanto la DMO como el contenido mineral del hueso a nivel trabecular y cortical aumentaron en todas las localizaciones del radio analizadas (próxima, distal y ultradistal). *Simon y cols., 2013* también analizaron el efecto del denosumab sobre la DMO, el contenido mineral óseo y la fuerza del radio a nivel cortical y trabecular, así como la incidencia de fracturas a nivel de la muñeca en comparación con el grupo placebo en el estudio FREEDOM durante 36 meses. Los resultados mostraron aumento significativo de la DMO, del contenido mineral óseo y de la fuerza en el radio cortical y trabecular, en los diferentes instantes de tiempo analizado; sin embargo, a pesar de que Denosumab está considerado como un antiresortivo muy potente, la reducción del riesgo de fractura fue solo del 16% y además estadísticamente no significativa ( $p=0.21$ ). Únicamente en aquellas pacientes con puntuación T-score  $\geq 2.5$  en cuello femoral redujeron significativamente la incidencia de fractura de muñeca en comparación con placebo (placebo 4.0%; denosumab 2.4%; reducción del riesgo relativo 40%; reducción del riesgo absoluto 1.6%  $p=0.03$ ).

Este diferente comportamiento según el tipo de tratamiento establecido, puede ayudarnos a entender los cambios hallados en nuestro trabajo. Y es que, lo esperable tras el año de tratamiento hubiese sido una mejoría en los parámetros de la microarquitectura trabecular, ya que bazedoxifeno, pertenece al grupo de fármacos que disminuyen la resorción ósea. Por el

contrario, lo hallado ha sido un descenso estadísticamente significativo en la mitad de los parámetros estudiados, concretamente a nivel del ratio volumen hueso/volumen total (BV/TV), del índice trabecular (Tb.N), del grosor medio trabecular (Tb.Th), de la dimensión fractal 2D y del módulo de Young Z. Únicamente se obtuvo incremento de la dimensión fractal 3D en pacientes sin enfermedad asociada. El resto de parámetros se mantuvieron estables, sin cambios tras completar los 12 meses de tratamiento con bazedoxifeno. A excepción del trabajo de *Macdonald y cols., 2010*, realizado en 11 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis establecida, seguidas durante 18 meses y tratadas diariamente con 20 µg/día de teriparatida subcutánea donde, tanto a nivel cortical como trabecular, se produjo un empeoramiento de la calidad y de la microarquitectura ósea; en general, los resultados hallados en nuestro estudio, difieren de las series publicadas.

En *2001 Ke y cols.*, realizaron un estudio experimental en ratas macho envejecidas (15 meses de edad) tratadas durante 6 meses con lasofoxifeno, MSRE de tercera generación como bazedoxifeno. Las ratas fueron divididas en tres grupos de tratamiento, el control sin tratamiento, y dos grupos tratados con diferente dosis del fármaco. A los 6 meses, obtuvieron imágenes mediante pQTC de las metáfisis de los fémures distales donde comprobaron aumento de la densidad total, de la densidad trabecular y del grosor cortical en los dos grupos de tratamiento; además, en estos mismos grupos, los datos histomorfométricos determinaron disminución en el número de osteoclastos en las muestras analizadas respecto al grupo control sin tratamiento.

En el año *2002, van Rietbergen y cols.*, analizaron mediante DXA y RM 1.5T los cambios a nivel de la DMO y parámetros morfológicos en el hueso calcáneo de 56 pacientes postmenopáusicas tratadas durante 1 año con idoxifeno, un MSRE de segunda generación. Para ello randomizaron a las pacientes en 3 grupos: 18 pacientes en el grupo placebo tratadas únicamente con calcio oral 500 mg/día; 23 pacientes tratadas con 5 mg/día de idoxifeno + calcio oral 500 mg/día y 15 pacientes tratadas con 10 mg/día de idoxifeno + calcio oral 500 mg/día. Al finalizar el estudio, no se encontraron cambios significativos en ninguno de los 3 grupos para los parámetros investigados. Estos datos son parcialmente comparables a los nuestros, ya que en el 50% de los parámetros que hemos analizado no ha habido cambios detectables. Los autores justifican esta falta de cambios al escaso tamaño muestral, la gran heterogeneidad en el grupo placebo, el período de seguimiento relativamente corto de un año y el escaso efecto del idoxifeno sobre la pérdida ósea sistémica después de un año de tratamiento.

*Ma y cols., 2002*, llevaron a cabo un estudio experimental con 144 ratas ovariectomizadas y tratadas con arzoxifeno, MSRE de tercera generación, durante 12 meses. Durante el período de seguimiento obtuvieron datos de histomorfometría en las metáfisis de las tibias proximales y de µTC en las vértebras lumbares L4-L5. Al completar el año de tratamiento con arzoxifeno, los datos histomorfométricos mostraron una menor pérdida ósea al reducir el número de osteoclastos y los datos obtenidos mediante µTC reflejaron mejor resistencia a la compresión y flexión de las vértebras

lumbares en aquellas ratas tratadas respecto a las no tratadas con el fármaco de estudio.

*Borah y cols., en 2004* realizaron un estudio caso-control donde incluyeron un total de 38 pacientes con osteoporosis densitométrica y una edad media de 65 años. 17 pacientes fueron randomizadas al grupo control recibiendo calcio oral diario, y 21 pacientes formaron el grupo caso recibiendo risedronato 5 mg vía oral diario junto con calcio oral. Ambos grupos fueron seguidos durante 3 años y se obtuvieron muestras a nivel de la cresta ilíaca mediante 3D  $\mu$ TC a nivel basal y a los 3 años de tratamiento. Los parámetros analizados, como en nuestro estudio, fueron porcentaje de volumen óseo (BV/TV), el índice trabecular (Tb.N), la separación trabecular (Tb.Sp) y el grosor trabecular (Tb.Th), entre otros, obteniendo mejoría en el grupo de tratamiento con risedronato en comparación con el grupo control de placebo, pero sin ser los resultados estadísticamente significativos.

El grupo de trabajo de *Armamento y cols., 2005* también llevó a cabo un estudio en ratas ovariectomizadas a los 6 meses de edad tratadas durante 16 semanas con un MSRE de nueva aparición, denominado CHF 4227.01. La DMO volumétrica obtenida por pQCT ex vivo al finalizar el protocolo, confirmó la protección contra la pérdida ósea en la columna vertebral y el fémur proximal por inhibición de la resorción ósea, manteniendo, además, los índices biomecánicos de resistencia ósea.

*Greenspan y cols., en 2010* publicaron un estudio realizado en 10 mujeres postmenopáusicas con una media de edad de 71.3 años, tratadas durante 12 meses con risedronato 35 mg por semana. Tanto al inicio como al año de tratamiento, obtuvieron imágenes del radio distal mediante RM 1.5T. Tras el análisis comparativo, hallaron mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros estudiados: mayor porcentaje de hueso total, menor índice de erosión y mayor espesor trabecular. Sin embargo, no obtuvieron cambios en la DMO en ninguna localización analizada (lumbar, vertebral y radio distal) ni en los marcadores de recambio óseo, a diferencia de nuestra serie de pacientes donde todas obtuvieron mejoría de la DMO tanto a nivel de la columna lumbar como de la cadera.

En el estudio de *Folkesson y cols., de 2011*, se incluyeron un total de 52 mujeres postmenopáusicas con osteopenia detectada mediante DXA según niveles de la WHO. 26 mujeres formaron parte del grupo control (tratadas con calcio + vitaminas D diarios) y 26 mujeres el grupo de tratamiento (alendronato 70 mg semanales + calcio/vitamina D a la misma dosis que el grupo control). Tomaron imágenes al inicio, a los 12 y a los 24 meses de tratamiento mediante RM 3T, HR-pQCT y DXA a nivel de fémur proximal, tibia y radio distal. Los parámetros de la estructura ósea trabecular incluyeron, al igual que en nuestro estudio, el porcentaje de volumen óseo (BV/TV), el índice trabecular (Tb.N), la separación trabecular (Tb.Sp) y el grosor trabecular (Tb.Th). De todos los analizados, el parámetro medido con RM 3T que mayor incremento obtuvo fue el índice trabecular a los 24 meses en tibia distal, seguido del volumen de hueso total.

*Amugongo y cols., 2014* evaluaron la masa ósea, la microarquitectura y resistencia óseas en ratas osteoporóticas adultas utilizando para ello

imágenes de  $\mu$ TC tras someterlas a tratamiento secuencial con teriparatida seguido de alendronato o raloxifeno durante un total de 9 meses cambiando cada 90 días el tratamiento. Los parámetros analizados fueron, al igual que en nuestro trabajo, el porcentaje de volumen óseo (BV/TV), el índice trabecular (Tb.N), la separación trabecular (Tb.Sp) y el grosor trabecular (Tb.Th), además del grado de anisotropía y el grado de mineralización ósea. Tras finalizar el trabajo, concluyeron que la mejor evolución la presentaban aquellas muestras con tratamiento combinado de teriparatida seguida de bifosfonatos que las muestras tratadas con monoterapia con cualquiera de los fármacos.

El trabajo de *Bala y cols., 2014* reclutó 324 mujeres postmenopáusicas en dos estudios doble ciego controlados con placebo, incluyendo 161 mujeres más jóvenes (Grupo 1  $\leq$  55 años) y 163 mujeres mayores (Grupo 2  $\geq$  55 años) aleatorizadas 2:1 a risedronato 35 mg/semana o placebo. Para la obtención de imágenes del radio distal y la tibia utilizaron HR-pQCT. Tras completar los 12 meses de tratamiento, tanto el Grupo 1 como el Grupo 2 con toma de risedronato ralentizaron el deterioro microestructural en comparación con los Grupos 1 y 2 de placebo.

*Cardoso y cols., 2015*, analizaron mediante  $\mu$ TC 28 muestras de húmero congeladas de perros Beagle tras someterlos a inmovilización durante 12 meses y tratamiento antirresortivo posterior con risedronato durante otros 12 meses. La inmovilización resultó en una reducción significativa en el grosor trabecular (Tb.Th) y el porcentaje de volumen óseo (BV/TV), mientras que el tratamiento con risedronato combinado con inmovilización exhibió una menor reducción en estos dos parámetros y un aumento de la densidad mineral tisular.

En 2018, el grupo de *Roncero-Martín y cols.*, realizó un estudio con el objetivo de examinar la asociación entre la ingesta de aceite de oliva y la microarquitectura ósea cortical y trabecular. Para ello, analizaron 523 mujeres con una edad media de 50 años, obteniendo imágenes del radio distal del brazo no dominante mediante DXA y pQCT. Tras ajustar por consumo diario de aceite de oliva y otras variables clínicas de las pacientes, concluyeron mejoría estadísticamente significativa tanto a nivel de la DMO como de la microarquitectura en las pacientes consumidoras de mayor dosis de aceite de oliva diario.

En resumen, las técnicas de imagen de alta resolución espacial, permiten detectar el deterioro de la microarquitectura relacionado con la depleción estrogénica inherente al estado de menopausia. Esta microarquitectura ósea es un contribuyente clave para la resistencia ósea independiente de la DMO. Este hecho queda reflejado en nuestro estudio, ya que, a pesar de mejorar la DMO tanto a nivel de columna lumbar como de cadera de manera estadísticamente significativa, el 50% de los parámetros más importantes de calidad ósea medidos con RM 3T, sufrieron un empeoramiento estadísticamente significativo.

Mejorar la capacidad de detección y, consecuentemente, el tratamiento posterior de los pacientes con mayor riesgo de fractura podría ayudar a prevenir las fracturas por fragilidad, responsables de la disminución de la

calidad de vida de muchos sujetos, y los gastos de atención médica derivados.

## **9.5. FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La principal fortaleza de nuestro trabajo es que se trata de un estudio longitudinal, realizado en el mismo grupo de pacientes pertenecientes a un área específica de Valencia, seguidas a lo largo de 1 año en el mismo centro de referencia. La mayoría de los trabajos publicados sobre técnicas de imagen de alta resolución para el estudio de la trabécula ósea son de tipo transversal.

Otro punto importante y además novedoso, es el añadir el estudio de la microarquitectura trabecular del hueso mediante la obtención de imágenes mediante RM 3 Tesla, consideradas de alta resolución espacial. Así mismo se estudian, en el mismo grupo de pacientes, otros marcadores como la DMO mediante DXA y marcadores de recambio óseo sanguíneos.

Otro punto a destacar de este trabajo es que el grupo de pacientes estudiadas no había recibido previamente ningún tipo de tratamiento relacionado con la osteoporosis o con la baja masa ósea.

Por último, todas las extracciones analíticas, las DXAs, las RM 3T y sus resultados fueron realizadas en los mismos centros hospitalarios y con las mismas máquinas durante el seguimiento de las pacientes.

En cuanto a las limitaciones del estudio, la primera de ellas y más importante es el escaso tamaño muestral. Es por ello que los resultados obtenidos en los parámetros microarquitecturales de la trabécula tras completar el año de tratamiento con el fármaco de estudio, hay que interpretarlos con cautela. Aumentando el tamaño muestral de la cohorte de estudio, estos resultados podrían ser o no validados en futuras investigaciones.

La segunda limitación a la hora de interpretar los resultados de este trabajo es el no haber podido comparar los hallazgos de la microarquitectura trabecular con ninguna otra serie de pacientes tratadas con bazedoxifeno, puesto que no hay datos publicados al respecto. Si bien esto último también supondría abrir un camino para plantear nuevos estudios.

La tercera limitación es que las imágenes obtenidas mediante RM 3T han sido a nivel del radio distal, y no en cadera o columna lumbar, debido a las limitaciones de esta técnica para obtener imágenes más profundas. Aunque los datos son extrapolables, el territorio del radio distal suele ser más exigente para la recuperación cuando damos tratamientos contra la osteoporosis. El desarrollo de máquinas más precisas, logrará en un futuro tener acceso a estas zonas de estudio.

La cuarta limitación sería el período de valoración limitado a 1 año. Tal vez, para poder evaluar con mayor precisión los cambios, el período de seguimiento debería plantearse más amplio.

Otra limitación a tener en cuenta es que únicamente se ha estudiado el efecto de la trabécula en la microarquitectura ósea. El estudio del hueso cortical no se ha realizado ni se ha tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados. En este sentido, se podrían plantear trabajos futuros donde se analice el deterioro en la osteoporosis tanto del hueso trabecular como del hueso cortical.

Por último, los parámetros y valores de referencia utilizados en la RM 3T han sido los de un grupo específico de trabajo, ya que marcadores validados y estandarizados de estudio no han sido establecidos. Los parámetros utilizados en nuestro estudio pueden ser punto de partida para futuras líneas de investigación en este campo.

Remarcar que el continuo desarrollo tecnológico experimentado por la RM facilitará el aumento de la resolución espacial en la adquisición de imágenes lo cual optimizará las medidas morfológicas en estructuras pequeñas como la trabécula ósea. Además, las técnicas de procesado de imagen con los algoritmos de superresolución recientes permitirán incrementar la exactitud de la RM para cuantificar el hueso trabecular y de muchos otros biomarcadores de imagen relevantes para la práctica clínica diaria.

En el futuro, será importante determinar si la adición de parámetros microarquitecturales del hueso trabecular mejorará la evaluación del riesgo de fractura y podrá usarse para ajustar los la evaluación y seguimiento de los pacientes con osteoporosis.

## **CONCLUSIONES**

---



## 10. CONCLUSIONES

---

En respuesta a los objetivos planteados, las conclusiones de la presente tesis doctoral son:

1. El tratamiento con bazedoxifeno 20 mg/día en mujeres con osteoporosis postmenopáusica se asocia con una mejoría de la densidad mineral ósea tanto a nivel de columna lumbar como de cadera determinada por DXA.
2. En el estudio de la microarquitectura trabecular, el 50% de los parámetros más importantes de calidad ósea medidos con RM de 3T, han presentado reducción en sus niveles tras completar el año de tratamiento. Estos parámetros han sido: ratio volumen hueso/volumen total (BV/TV), índice trabecular (Tb.N), grosor medio trabecular (Tb.Th), dimensión fractal 2D y módulo de Young Z.
3. En el resto de parámetros trabeculares analizados como son la separación trabecular media (Tb.Sp) y el módulo de Young X e Y, los valores se mantienen estables respecto al inicio.
4. El único parámetro trabecular que obtiene incremento tras el año de tratamiento es la dimensión fractal 3D en aquellas pacientes sin enfermedad asociada.
5. A nivel del metabolismo óseo, tras completar el año de tratamiento, la cifra de vitamina D se ha mantenido sin cambios, permaneciendo en niveles insuficientes.
6. Los dos marcadores de remodelado óseo  $\beta$ -CTX (resorción) y P1NP (formación) han reducido sus niveles séricos durante el año de seguimiento.
7. La cifra de calcio se ha reducido en todos los grupos de pacientes, de manera más significativa en pacientes fumadoras, pero manteniéndose dentro de límites fisiológicos.
8. Los niveles de PTH intacta se han incrementado tras el año de seguimiento, sobre todo en el grupo de mujeres con edad  $\leq 55$  años.
9. Los niveles de fósforo no se han modificado al finalizar el tratamiento.
10. Tras el tratamiento con bazedoxifeno no se han obtenido cambios a nivel de los parámetros del perfil lipídico ni en las apolipoproteínas específicas estudiadas.
11. La cifra de glucosa se ha mantenido estable al finalizar el estudio, excepto en las pacientes con un IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>, en las que sí se obtuvo reducción de este parámetro.
12. En cuanto a los parámetros de inflamación, la PCR ultrasensible no presentó cambios en sus niveles, pero la IL-6 sí presentó aumento de sus niveles séricos manteniéndose, no obstante, dentro de límites fisiológicos.



## **BIBLIOGRAFÍA**

---

## BIBLIOGRAFÍA

## 11. BIBLIOGRAFÍA

---

Accardo A, Candido G, Jellus V, Toffanin R, & Vittur F. Ex vivo assessment of trabecular bone structure from three-dimensional projection reconstruction mr micro-images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2003;50(8), 967-977.

AEEM: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Menografía Perimenopausia 2013. [Internet]. Primera edición: Junio 2012. [actualizado Mayo 2012; citado 24 jun 2019]. Disponible en: <https://aeem.es/comunicacion/descarga-de-documentos/>

Alberich-Bayarri A, Marti-Bonmati L, Pérez MA, Sanz-Requena R, Lerma-Garrido JJ, García-Martí G, et al. Assessment of 2 D and 3 D fractal dimension measurements of trabecular bone from high-spatial resolution magnetic resonance images at 3 Tesla. *Med Phys*. 2010;37:4930-7.

Alberich-Bayarri A, Marti-Bonmati L, Sanz-Requena R, Belloch E, Moratal D. In vivo trabecular bone morphologic and mechanical relationship using high-resolution 3-T MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191:721-6.

Alberich-Bayarri A, Martí-Bonmatí L, Sanz-Requena R, Sánchez-González J, Hervás Briz V, García-Martí G, et al. Reproducibilidad y exactitud en la cuantificación morfométrica y mecánica del hueso trabecular a partir de imágenes de resonancia magnética de Tesla. *Radiología*. 2014;56(1):27-34.

Alegría E, Alegría A y Alegría E. Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012;12(C):8-11.

Amiri L, Kheiltash A, Movassaghi S, Moghaddassi M, Seddigh L. Comparison of Bone Density of Distal Radius With Hip and Spine Using DXA. *Acta Med Iran*. 2017 Feb;55(2):92-96.

Amugongo SK, Yao W, Jia J, Lay YA, Dai W, Jiang L, et al. Effects of sequential osteoporosis treatments on trabecular bone in adult rats with low bone mass. *Osteoporos Int*. 2014 Jun;25(6):1735-50.

An YH. Mechanical properties of bone. En: An YH, Draughn RA, editors. *Mechanical testing of bone and the bone-implant interface*. CRC Press LLC (Boca Raton, USA) 2000;p.41-63.

## BIBLIOGRAFÍA

Carlsten H, et al. Selective oestrogen receptor modulators lasofoxifene and bazedoxifene inhibit joint inflammation and osteoporosis in ovariectomised mice with collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Mar;55(3):553-63.

Armamento-Villareal R, Sheikh S, Nawaz A, Napoli N, Mueller C, Halstead LR, et al. A new selective estrogen receptor modulator, CHF 4227.01, preserves bone mass and microarchitecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*. 2005 Dec;20(12):2178-88.

Arnal JF, Gourdy P, Lenfant F. In vivo dissection of the estrogen receptor alpha: uncoupling of its physiological effects and medical perspectives. *Ann Endocrinol*. 2013;74:82-9.

Bachmann G, Crosby U, Feldman RA, et al. Effects of bazedoxifene in nonflushing postmenopausal women: a randomized phase 2 trial. *Menopause*. 2011 May;18(5):508-514.

Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C, Prospective Epidemiological Risk Factors Study Group. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med*. 2006;259:598-605.

Banco Mundial 2016 [www.bancomundial.org](http://www.bancomundial.org)

Bala Y, Chapurlat R, Cheung AM, Felsenberg D, LaRoche M, Morris E, et al. Risedronate slows or partly reverses cortical and trabecular microarchitectural deterioration in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2014 Feb;29(2):380-8.

Barrasa GRR, González Cañete N, Boasi LEV. Age of Postmenopause Women: Effect of Soy Isoflavone in Lipoprotein and Inflammation Markers. *J Menopausal Med*. 2018 Dec;24(3):176-182.

Barret Connor E. Sex differences in coronary heart disease: why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation*. 1997; 95:252-264.

Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1623-1630.

Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update*. 2000;6:225-36.

Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, Sievanen H, Wahner HW. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the Third National Health and Nutrition Examination Survey dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res*. 2000;15:2297-304.

- Benjamin E, et al. Resumen de estadísticas de 2017 Enfermedad del corazón y ataque cerebral. *Circulation*. 2017;2-7.
- Bernick S, & Davis C. Coste económico de las enfermedades cardiovasculares desde 2014 a 2020 en seis países europeos. *Trabajo de Investigación*. 2014;4-14.
- Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseney MS, et al. An Assessment Tool for Predicting Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 519-2.
- Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int*. 2012 Feb;23 Suppl 1:S1-23.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B, Levitz P, Cortet B, the Scientific Committee of the GRIIO (Groupe de Recherche et d'informations sur les Ostéoporoses). Trabecular bone score TBS: available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int*. 2012;23:1489-501.
- Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: The OPUS study. *Bone*. 2013;57:231-6.
- Brownbill RA, & Ilich JZ. Lipid Profile and Bone Paradox: Higher Serum Lipids Are Associated with Higher Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Journal of Women's Health*. 2006;15(3):261-270.
- Buitrago F, Cañón-Barroso L, Díaz-Herrera N, Cruces-Muro E, Escobar-Fernández M, Serrano-Arias JM. Comparison of the REGICOR and SCORE function charts for classifying cardiovascular risk and for selecting patients for hypolipidemic or antihypertensive treatment. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Feb;60(2):139-47.
- Cardoso L, Schaffler MB. Changes of elastic constants and anisotropy patterns in trabecular bone during disuse-induced bone loss assessed by poroelastic ultrasound. *J Biomech Eng*. 2015 Jan;137(1).
- Cavalier E, Eastell R, Rye Jørgensen N, Makris K, Tournis S, Vasikaran S, et al. A multicenter study to evaluate harmonization of assays for N-terminal propeptide of type I procollagen (PINP): a report from the IFCC-IOF Joint Committee for Bone Metabolism. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2019; 0(0).
- Chabbert-Buffet N, Thomin A, Ouzounian S, & Darai E. Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (MSRE). *EMC - Ginecología-Obstetricia*. 2016;52(3)1-10.
- Chandrasekaran A, McKeand WE, Sullivan P, et al. Metabolic disposition of [14C]bazedoxifene in healthy postmenopausal women. *Drug Metab Dispos*. 2009 Jun;37(6):1219-1225.

## BIBLIOGRAFÍA

Chang G, Deniz CM, Honig S, Rajapakse CS, Egol K, Regatte RR, Brown R. Feasibility of three-dimensional MRI of proximal femur microarchitecture at 3 tesla using 26 receive elements without and with parallel imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Jul;40(1):229-38.

Chang G, Rajapakse CS, Regatte RR, Babb J, Saxena A, Belmont HM, Honig S. 3 Tesla MRI detects deterioration in proximal femur microarchitecture and strength in long-term glucocorticoid users compared with controls. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Dec;42(6):1489-96.

Chang G, Wang L, Liang G, Babb JS, Wiggins GC, Saha PK, Regatte RR. Quantitative assessment of trabecular bone micro-architecture of the wrist via 7 Tesla MRI: preliminary results. *MAGMA*. 2011 Aug;24(4):191-9.

Close JC, Lord SL, Menz HB, Sherrington C. What is the role of falls? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:913-935.

Compston JE. Sex steroids and bone. *Physiol Rev* 2001;81:419-47.

Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int* 2001;12:136-9.

Cormier C, Lamy O, Poriau S. 2012. TBS in Routine Medical Practice: Proposals of Use. Plan-les-Ouates, Switz.: Medimaps Group.  
<http://www.medimapsgroup.com/upload/MEDIMAPS-UK-WEB.pdf>.

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International*. 2014;25(10)2359-2381.

Cosman F, Lindsay R. Therapeutic potential of parathyroid hormone. *Curr Osteoporos Rep*. 2004;2:5-11.

Crandall CJ, Barrett-Connor E. Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42: 227-53.

Crandall CJ. Risk Assessment Tools for Osteoporosis Screening in Postmenopausal Women: A Systematic Review. *Curr Osteoporos Rep*. 2015 Oct;13(5):287-301.

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA*. 2002;288:1889-97.

Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;252:163-6.

Da Silva PM, Aguiar C, Morais J; DISGEN-LIPID study Investigators. Suboptimal lipid levels in clinical practice among Portuguese adults with dyslipidemia under lipid-lowering therapy: Data from the DISGEN-LIPID study. *Rev Port Cardiol*. 2019Aug;38(8):559-569.

- Dadoniene J, Čypienė A, Rinkūnienė E, Badariene J, Laucevičius A. Vitamin D, cardiovascular and bone health in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Nov;27(11):1555-1560.
- Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012;15:419-429.
- Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012; 15(5): 419-29.
- De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16:1330-1338.
- Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Gregorio SD. Is bonemicroarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int*. 2013;24:991-8.
- Delgado Casado N, Tirado Miranda R, Aranda Valle C, Guisado Espartero E, Mejías Real I, Navarro Hidalgo D. Patrón tomográfico de permeabilidad ósea sugestivo de osteoporosis secundaria. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2(1):50-8.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1997 Dec 4;337(23):1641-7.
- Devlin TM (Ed). *Textbook of Biochemistry with clinical correlations*. Wiley-Liss, Hoboken, NJ. 6th edition, 2006.
- Djibo DA, Araneta MR, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wooten W. Body adiposity index as a risk factor for the metabolic syndrome in postmenopausal Caucasian, African American, and Filipina women. *Diabetes Metab Syndr*. 2015 Apr-Jun;9(2):108-13.
- Drummond AE, Fuller PJ. The importance of ERbeta signalling in the ovary. *J Endocrinol*. 2010 Apr;205(1):15-23.
- Duboeuf F, Hans D, Schott AM, Kotzki PO, Favier F, Marcelli C, Meunier PJ, Delmas PD. Different morphometric and densitometric parameters predict cervical and trochanteric hip fracture: the EPIDOS Study. *J Bone Miner Res*. 1997 Nov;12(11):1895-902.
- Edwards BJ. Osteoporosis Risk Calculators. *J Clin Densitom*. 2017 Jul-Sep;20(3):379-388.

## BIBLIOGRAFÍA

Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA* 1995;273(3): 199–208.

Engelke, K. Assessment of bone quality and strength with new technologies. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2012;19(6):474–482.

Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:241-9.

EPARS for authorised medicinal products for human use-Conbriza (in various).European Medicines Agency. 26 May 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/conbriza/conbriza.htm>.

Ersoy GS. Lipid profile and plasma atherogenic index in postmenopausal osteoporosis. *Northern Clinics of Istanbul*. 2017 Oct 24;4(3):237-241.

European Cardiovascular Disease 2012.  
<http://www.escardio.org/about/what/advocacy/EuroHeart/Pages/2012-CVD-statistics.aspx>

Farhat GN, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Matthews KA, Boudreau R, Schwartz AV, et al., Health ABC Study. The association of bone mineral density measures with incident cardiovascular disease in older adults. *Osteoporos Int*. 2007;18:999-1008.

Feng Q, O'Malley BW. Nuclear receptor modulation – role of coregulators in Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) actions. *Steroids*. 2014;90:39-43.

Ficha técnica Bazedoxifene, Agencia Europea del Medicamento AEMEA. [citado 14 jul 2019]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2010/2010072784528/anx\\_84528\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2010/2010072784528/anx_84528_es.pdf)

Fink HA, Harrison SL, Taylor BC, Cummings SR, Schousboe JT, Kuskowski MA, Stone KL, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Group. Differences in site-specific fracture risk among older women with discordant results for osteoporosis at hip and spine: study of osteoporotic fractures. *J Clin Densitom*. 2008 Apr-Jun;11(2):250-9.

Fischer V, Kalbitz M, Müller-Graf F, Gebhard F, Ignatius A, Liedert A, Haffner-Luntzer M. Influence of Menopause on Inflammatory Cytokines during Murine and Human Bone Fracture Healing. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 16;19(7)pii: E2070.

- Folkesson J, Goldenstein J, Carballido-Gamio J, Kazakia G, Burghardt AJ, Rodriguez A, et al. Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women. *Bone*. 2011 Mar 1;48(3):611-21.
- Francucci CM, Daniele P, Iori N, Camilletti A, Massi F, Boscaro M. Effects of raloxifene on body fat distribution and lipid profile in healthy postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 2005 Jul-Aug;28(7):623-31.
- Gabriel SE, Tosteson AN, Leibson CL, Crowson CS, Pond GR, Hammond CS, Melton LJ 3rd. Direct medical costs attributable to osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2002;13(4):323-30.
- Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bonekey*. 2008;5:84-102.
- Gatti D, Rossini M, Sblendorio I, & Lello S. Pharmacokinetic evaluation of bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2013;9(7)883-892.
- Genant HK, Engelke K, Hanley DA, Brown JP, Omizo M, Bone HG, et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2010 Jul;47(1):131-9.
- Geraets WG, van der Stelt PF, Lips P, Elders PJ, van Ginkel FC, Burger EH. Orientation of the trabecular pattern of the distal radius around the menopause. *J Biomech*. 1997;30: 363-70.
- Ghadiri-Anari A, et al. Association of lipid profile with bone mineral density in postmenopausal women in Yazd province. *International journal of reproductive biomedicine (Yazd, Iran)* 2016;14(9):597-602.
- Giusti A, Bianchi G. Treatment of primary osteoporosis in men. *Clin Interv Aging*. 2014 Dec 30;10:105-15.
- Go JH, et al. Association between Serum Cholesterol Level and Bone Mineral Density at Lumbar Spine and Femur Neck in Postmenopausal Korean Women. *Korean Journal of Family Medicine*. 2012;33(3):166.
- Goldstein S. Bone quality: a biomechanical perspective in bone quality. *What is it and can we measure it*. Bethesda: Proceedings of the Bone Quality meeting; 2005.
- Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1-13.
- Gomberg BR, Wehrli FW, Vasilić B, Weening RH, Saha PK, Song HK, et al. Reproducibility and error sources of micro-MRI based trabecular bone structural parameters of the distal radius and tibia. *Bone*. 2004;35:266-76.

## BIBLIOGRAFÍA

Gomberg BR, Wehrli FW, Vasilic B, et al. Reproducibility and error sources of micro-MRI-based trabecular bone structural parameters of the distal radius and tibia. *Bone*. 2004; 35:266–276.

Gómez C, Díaz JB. Métodos de determinación de la densidad mineral ósea. *Rev Clin Esp* 2009;209:15-22.

Gómez C, Díaz M, Hawkins F, Pérez R, Díez A. Femoral bone mineral density, neckshaft angle and mean femoral neck width as predictors of hip fracture in men and women. Multicenter Project for Research in Osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:714-20.

Gómez C, Rodríguez M, Bernardino J, Cannata J. Valor y limitaciones de las técnicas de imagen en la enfermedad ósea asociada a la insuficiencia renal crónica (CKD-MBD). *NefroPlus*. Vol. 2. Núm. 2. Abril 2009;1-57.

Gómez C, Roig D. Revisión ¿Qué es el FRAX?: pros y contras. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(3):100–106.

González-Macías J, Marin F, Vila J, & Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50(1)373-377.

González-Macias J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX(R) and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone*. 2012;50:373-7.

Gordon JL, Girdler SS, Meltzer-Brody SE, Stika CS, Thurston RC, Clark CT, et al. Ovarian Hormone Fluctuation, Neurosteroids, and HPA Axis Dysregulation in Perimenopausal Depression: A Novel Heuristic Model. *American Journal of Psychiatry*. 2015;172(3)227–236.

Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA*. 2004 Dec 15;292(23):2890-900.

Greenspan SL, Perera S, Recker R, Wagner JM, Greeley P, Gomberg BR, Seaman P, Kleerekoper M. Changes in trabecular microarchitecture in postmenopausal women on bisphosphonate therapy. *Bone*. 2010 Apr;46(4):1006-10.

Guañabens N, Filella X, Monegal A, Gómez-Vaquero C, Bonet M, Buquet D, et al; LabOscat Study Group. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Feb;54(2):293-303.

Guía del Médico para la Prevención y el Tratamiento de la Osteoporosis 2014. Documento de Posición. National Osteoporosis foundation. [www.nof.org](http://www.nof.org).

Haghverdi F, Farbodara T, Mortaji S, Soltani P, Saidi N. Effect of raloxifene on parathyroid hormone in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women with chronic kidney disease stage 5. *Iran J Kidney Dis.* 2015 Nov;8(6):461-6.

Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba Study. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2762-9.

Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159-68.

Harlow SD, Mitchell ES, Crawford S, Nan B, Little R, Taffe J; ReSTAGE Collaboration. The ReSTAGE Collaboration: defining optimal bleeding criteria for onset of early menopausal transition. *Fertil Steril.* 2008 Jan;89(1):129-40.

Hernández JL, Olmos JM, Ramos C, Martínez J, De Juan J, Valero C, et al. Serum lipids and bone metabolism in men: The Camargo Cohort Study. *Endocr Journal* 2010;57:51-60.

Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union; medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2013;8:136.

Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23-45.

Hodson L, Banerjee R, Rial B, Arlt W, Adiels M, Boren J, et al. Menopausal Status and Abdominal Obesity Are Significant Determinants of Hepatic Lipid Metabolism in Women. *J Am Heart Assoc.* 2015 Oct 2;4(10):e002258.

Hoffler CE, McCreadie BR, Smith EA, Goldstein SA. A hierarchical approach to exploring bone mechanical properties. En: An YH, Draughn RA, editors. *Mechanical testing of bone and the bone-implant interface.* CRC Press LLC (Boca Raton, USA) 2000;p.133-49.

Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(5):671-85.

Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women US Preventive Services Task Force Recommendation Statement US Preventive Services Task Force *JAMA* 2017.

Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867.

Hotca A, Rajapakse CS, Cheng C, Honig S, Egol K, Regatte RR, et al. In vivo measurement reproducibility of femoral neck microarchitectural parameters derived from 3T MR images. *J Magn Reson Imaging*. 2015 Nov;42(5):1339-45.

Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*. 2004;351:2694-703.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280(7):605-13.

Hyder JA, Allison MA, Wong N, Papa A, Lang TF, Sirlin C, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:186-94.

Iba K, Takada J, Sonoda T, Yamashita T. Effect of continuous long-term treatment for 10 years with bisphosphonate on Japanese osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab*. 2020 Mar;38(2):240-247.

Instituto Nacional de Estadística. España 2017-2019. [www.ine.es](http://www.ine.es)

International Osteoporosis Foundation. Compendium of Osteoporosis 2015. [www.iofbonehealth.org](http://www.iofbonehealth.org).

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 Mar;26(3):519-29.

Ito A, Yajima A. [Is bone biopsy necessary for the diagnosis of metabolic bone diseases? Necessity of bone biopsy]. *Clin Calcium*. 2011;21(9):1388-92.

Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, Shindo H, Uetani M, Hosoi T, et al. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1828-36.

Jodar E, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins F. Escalas de riesgo de Osteoporosis. *REEMO*. 2005;14(5): 81-5.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17:1726-1733.

Johnson K, Suriyaarachchi P, Kakkat M, Boersma D, Gunawardene P, Demontiero O, Tannenbaum C, Duque G. Yield and cost-effectiveness of laboratory testing to identify metabolic contributors to falls and fractures in older persons. *Arch Osteoporos*. 2015;10:226.

Kado DM, Browner WS, Blackwell T, Gore R, Cummings SR. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1974-80.

Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, Dreinhofer K, Nolte E, Jonsson L, Lems WF, McCloskey EV, Rizzoli R, Stenmark J. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2013; 8:144.

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). Executive summary of the European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2019 Mar;104(3):235-238.

Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A (2005) Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737-742.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004;35:1029-1037.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:155-162.

Kanis JA. FRAX® Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Sheffield: The University of Sheffield; 2009 [acceso 4 de noviembre de 2009]. Disponible en: [http://www.shef.ac.uk/FRAX/index\\_SP.htm](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm).

Kartsogiannis V, Wah K. Cell lines and primary cell cultures in the study of bone cell biology. *Mol Cell Endocrinol.* 2004;228:79-10.

Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int.* 2001;68:271-6.

Kim JW, Lee JY, Park HE, Kim SH, & Chung YS. Safety of bazedoxifene in Korean women with post-menopausal osteoporosis: a post-marketing surveillance study (PMSS). *Expert Opinion on Drug Safety.* 2019 Oct;18(10):1001-1008.

Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology.* 2005 Sep;146(9):3999-4008.

Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;143C:207-22.

## BIBLIOGRAFÍA

Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM. High-resolution imaging techniques for the assessment of osteoporosis. *Radiol Clin North Am*. 2010 May;48(3):601-21.

Lama A, Santoro A, Corrado B, Pirozzi C, Paciello O, Pagano TB, et al. Extracorporeal shock waves alone or combined with raloxifene promote bone formation and suppress resorption in ovariectomized rats. *PLoS One*. 2017 Feb 3;12(2):e0171276.

Lawrence G, Raisz MD, Gideon A, Roldan. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:15-24.

Lee JS, Kim JW. .Prevalence of vitamin D deficiency in postmenopausal high- and low-energy fracture patient. *Arch Osteoporos*. 2018 Oct 10;13(1):109.

Leeners B, Geary N, Tobler PN and Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Human Reproduction Update*. 2017 Vol.23, No.3 pp. 300-321.

León-Pedroza JI, González-Tapia LA, del Olmo-Gil E, Castellanos-Rodríguez D, Escobedo G, González-Chávez A. Low-grade systemic inflammation and the development of metabolic diseases: from the molecular evidence to the clinical practice. *Cir*. 2015 Nov-Dec;83(6):543-51.

Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clínic factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitometry*. 2013;16:374-9.

Lewiecki EM, Watts N, Mc Klung M, Petak S, Bachrak L, Sheperd J, et al. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3651-5.

Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, & Rexrode, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 2;6(11).

Link TM, Vieth V, Stehling C, Lotter A, Beer A, Newitt D, et al. High-resolution MRI vs multislice spiral CT: which technique depicts the trabecular bone structure best? *Eur Radiol*. 2003;13:663-71.

Liu XS, Cohen A, Shane E, et al. Individual trabeculae segmentation (ITS)-based morphological analysis of high-resolution peripheral quantitative computed tomography images detects abnormal trabecular plate and rod microarchitecture in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2010; 25:1496-1505.

López-Robledillo JC. Evaluación y tratamiento de la osteoporosis en niños. *Pediatr Integral* 2017;XXI(3):160-169.

Lorente R.M, Azpeitia J, Arévalo N, Muñoz A, García JM y Gredilla J. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología*. 2012;54(5):410-423.

- Lorenzo J, Horowitz M, Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system. *Endocr Rev.* 2008 Jun;29(4):403-40.
- Lovre D, Peacock E, Katalenich B, Moreau C, Xu B, Tate C, et al. Conjugated Estrogens and Bazedoxifene Improve  $\beta$  Cell Function in Obese Menopausal Women. *J Endocr Soc.* 2019 Jun 6;3(8):1583-1594.
- Ma YL, Bryant HU, Zeng Q, Palkowitz A, Jee WS, Turner CH, Sato M. Long-term dosing of arzoxifene lowers cholesterol, reduces bone turnover, and preserves bone quality in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2002 Dec;17(12):2256-64.
- Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, Boyd SK. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011 Jan;22(1):357-62.
- Maffei S, Guiducci L, Cugusi L, Cadeddu C, Deidda M, Gallina S, et al. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk - new paradigms. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 1;286:190-197.
- Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC Jr, Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res.* 1984 Dec 1;25(12):1277-94.
- Majumdar S, Genant HK, Grampp S, Newitt DC, Truong VH, Lin JC, et al. Correlation of trabecular bone structure with age, bone, mineral density, and osteoporotic status: in vivo studies in the distal radius using high-resolution magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res.* 1997;12:111-8.
- Majumdar S. Magnetic resonance imaging of trabecular bone structure. *Top Magn Reson Imaging.* 2002; 13(5):323-334.
- Mak JCS, Cameron ID & March LM. Evidence-based guidelines for the management of hip fractures in older persons: an update. *Med J Aust.* 2010;192(1)37-41.
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349(6):523-34.
- Martí Bonmatí L, Alberich-Bayarri A, García-Martí G, Sanz Requena R, Pérez Castillo C, Carot Sierra CM y Manjón Herrera MJ. Biomarcadores de imagen, imagen cuantitativa y bioingeniería Radiología. 2012;54(3):269-278.
- Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, Pinedo G, Llorca J, Obregón E, et al. Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women: the Camargo cohort study. *Clin Chim Acta.* 2009 Nov;409(1-2):70-4.

## BIBLIOGRAFÍA

Martínez Pérez JA et al. Assessing osteoporosis risk factors in Spanish menopausal women. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2011;27(10):807-13.

Martinkovich S, Shah D, Planey SL, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014 Aug 28;9:1437-52.

Martín-Santamaría S, Rodríguez JJ, Maslyk MM, Pascual-Teresa B, Ramos A. SERMs: un largo camino desde el tamoxifeno hasta las nuevas estrategias para el diseño de fármacos más selectivos. *An Quím*. 2010;106(3):199-206.

Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(25):2366-73.

Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults. *Angiology*. 2018 May;69(5):438-442.

McKeand W, Ermer J, & Korth-Bradley J. Assessment of the Effects of Age and Renal Function on Pharmacokinetics of Bazedoxifene in Postmenopausal Women. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2018 Nov;7(8):920-926.

McKeand WE, Orczyk GP, Ermer JC, et al. A double-blind, randomized, ascending, multiple-dose study of bazedoxifene in healthy postmenopausal women. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2014 Jul;3(4):262-269.

Mellibovsky L, Díez A. Qué significa calidad ósea. *Seminarios de la fundación española de reumatología*. Vol. 7/ Núm 4 -2006;165-76.

Miller CP, Collini MD, Tran BD, et al. Design, synthesis, and preclinical characterization of novel, highly selective indole estrogens. *J Med Chem*. 2001 May 24;44(11):1654-1657.

Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoek HC, Kendler DL, Lewiecki EM, Woodson G, et al. Effects of Bazedoxifeno 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.

Millett ERC, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in risk factors for myocardial infarction: cohort study of UK Biobank participants. *BMJ*. 2018;363:k4247.

Mirkin S, Komm BS, Pan K, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on endometrial safety and bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013 Jun;16(3):338-346.

Mitchell ES, Woods NF, Mariella A. Three stages of the menopausal transition from the Seattle Midlife Women's Health Study: toward a more precise definition. *Menopause* 2000;7:334-49.

Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42 (4):361–372.

Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JSE, Fauser BCJM, Chowdhury R, et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality. *JAMA Cardiology*. 2016;1(7), 767.

National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health: The state of osteoporosis and low bone mass.  
<http://www.nof.org/advocacy/prevalence/>.

Navarro L, Blázquez JA, Del Pino J, Almar R, Cháfer M, Mateos F. Utilidad clínica de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo en la mujer posmenopáusica reciente: estudio longitudinal a 2 años. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:333–8.

Nelson HD, Walker M, Zakher B, Mitchell J. Menopausal Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendations. *Ann Intern Med*. 2012;157(2):104-13.

Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008;371(9614):760-70.

Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B, et al. In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos Int* 2002; 13:6-17.

NICE Guideline (NG23). Menopause: diagnosis and management. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>.

Nieto L, Moratal D, Marti-Bonmati L, Alberich-Bayarri A, Galant J. Morphological characterization of trabecular bone structure using high resolution magnetic resonance imaging. *Radiología*. 2008;50:401-8.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-9.

Nogueira IAL, da Cruz ÉJSN, Fontenele AMM, Figueiredo Neto JA. Alterations in postmenopausal plasmatic lipidome. *PLoS One*. 2018 Sep 4;13(9):e0203027.

Nota de prensa. Instituto nacional de estadística. Octubre 2018.

Nowakowski S, Matthews KA, von Känel R, Hall MH, Thurston RC. Sleep characteristics and inflammatory biomarkers among midlife women. *Sleep*. 2018 May 1;41(5).

## BIBLIOGRAFÍA

Olmos JM, Hernández JL, Pariente E, Martínez J, Valero C, & González-Macías J. Trabecular bone score and bone quantitative ultrasound in Spanish postmenopausal women. The Camargo cohort study. *Maturitas*. 2020 Feb;132:24-29.

Onitilo AA, Kar P, Engel JM, Glurich I. Long-term cardiac and vascular disease outcomes following adjuvant tamoxifen therapy: current understanding of impact on physiology and overall survival. *Minerva Med*. 2013;104:141-53.

Pai JK, Manson JE. Acceleration of cardiovascular risk during the late menopausal transition. *Menopause*. 2013;20:1-2.

Palacios S, Cancelo MJ. Guía práctica de asistencia del síndrome urogenital de la menopausia (SEGO). Actualización 2015. Ed: SEGO (junio 2015). Madrid. España.

Palacios S, Silverman SL, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 2015;22(8):806-813.

Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(4):180-90.

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 Apr;150 (4):1897-1903.

Phan CM, Matsuura M, Bauer JS, Dunn TC, Newitt D, Lochmueller EM, et al. Trabecular bone structure of the calcaneus: comparison of MR imaging at 3.0 and 1.5 T with micro-CT as the standard reference. *Radiology*. 2006;239:488-96.

Pharmacokinetics MW, Proportionality D. Bioavailability of Bazedoxifene in healthy postmenopausal women. *Clin Ther*. 2017 Sep;39(9):1769-1779.

Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, & Kerschman-Schindl K. Osteoporosis: An Age-Related and Gender-Specific Disease – A Mini-Review. *Gerontology*. 2008;55(1)3-12.

Pinheiro MM, Ciconelli RM, Martini LA, Ferraz MB. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Osteoporos Int*. 2009; 20(3):399-408.

Pinkerton JV, & Conner EA. Beyond estrogen: advances in tissue selective estrogen complexes and selective estrogen receptor modulators. *Climacteric*. 2019;22(2):140-147.

Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of Trabecular Bone Score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitometry: Assessment of Skeletal Health*. 2009;12:170-6.

Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey-level variations in 2 D projection images (TBS) and 3 D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone*. 2008;42:775-87.

Rando G, Horner D, Biserni A, Ramachandran B, Caruso D, Ciana P, et al. An innovative method to classify SERMs based on the dynamics of estrogen receptor transcriptional activity in living animals. *Mol Endocrinol*. 2010;24:735-44.

Recker RR, Kimmel DB, Dempster D, Weinstein RS, Wronski TJ, Burr DB. Issues in modern bone histomorphometry. *Bone*. 2011;49(5):955-64.

Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Peris P & Kanterewicz E. Utilidad del Trabecular Bone Score en la valoración del riesgo de fractura osteoporótica. *Revista Clínica Española*. 2018; 218(3):121-127.

Reginster JY, Ben Sedrine W, Viethel P, Micheletti MC, Chevallier T, Audran M. Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis. *Gynecol Endocrinol*. 2004 Jan;18(1):3-8.

Rehman K, Akash MS. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked? *J Biomed Sci*. 2016 Dec 3;23(1):87.

Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Muñoz-Torres M. Enfermedad cardiovascular y metabolismo óseo. *Endocrinol Nutr*. 2011;58(7):353-359.

Rho JY, Kuhn-Spearing L, Zioupos, P. Mechanical properties and the hierarchical structure of bone. *Med Eng Phys* 1998;20:92-102.

Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, Bruyère O, Reginster JY. Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. *Mayo Clin Proc*. 2004 Nov;79(11):1402-8.

Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):836-43.

Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocrine Reviews*. 2002; 23: 279-302.

Riggs BL, Melton III LJ. Espectro clínico. En: Riggs BL, Melton III LJ (eds). *Osteoporosis: etiología, diagnóstico y tratamiento*. Raven Press Books Ltd (ed. esp), New York. 1988;6:171-197.

## BIBLIOGRAFÍA

Romero C, Manrique S, Rodriguez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin*. 2012;8(2):149-152.

Roncero-Martín R, Aliaga Vera I, Moreno-Corral LJ, Moran JM, Lavado-García JM, Pedrera-Zamorano JD, Pedrera-Canal M. Olive Oil Consumption and Bone Microarchitecture in Spanish Women. *Nutrients*. 2018 Jul 26;10(8)pii: E968.

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 Jun;105(6):1397-1404.

Roy DK, O'Neill TV, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteopor Int* 2003;14:19-2.

Salvador J. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*.2008;54:61-78.

Saito M, Kida Y, Nishizawa T, Arakawa S, Okabe H, Seki A, et al. Effects of 18month treatment with bazedoxifene on enzymatic immature and mature cross-Links and nonenzymatic advanced glycation end products, mineralization, and trabecular microarchitecture of vertebra in ovariectomized monkeys. *Bone*. 2015 Dec;81:573-580.

Sambrook PN, Chen CJS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. High bone turnover is an independent predictor of mortality in the frail elderly. *J Bone Miner Res*. 2006;21:549-55.

Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:1736.

Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, Poloni PF, Orsatti CL, Petri Nahas EA. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. 2018 Jan;107:97-102.

Sell CA, Masi JN, Burghardt A, Newitt D, Link TM, Majumdar S. Quantification of trabecular bone structure using magnetic resonance imaging at 3 Tesla—calibration studies using microcomputed tomography as a standard of reference. *Calcif Tissue Int*. 2005;76:355-64.

Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, Ljunghall S, Michaëlsson K. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int*. 2007;18:1355-62.

Sharp JC, Copps JC, Liu Q, Ryner LN, Sebastian RA, Zeng GQ, Smith S, Niere JO, Tomanek B, Sato M. Analysis of ovariectomy and estrogen effects on body composition in rats by X-ray and magnetic resonance imaging techniques. *J Bone Miner Res.* 2000 Jan;15(1):138-46.

Shen L, Ahmad S, Park S, et al. In vitro metabolism, permeability, and efflux of bazedoxifene in humans. *Drug Metab Dispos.* 2010 Sep;38(9):1471-1479.

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zancheta 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.

Silverman SL, Komm BS, Mirkin S. Use of FRAX®- based fracture risk assessments to identify patients who will benefit from osteoporosis therapy. *Maturitas.* 2014;79:241-7.

Simon JA, Recknor C, Moffett AH Jr, Adachi JD, Franek E, Lewiecki EM, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause.* 2013 Feb;20(2):130-7.

Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporosis International.* 2014;25(5), 1439-1443.

Smith SY, Jolette J, Chouinard L, Komm BS. The effects of bazedoxifene in the ovariectomized aged cynomolgus monkey. *J Bone Miner Metab.* 2015 Mar;33(2):161-72.

Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric.* 2001 Dec;4(4):267-72.

Sowers MF, Crawford S, Sternfeld B, Morgenstein D, Gold E, Greendale G, et al. Design, survey sampling and recruitment methods of SWAN: a multi-center, multi-ethnic, community-based cohort study of women and the menopausal transition. En: Wren J, Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, eds. *Menopause: biology and pathobiology.* San Diego: Academic Press; 2000. p. 175-188.

Speroff L, Fritz MA. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* 8ª edición. EEUU: 2012.

Štěpánek L, Horáková D, Štěpánek L, Cibičková L, Karásek D, Vaverková H, Nakládalová M, Juričková L, Kollárová H. Associations Between Homeostasis Model Assessment (HOMA) and Routinely Examined Parameters in Individuals With Metabolic Syndrome. *Physiol Res*. 2019 Dec 30;68(6):921-930.

Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause*. 2017 Apr;24(4):371-378.

Sun Y, Liu B, Snetselaar LG, Wallace RB, Caan BJ, Rohan TE, et al. Association of Normal-Weight Central Obesity With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Postmenopausal Women. *JAMA Netw Open*. 2019 Jul 3;2(7):e197337.

Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jonsson B, Kanis JA, IOF EURPo. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013;8:137-134.

Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JA, Karlsson MK. Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG*. 2012; 119(7):810-816.

Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008;19:1683-704.

Taffe J, Dennerstein L, MacLennan A. Menstrual diary data and the menopausal transition: methodological issues. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:588-94.

Taleb-Belkadi O, Chaib H, Zemour L, Fatah A, Chafi B, Mekki K. Lipid profile, inflammation, and oxidative status in peri- and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Dec;32(12):982-985.

Terashima A, Takayanagi H. Overview of Osteoimmunology. *Calcif Tissue Int*. 2018 May;102(5):503-511.

The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17:716-24.

The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.

- Toh S, Hernandez-Diaz S, Logan R, et al. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(4):211–7.
- Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77–126.
- Trivedi DP, Khaw KT. Bone mineral density at the hip predicts mortality in elderly men. *Osteoporos Int*. 2001;12:259-65.
- Ulivieri FM, Silva BC, Sardanelli F, Hans D, Bilezikian JP, Caudarella R. Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. *Endocrine*. 2014 Nov;47(2):435-48.
- Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(7):1172–1180.
- Van der Klift M, Pols HA, Geleijnse JM, Van Der Kuip DA, Hofman A, De Laet CE. Bone mineral density and mortality in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2002;30:643-8.
- Van der Leeuw J, Wassink AM, van der Graaf Y, et al. Age-related differences in abdominal fat distribution in premenopausal and postmenopausal women with cardiovascular disease. *Menopause*. 2013;20:409–417.
- Van Pelt RE, Gozansky WS, Wolfe P, Kittelson JM, Jankowski CM, Schwartz RS, et al. Estrogen or raloxifene during postmenopausal weight loss: adiposity and cardiometabolic outcomes. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Apr;22(4):1024-31.
- Van der Voort DJ, van Der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int*. 2003; 14(6):525–530.
- Van Rietbergen B, Majumdar S, Newitt D, MacDonald B. High-resolution MRI and micro-FE for the evaluation of changes in bone mechanical properties during longitudinal clinical trials: application to calcaneal bone in postmenopausal women after one year of idoxifene treatment. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2002 Feb;17(2):81-8.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al: Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis International*. 2011;22:391-420.
- Vitale M, et al. Impact of a Mediterranean Dietary Pattern and Its Components on Cardiovascular Risk Factors, Glucose Control, and Body Weight in People with Type 2 Diabetes: A Real-Life Study. *Nutrients*. 2018;10(8):1067.

## BIBLIOGRAFÍA

Voet D y Voet JG. Bioquímica, 3ª ed. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires. 2006.

Watts NB et al. National Osteoporosis Foundation 2008 Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist. *Journal of Clinical Densitometry*. 2017;11(4):473-477.

Watts NB, Lewiecki EM, Miller PD, & Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): What They Mean to the Bone Densitometrist and Bone Technologist. *Journal of Clinical Densitometry*. 2008;11(4):473-477.

Wehrli FW. Structural and functional assessment of trabecular and cortical bone by micro magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 25(2):390-409.

Weiner S, Wagner HD. The material bone: Structure mechanical function relations. *Ann Rev Mater Sci* 1998;28:271-98.

Whitehouse WJ. The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *J Microsc*. 1974;101:153-68.

Whittier X, Saag KG. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42:177-189.

Wong PKK, Christie JJ & Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clinical Science*. 2007;113(5):233-241.

World Health Organization. Report of a WHO Scientific Group. Research on the menopause in the 1990's (Technical Report Series; 866). Geneva: WHO; 1996.

Wright NC, Looker A, Saag K, Curtis JR, Dalzell ES, Randall S, DawsonHughes B. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine in the United States. Forthcoming 2014. Guías NOF de osteoporosis. 2014. Accesible en <http://www.nof.org>.

Wu Y, Adeeb S, Doschak MR. Using Micro CT Derived Bone Microarchitecture to Analyze Bone Stiffness. A Case Study on Osteoporosis Rat Bone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 May 20;6:80.

Xu B, Lovre D, Mauvais-Jarvis F. The effect of selective estrogen receptor modulators on type 2 diabetes onset in women: Basic and clinical insights. *J Diabetes Complications*. 2017 Apr;31(4):773-779.

Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, Yamauchi M, Sowa H, Chen Q, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Journal* 2002;49:211-7.

Yavropoulou MP, Makras P, & Anastasilakis AD. Bazedoxifene for the treatment of osteoporosis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;1-10.

Yoshii T, Yamada M, Minami T, Tsunoda T, Sasaki M, Kondo Y, et al. The Effects of Bazedoxifene on Bone, Glucose, and Lipid Metabolism in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes: An Exploratory Pilot Study. *J Clin Med Res*. 2015 Oct;7(10):762-9.

Zaia A. Fractal lacunarity of trabecular bone and magnetic resonance imaging: New perspectives for osteoporotic fracture risk assessment. *World J Orthop*. 2015 Mar 18;6(2):221-35.

Zilberman, JM. Menopausia: hipertension arterial y enfermedad vascular. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2018;35(2)77-83.

**ANEXOS**

---



## 12. ANEXOS

### ANEXO I

 GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT

 AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT  
Departament de Salut València - Doctor Peset

A/A.: Dr. Antonio Cano  
Servicio de Ginecología

D. Vicent Valentín Segura, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset.

**CERTIFICA:**

Que este comité en su reunión celebrada el día 25 de septiembre de 2013 ha evaluado y ha aprobado el estudio titulado: "Acción del Bazedoxifeno sobre el metabolismo óseo y los factores de riesgo cardiovascular.  
**Código de protocolo: FIS-BAZ-2012-01**  
**Código Ceic: 71/13**

Valencia 30 de septiembre de 2013



Fdo.: Vicent Valentín Segura  
Presidente CEIC Hospital Universitario Dr. Peset

## **ANEXO II**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado "**ACCIÓN DEL BAZEDOXIFENO SOBRE EL METABOLISMO ÓSEO Y LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**" que está siendo realizado por el Dr./Dra..... del Servicio de ..... y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Dr Peset Universitario de Valencia.

#### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

La menopausia debe de ser considerada como un fenómeno biológico en el proceso de envejecimiento normal de la mujer. Produce una desmejora de la calidad de vida y un incremento de riesgo de padecer determinadas enfermedades. Entre ellas destaca la osteoporosis postmenopáusica. Hay también efectos perjudiciales sobre factores de aterogénesis o, en caso de una reducción hormonal brusca, como la condicionada por la menopausia quirúrgica, sobre el riesgo de episodios cardiovasculares clínicos. El bazedoxifeno pertenece a una familia de compuestos conocidos como moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM). Es el primer modulador selectivo de los receptores estrogénicos de 3ª generación y ha sido lanzado recientemente en el mercado de la Unión Europea para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres con riesgo elevado de fractura.

El raloxifeno pertenece también a esta familia de los moduladores selectivos del receptor de estrógenos. Está disponible en el mercado desde hace años, y es conocida su acción a nivel del metabolismo óseo y sobre los factores de riesgo cardiovascular, por ello es el fármaco elegido para el estudio comparativo con bazedoxifeno que aquí se plantea.

En este proyecto se pretende explorar la acción del fármaco bazedoxifeno sobre metabolismo óseo y sobre la pared vascular.

#### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se le pide su participación en dicho estudio ya que cumple criterios para ser incluida en el mismo.

#### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

Se le solicita permiso para conocer el estado del metabolismo de sus huesos y de su sistema cardiovascular a través de la medida de una serie de parámetros en las muestras de sangre que regularmente le tomemos durante la visita a nuestras consultas externas. También se le realizará una densitometría ósea para conocer su densidad mineral ósea a nivel de la columna lumbar y de la cadera, así como una resonancia magnética para analizar su estructura ósea. Además, se le realizarán diferentes tomas de tensión arterial a distintos niveles para ver las posibles diferencias en sus valores. Igualmente, le solicitamos permiso para utilizar con fines científicos la información que obtengamos.

### **¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?**

No se prevé ningún riesgo adicional para usted, pues el bazedoxifeno ha sido lanzado ya al mercado internacional y es conocida su seguridad y sus posibles efectos secundarios en cuanto a su empleo. El riesgo previsible de su participación únicamente será el mínimo que conlleva la extracción de una muestra de sangre. Incluye posibles molestias tales como dolor, enrojecimiento e hinchazón y/o pequeños hematomas en el lugar del brazo donde se ha producido la extracción. En cuanto a la densitometría ósea, se trata de una técnica diagnóstica que permite medir la densidad mineral en el hueso, es decir, su contenido en calcio, por medio de los rayos X. Es un examen médico simple, rápido y no invasivo, que constituye la principal herramienta utilizada en la osteoporosis con la que se puede determinar el riesgo de sufrir fracturas óseas. La resonancia magnética es un examen diagnóstico seguro que proporciona una visión más clara del interior del cuerpo, entre otras estructuras, el hueso. Produce imágenes de dos o tres dimensiones usando un imán grande, ondas de radio y un ordenador. No se conocen riesgos ni efectos secundarios relacionados con una RM. Al no utilizar radiación, se puede realizar repetidamente sin efectos negativos sobre la salud.

### **¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

Tendremos un conocimiento mejor del estado de su metabolismo óseo y de su sistema cardiovascular, lo que nos permitirá mejorar su calidad de vida y plantear nuevas estrategias en cuanto al tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

### **¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento en nuestras consultas externas. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

### **¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación.

Asimismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto o investigadores colaboradores Dr. /Dra. ....en el teléfono de contacto.....

**Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad, serán tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Asimismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

**¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?**

La información procedente de las muestras de sangre será siempre utilizada con fines científicos, pudiéndose utilizar si usted así lo autoriza en el marco de otros proyectos de investigación que tengan como objetivo el estudio de su enfermedad y que previamente hayan sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación del Hospital Dr. Peset.

Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

### ANEXO III

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto: "Acción del bazedoxifeno sobre el metabolismo óseo y los factores de riesgo cardiovascular "

Investigador Principal o Investigador Colaborador: .....

Servicio de ..... del Hospital Universitario Dr. Peset

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por Dr/Dra....., investigador/a del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Autorizo a que las muestras obtenidas durante el proyecto de investigación sean utilizadas con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto el estudio de mi enfermedad y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia  Sí  No

Quiero que se me pida autorización previa para utilizar mis muestras biológicas para futuros proyectos de investigación  Sí  No

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Fecha:

Firma del Investigador:

Fecha

**ANEXO IV**

**CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

**CÓDIGO DEL PROTOCOLO: FIS-BAZ-2012-01**

***ACCIÓN DEL BAZEDOXIFENO SOBRE EL  
METABOLISMO ÓSEO Y LOS FACTORES DE  
RIESGO CARDIOVASCULAR***

**CÓDIGO DE CENTRO:**

**CÓDIGO DEL PACIENTE:**

CÓDIGO DEL PROTOCOLO FIS-BAZ-2012-01	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE		

## INSTRUCCIONES

### Modo de completar el cuaderno:

- Sólo las personas identificadas pueden anotar o corregir información en el CRD.
- Por favor, utilice bolígrafos de tinta negra.
- Registre toda la información solicitada de modo claro y legible, preferiblemente en letra de imprenta.
- Para corregir cualquier error, tache con una línea el ítem erróneo de forma que quede legible, y escriba al lado el dato correcto. No utilice fluidos correctores.
- Ponga sus iniciales y fecha en todos los cambios que realice.
- No deje espacios en blanco. Cuando la información solicitada no esté disponible, se desconozca, no sea aplicable o no esté realizada, anote ND, UNK, NA, respectivamente.
- Al escribir horas utilice siempre el formato de 24 horas (19:00 en lugar de 7 pm).
- Use el formato de la fecha indicado:

Fecha de nacimiento 

2	4
D	D

M	A	R
M	M	M

2	0	1	4
A	A	A	A

- Si un dato histórico o parte de éste es imposible de obtener, por favor, tache la casilla correspondiente.

Fecha de diagnóstico 

<del> </del>	<del> </del>
D	D

<del> </del>	<del> </del>	<del> </del>
M	M	M

1	9	9	7
A	A	A	A

- Si es imposible obtener alguna información, por favor, indique la razón por la cual dicha información no está disponible.
- Señale con una palomita o cruz las casillas cerradas. 

√
---

×
---
- Escriba en los campos abiertos.

<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO</b> FIS-BAZ-2012-01	<b>CÓDIGO DE CENTRO</b>			<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b>		

## VISITA DE SELECCIÓN

FECHA DE LA VISITA

Día                      Mes                      Año

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres con diagnóstico de menopausia, definido por al menos un año de amenorrea **SI NO**
2. Mujeres menores de 65 años **SI NO**
3. Mujeres con patrón hormonal de menopausia: FSH >30 mUI/mL y estradiol en rango postmenopáusico **SI NO**
4. Pacientes que hayan firmado la Hoja de consentimiento informado **SI NO**

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes **SI NO**
2. Presencia o antecedentes de episodios tromboembólicos venosos, tales como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de vena retiniana **SI NO**
3. Sangrado uterino inexplicado. No hay evidencia de proliferación endometrial con dicho fármaco, por lo que cualquier sangrado uterino durante el tratamiento es inesperado y debe de ser investigado en profundidad. **SI NO**
4. Pacientes con signos o síntomas de cáncer de endometrio, ya que la seguridad en este grupo de pacientes no se ha estudiado adecuadamente. **SI NO**
5. Mujeres con cáncer de mama. **SI NO**
6. Insuficiencia renal grave **SI NO**
7. Insuficiencia hepática grave, incluyendo colestasis hepática. **SI NO**
8. Hipertrigliceridemias (TG>300 mg/dl). **SI NO**
9. Mujeres bajo tratamientos con fármacos que puedan interferir en los resultados del estudio (estatinas u otros), debido a antecedentes de episodios clínicos de patología cardiovascular, o a riesgo cardiovascular. **SI NO**

<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO</b> FIS-BAZ-2012-01	<b>CÓDIGO DE CENTRO</b> [ ] [ ] [ ] [ ]	<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b> [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]
--	--	--

**DATOS DEMOGRÁFICOS**

<p style="text-align: center;">Fecha de Nacimiento</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; width: 15%;">[ ] [ ] Día</td> <td style="text-align: center; width: 15%;">[ ] [ ] Mes</td> <td style="text-align: center; width: 20%;">[ ] [ ] [ ] [ ] Año</td> </tr> </table>	[ ] [ ] Día	[ ] [ ] Mes	[ ] [ ] [ ] [ ] Año	<p style="text-align: center;">Sexo</p> <p>Hombre <input type="checkbox"/>      Mujer <input type="checkbox"/></p>
[ ] [ ] Día	[ ] [ ] Mes	[ ] [ ] [ ] [ ] Año		

**DATOS ANTROPOMÉTRICOS**

Peso [ ] [ ] [ ] Kg	Altura [ ] [ ] [ ] cm
Superficie corporal [ ] [ ] , [ ] m <sup>2</sup>	Raza _____

**SIGNOS VITALES**

Tensión arterial [ ] [ ] [ ] / [ ] [ ] [ ] mmHg	Frecuencia cardiaca [ ] [ ] [ ] lpm
Frecuencia respiratoria [ ] [ ] rpm	Temperatura [ ] [ ] , [ ] °C

<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO</b> FIS-BAZ-2012-01
--

<b>CÓDIGO DE CENTRO</b>
-------------------------

<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b>
---------------------------

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD**  
**RESULTADOS**

**DENSITOMETRÍA**

FECHA

RESULTADOS: COLUMNA      FÉMUR

**RM**

FECHA

RESULTADOS

<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO</b> FIS-BAZ-2012-01	<b>CÓDIGO DE CENTRO</b>	<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b>

**DATOS DE LABORATORIO**

**Fecha de Extracción**        

Día                      Mes                      Año

<b>BIOQUÍMICA</b>	
GLUCOSA	mg/dl normal si no
COLESTEROL TOTAL	mg/dl normal si no
HDL	mg/dl normal si no
LDL	mg/dl normal si no
VLDL	mg/dl normal si no
TRIGLICÉRIDOS	mg/dl normal si no
CALCIO	mg/dl normal si no
FÓSFORO	mg/dl normal si no

<b>METABOLISMO ÓSEO</b>	
25 OH vitamina D total	ng/dl normal si no
Bcrosslaps	pg/dl normal si no
PINP total	ng/ml normal si no
Parathormona intacta	pg/ml normal si no

<b>PROTEÍNAS ESPECÍFICAS</b>	
APO A1	mg/dl normal si no
APO B	mg/dl normal si no
PCR ULTRASENSIBLE	mg/l normal si no

<b>HORMONAS</b>	
Péptido C	ng/ml normal si no

<b>MARCADORES TUMORALES</b>	
IL 6	pg/ml normal si no

CÓDIGO DEL PROTOCOLO FIS-BAZ-2012-01	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE		

*En caso de contar con un laboratorio centralizado, todas las muestras se enviarán al mismo y llevarán, al menos los siguientes campos:*

**Código de la extracción    ESTUDIO BZX**  
**Nº de ID del Laboratorio    HOSPITAL DR. PESET**

**RESULTADOS:**

**Sangre** → Por favor, adjuntar el informe de los valores de laboratorio (laboratorio central). ¿Difiere algún valor respecto al intervalo normal en más del 10%?

No

Sí → ¿el parámetro está relacionado con la enfermedad en estudio?

No, en este caso **CONTINUAR.**

Sí, **EXCLUIR AL PACIENTE.**

CÓDIGO DEL PROTOCOLO FIS-BAZ-2012-01	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE		

\* El paciente ha cumplido todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

\* El paciente/ representante legal / progenitores del sujeto ha/n sido adecuadamente informados, han recibido una copia de la Hoja de Información al Paciente y se le han explicado los objetivos, métodos y riesgos potenciales de la investigación clínica y han dado su consentimiento por escrito para participar en el estudio **FIS-BAZ-2012-01**.

El paciente ha recibido la hoja de información en fecha

<b>D</b>	<b>D</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>

El paciente ha firmado el consentimiento informado por escrito el

<b>D</b>	<b>D</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>M</b>	<b>A</b>	<b>A</b>	<b>A</b>



CÓDIGO DEL PROTOCOLO  
FIS-BAZ-2012-01

CÓDIGO DE CENTRO

CÓDIGO DE PACIENTE

### DATOS DE LABORATORIO

Fecha de Extracción



Día



Mes





Año

<b>BIOQUÍMICA</b>	
GLUCOSA	mg/dl normal si no
COLESTEROL TOTAL	mg/dl normal si no
HDL	mg/dl normal si no
LDL	mg/dl normal si no
VLDL	mg/dl normal si no
TRIGLICÉRIDOS	mg/dl normal si no
CALCIO	mg/dl normal si no
FÓSFORO	mg/dl normal si no
<b>METABOLISMO ÓSEO</b>	
25 OH vitamina D total	ng/dl normal si no
Bcrosslaps	pg/dl normal si no
PINP total	ng/ml normal si no
Parathormona intacta	pg/ml normal si no
<b>PROTEÍNAS ESPECÍFICAS</b>	
APO A1	mg/dl normal si no
APO B	mg/dl normal si no
PCR ULTRASENSIBLE	mg/l normal si no
<b>HORMONAS</b>	
Péptido C	ng/ml normal si no
<b>MARCADORES TUMORALES</b>	
IL 6	pg/ml normal si no

<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO</b> FIS-BAZ-2012-01	<b>CÓDIGO DE CENTRO</b>	<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b>
--	-------------------------	---------------------------

### VISITA 2

FECHA DE LA VISITA   

Día                      Mes                      Año

**EXPLORACIÓN FÍSICA**

	Normal	Anormal	en su caso, indicar anomalías
Estado general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**SIGNOS VITALES**

Tensión arterial      /   mmHg    Frecuencia cardiaca      lpm

Frecuencia respiratoria     rpm                      Temperatura      ,  °C

### DATOS DE LABORATORIO

Fecha de Extracción   

Día                      Mes                      Año

<b>BIOQUÍMICA</b>	
GLUCOSA	mg/dl normal si no
COLESTEROL TOTAL	mg/dl normal si no
HDL	mg/dl normal si no
LDL	mg/dl normal si no
VLDL	mg/dl normal si no
TRIGLICÉRIDOS	mg/dl normal si no
CALCIO	mg/dl normal si no
FÓSFORO	mg/dl normal si no

CÓDIGO DEL PROTOCOLO  
FIS-BAZ-2012-01

CÓDIGO DE CENTRO

CÓDIGO DE PACIENTE

<b>METABOLISMO ÓSEO</b>	
25 OH vitamina D total	ng/dl normal si no
Bcrosslaps	pg/dl normal si no
PINP total	ng/ml normal si no
Parathormona intacta	pg/ml normal si no

<b>PROTEÍNAS ESPECÍFICAS</b>	
APO A1	mg/dl normal si no
APO B	mg/dl normal si no
PCR ULTRASENSIBLE	mg/l normal si no

<b>HORMONAS</b>	
Péptido C	ng/ml normal si no

<b>MARCADORES TUMORALES</b>	
IL 6	pg/ml normal si no

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ESPECÍFICAS DE LA ENFERMEDAD**  
**RESULTADOS**

**DENSITOMETRÍA**

FECHA

RESULTADOS: COLUMNA      FÉMUR

**RM**

FECHA

RESULTADOS

<b>CÓDIGO DEL PROTOCOLO</b> FIS-BAZ-2012-01		<b>CÓDIGO DE CENTRO</b>		<b>CÓDIGO DE PACIENTE</b>	
<b>MEDICACIÓN DEL ESTUDIO</b>					
¿Ha interrumpido el paciente el tratamiento? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No					
En caso afirmativo:					
<b>Fecha de interrupción</b>	<b>Fecha de reintroducción</b>	<b>Continúa</b>	<b>En caso afirmativo, marque de las siguientes causas la que más adecuada.</b>		
___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>			
___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>			
<input type="checkbox"/>	Ayer se saltó una toma o inyección.				
<input type="checkbox"/>	En los dos días anteriores a esta visita se ha saltado una o más tomas o inyecciones.				
<input type="checkbox"/>	En la última semana se ha saltado una o más tomas o inyecciones.				
<input type="checkbox"/>	En las últimas dos semanas se ha saltado una o más tomas o inyecciones.				
<input type="checkbox"/>	Ha estado varios días continuados sin medicación, especificar nº de días. <input type="text"/> <input type="text"/>				
<input type="checkbox"/>	El paciente se inyecta o toma la medicación completa pero no sigue el régimen establecido.				
<input type="checkbox"/>	El paciente se inyecta, toma la medicación y sigue la pauta de tratamiento.				
<input type="checkbox"/>	Otros, por favor especificar:				
<b>Motivo de la falta de cumplimiento:</b>					
<input type="checkbox"/>	Se le olvidó.		<input type="checkbox"/>	Estaba ocupado.	
<input type="checkbox"/>	Estaba dormido.		<input type="checkbox"/>	Demasiado enfermo.	
<input type="checkbox"/>	No estaba en su casa.		<input type="checkbox"/>	Efectos indeseables.	
<input type="checkbox"/>	Cambio de rutina.		<input type="checkbox"/>	Otros.	
<b>¿Continúa en el estudio?</b>					
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No → rellenar la hoja de finalización					

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO	CÓDIGO DE PACIENTE	CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN

**MEDICACIÓN CONCOMITANTE**

**Vía**

1 = Oral	4 = Intravenosa	7 = Inhalada
2 = Subcutánea	5 = Rectal	8 = Transdérmica
3 = Intramuscular	6 = Tópica	9 = Nasal

MEDIACIÓN	VÍA	DOSIS	UNIDAD	FRECUENCIA	INDICACIÓN	FECHA INICIO	FECHA FIN	CONTINUA
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>
_____	<input type="checkbox"/>	_____	_____	_____	_____	__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>

CÓDIGO DEL PROTOCOLO	CÓDIGO DE CENTRO	CÓDIGO DE PACIENTE	CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN

**ACONTECIMIENTOS ADVERSOS**

Nº	Descripción del Acontecimiento Adverso	Inicio	Fin	Marcar si continúa	Intensidad 1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo	Relación con el MI* 1 = No 2 = Si	Acción tomada con el MI* 1 = Ninguna 2 = Reducción de dosis 3 = Aumento de dosis 4 = Interrupción 5 = Desconocido	Tratamiento concomitante administrado 1 = Si 2 = No	Resolución 1=Recuperado 2=No recuperado 3=Recuperado con secuelas 4=Sin 5=Desconocido	AAG 1 = Si 2 = No
1		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
2		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
3		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
4		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
5		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						
6		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>						



<i>CÓDIGO DEL PROTOCOLO</i>	CÓDIGO DE CENTRO			CÓDIGO DE PACIENTE			CÓDIGO DE ALEATORIZACIÓN		

### COMENTARIOS FINALES

Fecha

Día            Mes            Año

Este apartado está destinado a que Usted anote los comentarios que considere oportunos.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Firma del Investigador

