

Comité de Expertos de la SEIOMM

(Ver Anexo 1)

Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón

Introducción

Cuando se elaboró la última versión de las “Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón”, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral¹ acordó que deberían revisarse al cabo de 5-6 años, redactando una nueva versión de las mismas. En un momento intermedio –hacia los 2-3 años- debería realizarse una actualización, para incluir aspectos que no pudieran esperar a la redacción de la nueva versión, especialmente teniendo en cuenta que ya cuando se escribió la segunda versión, se preveía la próxima incorporación al mercado de nuevos fármacos. El documento que sigue recoge dicha actualización. Debe insistirse en que no se trata de una revisión global de las Guías, sino sólo de aquellos aspectos –fundamentalmente de carácter terapéutico- considerados más urgentes.

Puesto que no se trata de una revisión completa de las Guías, sino sólo de su actualización, hemos considerado procedente tener únicamente en cuenta la información relevante desde el punto de vista práctico; en concreto, la relacionada con la eficacia de los fármacos para disminuir la incidencia de fracturas. No hemos valorado datos relacionados con variables subrogadas, como la densidad mineral ósea (DMO) o los marcadores del recambio. No obstante, sí hemos incluido estudios comparativos o de no inferioridad, habitualmente realizados con la DMO como variable de eficacia, puesto que en definitiva constituyen una forma indirecta de establecer la utilidad de un determinado fármaco –o de una determinada forma de administración del mismo–, sobre las fracturas.

Metodología

Se ha realizado una búsqueda sistemática de la bibliografía en PubMed con dos estrategias diferentes: a) búsqueda en el apartado de Terapéutica la sección de Clínica Queries, introduciendo el nombre de los diversos fármacos; b) búsqueda en el apartado de términos MeSH, introduciendo el nombre de los diversos fármacos más los términos “fracture” u “osteoporosis”. Los nombres de fármacos introducidos han sido los siguientes: etidronate, alendronate, risedronate, ibandronate, zoledronate, strontium ranelate, estrogens, hormone replacement therapy, raloxifene, tibolone, calcitonin, PTH, parathormone, PTH 1-34, teriparatide, PTH 1-84, fluoride. El periodo de búsqueda bibliográfica ha abarcado desde enero del 2006, momento en que terminó la búsqueda sistemática para la segunda versión de las Guías, hasta diciembre del 2008. Además de los trabajos encontrados en la búsqueda sistemática de dicho periodo, hemos considerado para esta actualización la información de que teníamos conocimiento personal a través del manejo habitual de la bibliografía relacionada con el tema y de los datos presentados en congresos; esta información se ha incluido aun cuando se haya recogido con posterioridad a la finalización de la búsqueda sistemática.

Para la valoración de la eficacia frente a fracturas hemos analizado únicamente trabajos con diseño de ensayo clínico o metanálisis, rechazando los estudios observacionales.

Se escribió un primer borrador por el coordinador de las Guías (JGM), que se distribuyó entre todos los miembros de la Comisión de expertos de la SEIOMM encargada de elaborar la segunda ver-

sión. Estos propusieron modificaciones al documento, de acuerdo con las cuales se redactó un segundo borrador, que de nuevo se envió a los miembros de la Comisión. Finalmente, sobre los comentarios a este segundo borrador se realizó la redacción definitiva, que fue aprobada por la Comisión. El documento se sometió a la consideración de las sociedades científicas interesadas en la osteoporosis.

Trabajos seleccionados

Osteoporosis posmenopáusica

Tras la valoración inicial de los trabajos proporcionados por la búsqueda bibliográfica comentada, hemos considerado de interés para la elaboración de la presente actualización los siguientes: dos estudios de no inferioridad sobre el risedronato administrado mensualmente^{2,3}, dos metanálisis sobre el ibandronato^{4,5}, dos ensayos clínicos sobre el zoledronato^{6,7}, un ensayo clínico sobre la tibolona⁸ otro ensayo clínico sobre la PTH 1-84⁹, y tres estudios¹⁰⁻¹² con ranelato de estroncio, prolongación del SOTT¹³ y del TROPOS¹⁴.

Con el afán de ofrecer una información más completa, hemos incluido también en este documento trabajos realizados con algunos fármacos que no están aún aprobados para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis, pero de los que existen datos sobre su eficacia en la reducción de la fractura osteoporótica (publicados o comunicados a congresos). Por esta razón, haremos referencia a dos ensayos clínicos, uno sobre un nuevo SERM (bazedoxifeno¹⁵) y otro sobre el denosumab¹⁶, así como un metanálisis sobre el flúor¹⁷.

1. Risedronato

Los dos estudios de no inferioridad publicados sobre el risedronato administrado mensualmente difieren exclusivamente en la forma de administración del fármaco: en uno se administran 75 mg en dos días consecutivos, y en el otro 150 mg en un único día.

1.1. Estudio de no inferioridad que compara el efecto de 75 mg. de risedronato administrados dos días consecutivos una vez al mes (150 mg mensuales) con el de 5 mg diarios².

Este ensayo se llevó a cabo en 1.229 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, siendo su objetivo principal la valoración de los cambios en la DMO de columna lumbar a los 12 meses. El límite del margen de no inferioridad se estableció en -1,5%. El grupo tratado con la pauta diaria aumentó su DMO en un 3,6%, y el tratado con la mensual en 3,4%. Los límites del intervalo de confianza de las diferencias al 95% fueron -0,189 y 0,618%, de manera que todos los puntos de dicho intervalo se encontraban dentro del margen de no inferioridad.

1.2. Estudio de no inferioridad que compara el efecto de 150 mg. de risedronato administrados un único día al mes con el de 5 mg diarios³.

Es un estudio prácticamente superponible al anterior, con la diferencia de la pauta mensual con que se administra el risedronato (150 mg. en un

solo día, en vez de en dos días consecutivos). El número de mujeres con osteoporosis posmenopáusica incluidas fue de 1.094. El límite del margen de no inferioridad también se estableció en -1,5%. El grupo tratado con la pauta diaria aumentó su DMO en columna lumbar en un 3,4%, y el tratado con la mensual en 3,5%. Los límites del intervalo de confianza de las diferencias al 95% fueron de -0,51 a 0,27%. Por tanto, también en este caso todos los puntos de dicho intervalo se encontraban dentro del margen de no inferioridad.

Ambos ensayos tienen un nivel de evidencia 1b, y a la vista de los mismos cabe considerar aceptable el régimen terapéutico mensual para el risedronato (grado de recomendación, A).

2. Ibandronato

Del ibandronato han aparecido dos metanálisis caracterizados por la utilización del concepto de "dosis del fármaco acumulada" por los pacientes de los ensayos incluidos en ellos al cabo de un año de tratamiento. Para los ensayos en que el fármaco se administra por vía intravenosa, se considera dosis acumulada la dosis total administrada al cabo de un año. Para los ensayos en que el fármaco se administra por vía oral, se considera dosis acumulada el 0,6% de la dosis total administrada durante el mismo tiempo. Los dos metanálisis se diferencian fundamentalmente en que el primero⁴ utiliza controles históricos y el segundo⁵ no. Por el contrario, tienen en común que en ambos casos el objetivo principal son las fracturas no vertebrales, y que dichas fracturas se recogen con frecuencia como efectos adversos.

2.1. Primer metanálisis

Las pacientes de este primer metanálisis⁴ podían pertenecer a cuatro grupos, dependiendo de la cantidad de fármaco acumulada al año: a) $\geq 10,8$ mg; b) 5,5-7,2 mg; c) 2,0-4,0 mg; d) 0 mg (grupo placebo). Las variables de desenlace fueron: a) las fracturas no vertebrales mayores (clavícula, húmero, muñeca, pelvis, cadera, pierna); b) todas las fracturas no vertebrales; c) todas las fracturas clínicas. Los resultados principales derivan de la comparación de los grupos primero ($\geq 10,8$ mg) y último (placebo). La reducción del riesgo del primer tipo de fracturas en el grupo con dosis total acumulada $\geq 10,8$ mg respecto al grupo placebo fue del 34,4% ($p = 0,032$), las del segundo tipo del 29,9% ($p = 0,041$) y las del tercero del 28,8% ($p = 0,010$). La limitación metodológica más importante de este metanálisis es que las pacientes asignadas a placebo pertenecen a estudios diferentes de las que acumularon una dosis $\geq 10,8$ mg, por lo que en definitiva se trata de un estudio con controles históricos. Por otra parte, las fracturas no vertebrales fueron recogidas como efectos adversos en la mitad de los estudios incluidos en el metanálisis. Siendo difícil establecer un grado de evidencia concreto para este trabajo, creemos que, en cualquier caso, por sí mismo, no permitiría un grado de recomendación superior a C.

2.2. Segundo metanálisis

La diferencia fundamental con el metanálisis

anterior⁴ es que en éste⁵ el punto de referencia no es el placebo, sino la dosis diaria de 2,5 mg. A fin de evitar el carácter histórico de los controles, los autores comparan parejas de enfermas pertenecientes a un mismo estudio. Se incluye un mayor número de ensayos. La principal variable de desenlace son las fracturas no vertebrales mayores. El análisis principal se hace comparando las pacientes con las cantidades de fármaco acumuladas más altas ($\geq 10,8$ mg) y las enfermas con las más bajas (5,5 mg). Se hace también otro entre las pacientes con las cantidades más altas y el conjunto de las enfermas con las más bajas y las intermedias. La dosis acumulada de 10,8 mg o más corresponde al conjunto de estudios con 2 ó 3 mg i.v. cada 2 ó 3 meses (respectivamente), y con 150 mg orales al mes. La incidencia de fracturas no vertebrales es significativamente menor en el grupo con dosis acumulada $\geq 10,8$ mg que en el de dosis acumulada de 5,5 mg, con una hazard ratio (HR) de 0,621 (0,396-0,974). El resultado es similar si la dosis alta se compara con el conjunto de las bajas y las medias. Aunque este es un trabajo mucho más consistente que el anterior, mantiene la limitación que supone la recogida de las fracturas como efectos adversos. De hecho, los propios autores del trabajo señalan que, aunque los resultados son consistentes con la idea de que el ibandronato es eficaz en la reducción de las fracturas no vertebrales, no proporciona el mismo nivel de evidencia que un ensayo clínico, por lo que su nivel de evidencia, en el mejor de los casos, no puede ser superior a 2a.

A la vista de este metanálisis, creemos que puede concluirse una recomendación B para el ibandronato en lo que se refiere a la disminución de fracturas no vertebrales.

3. Zoledronato

El zoledronato ya se mencionó en la segunda versión de las Guías, pero no se le consideró en la valoración final –ni por tanto se le incluyó en el algoritmo– por no haberse publicado aún los resultados de su estudio pivotal en mujeres con osteoporosis posmenopáusica (HORIZON-PFT)⁶. Aquí comentamos dicho trabajo, junto a otro que incluye hombres y mujeres, y que se ha realizado en pacientes con fractura de cadera (HORIZON-RFT)⁷. Este segundo, por tanto, no se refiere estrictamente a la osteoporosis posmenopáusica, sino a la osteoporosis senil.

3.1. Estudio pivotal

Se trata de un estudio⁶ realizado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, y su diseño es el de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Fue realizado en 7.765 mujeres con DMO $\leq -2,5$ ó $\leq -1,5$ más una fractura vertebral moderada o dos fracturas vertebrales leves. El 21% de las pacientes seguía tratamiento con otros fármacos antiosteoporóticos distintos de los bisfosfonatos o la PTH, como hormonas sexuales, raloxifeno o calcitonina. El estudio tuvo una duración de tres años, y las enfermas fueron asignadas a placebo ó a 5 mg de zoledronato i.v.

anuales. El objetivo primario fue doble: diferencias en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en las enfermas que no seguían otro tratamiento antiosteoporótico concomitante, y diferencias en la incidencia de fractura de cadera en la totalidad de las pacientes. Fueron objetivos secundarios el desarrollo de otros tipos de fracturas (fracturas no vertebrales, cualquier fractura clínica, las fracturas vertebrales clínicas), modificaciones en la DMO (columna lumbar, cuello femoral, cadera total) y cambios en los marcadores del recambio óseo (CTX, fosfatasa alcalina ósea y PINP), así como los datos de seguridad. El riesgo relativo (RR) de fracturas vertebrales morfométricas al cabo del tercer año fue de 0,30 (0,24-0,38). En el caso de las fracturas de cadera, la HR fue de 0,59 (0,42-0,83). Por lo que se refiere a las fracturas no vertebrales, la HR fue de 0,75 (0,64-0,87); en el conjunto de las fracturas clínicas fue de 0,67 (0,58-0,77), y en el de las fracturas clínicas vertebrales de 0,23 (0,14-0,387). Respecto a los efectos adversos, debe destacarse la descripción de una mayor incidencia de la denominada por los autores “fibrilación auricular grave” en el grupo tratado con zoledronato (2,5% vs.1%, $p < 0,001$). Junto a ello, y como es conocido para la administración de bisfosfonatos intravenosos, los pacientes asignados a zoledronato presentaron un cuadro “seudogripal” o “de reacción de fase aguda”, que afectó aproximadamente a un 30% de la población en la primera inyección, y a porcentajes muy inferiores en las subsiguientes (en torno a un 6% en la segunda y un 2% en la tercera).

3.2. Estudio de refractura

Este estudio⁷ se efectuó en pacientes de ambos sexos con fractura de cadera previa. De nuevo, tiene un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. En esta ocasión el estudio se llevó a cabo en 2.127 pacientes (relación mujeres:hombres = 75:25), seguidos una media de 1,9 años. Se previó mantener el estudio hasta alcanzar la fractura 211. Los enfermos fueron asignados a placebo ó a 5 mg de zoledronato i.v. anuales. La inclusión en el estudio tuvo lugar dentro de los 3 meses siguientes a la intervención quirúrgica. El objetivo primario fue la aparición de nuevas fracturas clínicas (excluyendo las faciales y de los dedos). Los objetivos secundarios fueron la aparición de nuevas fracturas clínicas vertebrales y no vertebrales, y la de fracturas de cadera, así como cambios en la DMO en la cadera contralateral, y datos de seguridad establecidos previamente (incluyendo entre ellos la mortalidad). La HR del conjunto de nuevas fracturas clínicas fue de 0,65 (0,50-0,84); la de las fracturas no vertebrales de 0,73 (0,55-0,98); la de fracturas clínicas vertebrales de 0,54 (0,32-0,92), y la de las fracturas de cadera de 0,70 (0,41-1,19). En este ensayo no se observó un aumento de fibrilación auricular en los enfermos tratados con zoledronato, pero en cambio se detectó un efecto beneficioso de particular interés: una reducción del 28% de la mortalidad global (por cualquier causa) en el grupo asignado a zoledronato ($p = 0,01$). Lógicamente, se observaron

también las manifestaciones seudogripales propias de los bisfosfonatos intravenosos, aunque en este caso la incidencia fue bastante inferior (algo menor de un 7% en la primera inyección, y un 0,5-1% en las subsiguientes).

Un análisis *post hoc* de este trabajo¹⁹ ha estudiado si el tiempo transcurrido desde el padecimiento de la fractura hasta la administración del fármaco puede influir en el efecto del fármaco. Los resultados sugieren que el fármaco es más eficaz si se administra pasadas dos semanas, tal vez porque, de hacerlo antes, el fármaco tiende a acumularse en el callo de fractura.

En ninguno de los dos ensayos se comunicaron de forma espontánea casos de osteonecrosis de mandíbula. Una búsqueda posterior dirigida explícitamente a la detección de esta complicación en el estudio pivotal, señaló la posibilidad de que hubiera un caso en cada rama.

Ambos ensayos tienen un nivel de evidencia 1b, lo que permite asignar al zoledronato un grado de recomendación A para la reducción de las fracturas osteoporóticas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

4. Tibolona

Sobre la tibolona⁸ se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 4.538 mujeres de 65 a 85 años, bien con DMO $\leq -2,5$ T en cadera o columna lumbar, ó bien con DMO $\leq -2,0$ T más fractura vertebral. Fueron asignadas a 1,5 mg de tibolona/día o placebo. El objetivo primario lo constituyó la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios la incidencia de fractura no vertebral, de cáncer de mama, de trombosis venosa o de enfermedad vascular. El estudio fue interrumpido a los 34 meses, por la aparición de efectos secundarios graves (ictus). Los resultados pueden resumirse de la siguiente manera: HR de fractura vertebral, 0,55 (0,41-0,74); HR de fractura no vertebral, 0,74 (0,58-0,93); HR de cáncer de mama invasivo, 0,32 (0,13-0,80); HR de cáncer de colon, 0,31 (0,10-0,96); HR de ictus, 2,19 (1,14-4,23). La conclusión de los autores es que la tibolona reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral, de cáncer de mama y posiblemente de cáncer de colon, pero aumenta el riesgo de ictus en mujeres de edad.

El nivel de evidencia del ensayo es 1b, y por ello debe desaconsejarse el uso de tibolona en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres de edad (> 65 años) y en mujeres con riesgo de ictus (grado de recomendación A).

5. PTH 1-84

Como comentamos para el zoledronato, la PTH 1-84 se mencionó ya en la segunda versión de las Guías, pero no se la consideró en la valoración final por no haberse publicado aun los resultados de su estudio pivotal⁹, ni por tanto estar aprobada su comercialización. A continuación comentamos dicho estudio con mayor detalle.

Consiste en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que ha inclui-

do 2.532 mujeres posmenopáusicas que cumplían alguno de los siguientes criterios: A/ edad de 45-54 años y, D) DMO ≤ -3 T en columna lumbar, cuello femoral o cadera total, sin fracturas vertebrales ó, II) DMO $\leq -2,5$ T y 1-4 fracturas vertebrales previas; B/ edad ≥ 55 años y, D) DMO $\leq -2,5$ T sin fracturas vertebrales, ó II) DMO $\leq -2,0$ T y 1-4 fracturas vertebrales previas. Aproximadamente, un 19% de las pacientes presentaba alguna fractura vertebral en el momento de la inclusión. Las pacientes fueron asignadas a 100 mg/d de PTH 1-84 administradas por vía subcutánea, o placebo, durante 18 meses. El objetivo principal del estudio fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios fueron la aparición de fracturas no vertebrales y los cambios en la DMO. El RR de nueva fractura vertebral fue de 0,42 (0,24-0,72) y el de fractura no vertebral de 0,97 (0,71-1,33). El porcentaje de mujeres incluidas en el análisis por intención de tratar fue del 67,2%.

El nivel de evidencia es de 1b, con un grado de recomendación A para la reducción de las fracturas vertebrales.

6. Ranelato de estroncio

Se han publicado dos resultados a 5 años¹⁰ del estudio TROPOS cuyos resultados a 3 años¹⁴ ya fueron comentados en la segunda versión de las Guías, y cuyo objetivo principal era el estudio del efecto del fármaco sobre las fracturas no vertebrales. Se trataba de un ensayo aleatorizado y doble-ciego realizado en 5.091 mujeres que habían sido asignadas a recibir 2g/d de ranelato de estroncio o placebo durante 5 años. A los 3 años el RR de fracturas no vertebrales se había reducido en un 16%. Un análisis *post hoc* efectuado en las mujeres de 74 ó más años con DMO en cuello femoral igual o inferior a -2,4 T (referencia: población NHANES III) mostró una reducción del 36%. Las fracturas vertebrales se redujeron en un 39%. El análisis a 5 años estaba planificado de antemano en el protocolo. El número de mujeres incluidas en el análisis por intención de tratar fue del 97% de las incluidas originalmente en el estudio, aunque el porcentaje de las mismas que lo finalizó fue del 53%. Las pérdidas se repartieron de forma similar en las dos ramas. El RR de fracturas no vertebrales fue de 0,85 (0,73-0,99) y para las fracturas vertebrales del 0,76 (0,65-0,88). El análisis *post hoc* para valorar el efecto sobre la fractura de cadera en mujeres de mayor riesgo mostró un RR de 0,57 (0,33-0,97). El perfil de seguridad de ranelato de estroncio fue similar al de los resultados a 3 años.

También se han publicado los resultados a 4 años¹² del estudio SOTI¹⁵, cuyo objetivo principal era el estudio del efecto del ranelato de estroncio sobre las fracturas vertebrales, también comentado en la versión previa de las Guías, en sus resultados a 3 años. Se trataba de un ensayo aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en 1.649 mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral. La rama asignadas a tratamiento recibió 2g/d de ranelato de estroncio.

A los 3 años el RR de fracturas vertebrales se había reducido en un 49%. En el trabajo que comentamos ahora se presentan los resultados en reducción de fracturas al cuarto año. El análisis por intención de tratar incluyó el 87,6% de las mujeres, con unas pérdidas al final del estudio del 30%. El RR de fracturas vertebrales fue del 0,67 (0,55-0,81). El RR de fracturas periféricas fue de 0,92 (0,72-1,19). El diseño original del estudio incluía un análisis adicional a 5 años, después de que la mitad de las mujeres de la rama en tratamiento pasaron a recibir placebo, y todas las de placebo a recibir tratamiento, pero este análisis al quinto año no estaba destinado a proporcionar datos sobre la eficacia en las fracturas sino sobre la evolución de la DMO.

Finalmente, se han presentado los datos de un estudio¹¹ que analizan los efectos de la prolongación de la ingesta de ranelato de estroncio durante 3 años –en régimen abierto– en las mujeres que habían recibido el fármaco durante 5 años en el SOTI o en el TROPOS^{10,12}. Los datos se refieren exclusivamente a las pacientes tratadas con ranelato de estroncio durante los ocho años, sin que exista grupo placebo (todas fueron tratadas al acabar los estudios referidos antes, de cuatro o de cinco años). Lo que se valora en el trabajo es la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales durante estos tres años de prolongación, comparándola con la incidencia de las mismas los tres primeros años de seguimiento (es decir, durante la realización del SOTI y el TROPOS). Los autores no encuentran diferencias significativas, y concluyen que ello sugiere que el ranelato de estroncio mantiene su eficacia frente a ambos tipos de fracturas durante 8 años. Los valores de la incidencia de dichas fracturas en ambos periodos fueron los siguientes: para las fracturas vertebrales, 13,7% los últimos 3 años y 11,5% los 3 primeros; para las fracturas no vertebrales, 12,0% los últimos 3 años y 9,6% los 3 primeros. El fármaco fue bien tolerado.

En conclusión, se han presentado datos que señalan que el ranelato de estroncio mantiene su eficacia frente a las fracturas vertebrales al menos durante 4 años, y sobre las no vertebrales al menos durante 5. Existen, además, datos que sugieren que lo hace durante más tiempo (8 años). Un análisis *post hoc* respecto a la fractura de cadera realizado al cabo de 5 años de tratamiento indica resultados similares a los observados a los 3 años. Los resultados de estos trabajos aunque aportan una valiosa información respecto a la duración del efecto del fármaco, no modifican las recomendaciones de estas Guías respecto al mismo, para el que se mantiene una recomendación A en relación a las fracturas vertebrales y no vertebrales, y B respecto a la fractura de cadera.

7. Bazedoxifeno

El bazedoxifeno ha sido estudiado en un ensayo clínico¹⁵ aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que ha incluido 6.847 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, asignadas a 20 ó 40 mg/d de bazedoxifeno, 60 mg/d de raloxifeno, o

placebo. El objetivo primario fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios, la aparición de fracturas no vertebrales, y los cambios en la DMO y en los marcadores de recambio óseo. En relación al grupo placebo, el RR de fractura vertebral para el grupo tratado con bazedoxifeno a la dosis de 20 mg/día fue de 0,58 (0,38-0,89); para el tratado con bazedoxifeno a la dosis de 40, de 0,63 (0,42-0,96); y para el tratado con raloxifeno, de 0,58 (0,35-0,89). Ninguno de los tres tratamientos disminuyó las fracturas no vertebrales en relación al placebo, pero en un análisis *post hoc*, el bazedoxifeno a la dosis de 20 mg/d mostró un RR en este tipo de fracturas del 0,50 (0,28-0,90) en mujeres con: I) DMO en cuello femoral $\leq 3T$, o II) con una o más fracturas vertebrales moderadas o graves, o III) con múltiples fracturas leves.

8. Denosumab

Como en el caso del zoledronato y de la PTH 1-84, el denosumab fue ya mencionado en la segunda versión de las guías, pero no se le consideró en la valoración final por no haberse publicado aún los resultados de su estudio pivotal ni estar aprobada su comercialización. Su eficacia ha sido valorada en el estudio FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months), cuyos resultados se han publicado recientemente¹⁶, aunque el fármaco sigue sin estar comercializado aún. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 7.868 mujeres de 60-90 años con valores de DMO inferiores -2,5 T en columna lumbar o cadera total. Por razones éticas se excluyeron las que presentaban valores de DMO por debajo de -4,5 T en dichas localizaciones, y las que habían padecido previamente una fractura vertebral grave o dos moderadas. Las pacientes fueron asignadas a 60 mg. de denosumab o a placebo subcutáneos cada 6 meses durante 3 años. El objetivo principal del estudio fue la aparición de nuevas fracturas vertebrales, y los objetivos secundarios incluyeron la aparición de fracturas no vertebrales o de cadera. Se estableció de antemano el estudio de los siguientes efectos adversos: infecciones, procesos neoplásicos, hipocalcemia, retraso en la curación de fracturas y osteonecrosis de mandíbula. El número de mujeres incluidas en el análisis de fracturas vertebrales fue de 7.393. El RR de nueva fractura vertebral radiográfica fue de 0,32 (0,26-0,41). La HR para la fractura no vertebral de 0,80 (0,67-0,95) y para la de cadera de 0,60 (0,37-0,97). La reducción de fracturas vertebrales sintomáticas fue similar al de las radiográficas. No se observó ninguna repercusión del denosumab en los efectos adversos señalados más arriba. Si se comunicó una incidencia mayor de eczema (3% vs. 1,7%), flatulencia (2,2% vs. 1,4%) y celulitis grave (0,3% vs. un paciente [$< 0,1\%$]).

El nivel de evidencia es de 1b, con un grado de recomendación A para la reducción de las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

9. Flúor

Sobre el flúor se han realizado numerosos ensayos clínicos, con resultados dispares. El año 2008 se ha publicado un metanálisis¹⁷ cuya conclusión es que el flúor es eficaz en la reducción de fracturas osteoporóticas cuando se administra a determinadas dosis. Incluyó 25 estudios, y el resultado global mostró ausencia de efecto del flúor tanto sobre las fracturas vertebrales como sobre las no vertebrales. Sin embargo, con dosis diarias ≤ 20 mg de flúor (152 mg de monofluorofosfato ó 44 mg de fluoruro sódico) se observó una reducción significativa tanto de las fracturas vertebrales (OR = 0,3; 0,1-0,9) como de las no vertebrales (OR = 0,5; 0,3-0,8).

En estas Guías no se establecen recomendaciones sobre el uso de los fármacos no aprobados aun para su aplicación en el tratamiento de la osteoporosis.

Osteoporosis del varón

No hemos identificado ningún trabajo que presente nuevos datos sobre eficacia en la disminución del riesgo de fractura en la osteoporosis masculina en relación a lo comentado en la segunda versión de las Guías de la SEIOMM. El trabajo de refractura del zoledronato⁷ incluía varones, pero los resultados correspondientes a los mismos no se comentan en la publicación de forma independiente.

Por analogía con el alendronato y el risedronato, y dado que no existen razones que hagan pensar que el efecto del zoledronato deba ser diferente en las mujeres que en los hombres, la SEIOMM incluye el zoledronato entre los fármacos recomendados en el tratamiento de la osteoporosis masculina. Razones similares determinaron que en la segunda versión de estas Guías se recomendara la utilización de la teriparatida en la osteoporosis del varón con elevado riesgo de fractura, recomendación que posteriormente ha sido refrendada por la EMEA.

Osteoporosis esteroidea

En relación a la osteoporosis por glucocorticoides, para la elaboración de la presente actualización hemos incluido dos trabajos, uno sobre la teriparatida y otro sobre el zoledronato.

1. Teriparatida

La eficacia de la teriparatida en la osteoporosis por glucocorticoides se ha estudiado en un ensayo aleatorizado, doble-ciego, con control activo, en que se ha comparado el efecto de 20 μ g de PTH 1-34/d. con 10 mg de alendronato diarios administrados durante 18 meses¹⁹. Incluyó 428 hombres y mujeres de 22 a 89 años con osteoporosis, que habían recibido glucocorticoides a una dosis equivalente o superior a 5 mg diarios de prednisona al menos durante 3 meses. El objetivo primario estuvo constituido por los cambios en la DMO de columna lumbar. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO de cadera total, en los marcadores, en la incidencia de fracturas y los datos de seguridad. El porcentaje de pacientes que experimentó una nueva fractura vertebral en el grupo asignado a PTH 1-34 fue del 0,6%, y el que lo hizo en el asignado a alendronato, del 6,1% ($p = 0,004$).

En las fracturas no vertebrales no hubo diferencias significativas.

Una prolongación a tres años, cuyos resultados fueron presentados en el Congreso de la ASBMR de 2008, confirmó la diferencia significativa en cuanto a fractura vertebrales (1,7% vs. 7,7%; $p=0,007^{20}$). Continuó sin haber diferencias significativas en las fracturas no vertebrales.

El nivel de evidencia del ensayo es 1b, y habla a favor de que la PTH 1-34 posee una mayor eficacia que el alendronato en la reducción de fracturas vertebrales en los pacientes tratados con glucocorticoides (recomendación A).

2. Zoledronato

La eficacia del zoledronato en la osteoporosis esteroidea se ha estudiado en un ensayo de no inferioridad²¹, de un año de duración, que compara los efectos del zoledronato, administrado a la dosis de 5 mg/año por vía intravenosa, con los del risedronato, administrado por vía oral a la dosis de 5 mg/día. La población de estudio la constituyeron 383 mujeres que estaban en tratamiento con 7,5 mg prednisona. La intervención se calificó de "tratamiento" cuando las mujeres llevaban más de tres meses recibiendo el corticoide, y de "prevención" cuando llevaban recibiendo un tiempo menor. El objetivo primario lo constituyeron los cambios de DMO en columna lumbar, y el límite del margen de no inferioridad se estableció en el -0,70% para el tratamiento, y en el -1,12% para la prevención. Fueron objetivos secundarios los cambios en la DMO apendicular y la incidencia de fracturas vertebrales. Todos los puntos del IC de las diferencias para el grupo de tratamiento (límites 0,67-2,05) y para el de prevención (límites 1,04-2,88) estuvieron dentro del margen de no inferioridad. De hecho, el zoledronato determinó aumentos de DMO significativamente superiores que el risedronato en columna lumbar, tanto en el tratamiento ($4,06 \pm 0,28\%$ vs. $2,71 \pm 0,28\%$; $p < 0,0001$) como en la prevención ($2,60 \pm 0,45\%$ vs. $0,64 \pm 0,46\%$; $p < 0,0001$). También fueron superiores en cuello femoral ($1,45 \pm 0,31\%$ vs. $0,39 \pm 0,30\%$; $1,30 \pm 0,45\%$ vs. $-0,03 \pm 0,46\%$; $p < 0,005$ en ambos casos). No se observaron diferencias en la incidencia de fracturas.

El ensayo tiene un nivel de evidencia 1b, y permite recomendar el uso de zoledronato en la osteoporosis por glucocorticoides con un nivel de recomendación A.

Calcio y vitamina D

Durante el tiempo transcurrido desde la redacción de la segunda versión de las Guías han aparecido diversos ensayos y metanálisis en relación con la utilidad de ambas sustancias en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, no consideramos necesario entrar en su consideración en esta actualización, ya que en ningún caso puede derivarse de la misma una modificación en las recomendaciones que al respecto se hacen en las Guías. En ellas se concluye que "Las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D" (recomendación A).

Al igual que en la mayoría de los ensayos considerados en la segunda versión, también en los incluidos en esta actualización se ha administrado calcio y vitamina D tanto a los enfermos asignados a las ramas de tratamiento como a los asignados a placebo, lo que constituye una de las razones para recomendar su uso en los pacientes tratados por osteoporosis.

Conclusión general

Desde que se redactó la actual versión de las Guías de la SEIOMM para la osteoporosis, han aparecido diversos trabajos con información sobre la eficacia de diferentes fármacos en la reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas.

Con independencia de que dichos trabajos aporten datos de interés sobre el uso de los distintos fármacos a que se refieren, la Comisión encargada de elaborar esta actualización de las Guías considera que el contenido de la información referida sólo aconseja introducir un cambio en el algoritmo propuesto en las Guías vigentes. Dicho cambio se refiere a la inclusión del zoledronato.

El zoledronato comparte con el alendronato y el risedronato –los fármacos propuestos como tratamiento estándar– su eficacia sobre los tres tipos de fractura: vertebral, no vertebral y de cadera. Su administración es también bastante cómoda –una vez al año–, lo que puede facilitar la adherencia. No obstante, tiene respecto a ellos algún inconveniente, como su utilización por vía intravenosa y un precio algo mayor. Estas razones nos hacen incluir al zoledronato en el algoritmo dentro del grupo de tratamientos estándar, aunque señalando la necesidad de valorar con el paciente que tipo de fármaco puede ser preferible para él. Probablemente, considerados todos los aspectos en conjunto, el zoledronato constituya la alternativa, dentro de los fármacos de elección, para pacientes que quieran evitar la vía oral, o que prefieran no estar pendientes de la toma del fármaco todas las semanas (p. ej., enfermos polimedicados). La Comisión es consciente, no obstante, de que la administración intravenosa puede suponer una limitación para la utilización de este fármaco en aquellos casos en que no se disponga con facilidad de los medios adecuados, como puede ocurrir en los Centros de Atención Primaria.

La PTH 1-84 no ha demostrado su eficacia en las fracturas no vertebrales, y en consecuencia la comisión encargada de la elaboración de esta actualización no encuentra razones para situarla junto a la teriparatida. Sus características terapéuticas la sitúan, por el contrario, junto a los fármacos que únicamente disminuyen las fracturas vertebrales.

Por lo demás, aunque algunos fármacos incluidos en el algoritmo vigente pueden haber visto reforzada su posición por los datos aportados más recientemente esta Comisión considera que el esquema básico de dicho algoritmo debe mantenerse en su forma actual, considerando fármacos de elección al alendronato y al risedronato, a los que se añade ahora el zoledronato para las ocasiones en que el paciente o el médico piensen que es preferi-

ble la administración vía intravenosa con intervalos anuales. En caso de que el médico estime que existe una respuesta terapéutica inadecuada, o en situaciones de riesgo de fractura elevado (equivalente a la presencia de dos fracturas vertebrales previas), considera recomendable comenzar utilizando teriparatida, que se debe seguir a los 24 meses de un antirresortivo (debe recordarse que en la versión previa se recomendaba que la duración del tratamiento fuera únicamente de 18 meses, habiendo sido modificado este aspecto por la EMEA). El algoritmo señala que cuando existan otras razones para no utilizar el tratamiento estándar (mala tolerancia, preferencia personal, etc.), pueden contemplarse como alternativa otros fármacos, fundamentalmente el estroncio y el ibandronato. Finalmente, en caso de que se trate de una paciente con riesgo de fractura de cadera bajo (densitometría de cadera por encima de rangos osteoporóticos), particularmente si existe un aumento del riesgo de cáncer de mama, puede recurrirse al raloxifeno.

La recomendación para la osteoporosis del varón se mantiene como en el documento anterior (alendronato y risedronato en primera elección, etidronato y calcitonina como alternativas, y teriparatida en caso de alto riesgo de fractura o de respuesta inadecuada), añadiendo ahora zoledronato como una consideración a tener en cuenta desde el principio cuando el paciente o el médico lo prefieran.

El esquema para la osteoporosis esteroidea es bastante similar: alendronato y risedronato en primera elección, zoledronato también en primera elección si se considera preferible por las circunstancias concretas que se den en el caso, y teriparatida si el riesgo de fractura es alto o la respuesta no se estima adecuada. Las indicaciones del zoledronato y la teriparatida no figuraban en el documento anterior.

Por último, queremos recordar que la aplicación de cualquier algoritmo debe realizarse con flexibilidad, teniendo en cuenta las preferencias del enfermo, las opiniones del médico y las posibilidades del sistema sanitario. Estos factores son especialmente importantes cuando es necesario tomar decisiones respecto a fármacos que se encuentran en un mismo nivel de elección.

Representantes de otras Sociedades Científicas Españolas que han valorado las Guías y formulado opiniones sobre ellas

Luis Aguilera García (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFYC]), Javier Ferrer Barriendos (Sociedad Española para el Estudio de la Menopausia [AEEM]), José Filgueira Rubio (Sociedad Española de Medicina Interna [SEMI]), Jordi Fiter Areste (Sociedad Española de Reumatología [SER]), Antonio Herrera Rodríguez (Sociedad Española de Traumatología y Cirugía Ortopédica [SECOT]), Aida Iglesias García (Sociedad Española de Medicina Rural y General [SEMERGEN]), Guillermo Martínez Díaz-Guerra (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN]) y Pilar Mesa Lampré (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología [SEGG]).

ANEXO 1**Comité de Expertos de la SEIOMM**

Jorge Cannata Andía, Antonio Cano Sánchez, Cristina Carbonell Abella, Manuel Díaz Curiel, Bernardino Díaz López, Adolfo Díez Pérez, Jordi Farrerons Minguela, Alberto García Vadillo, Carlos Gómez Alonso, Jesús González Macías, Nuria Guañabens Gay, Federico Hawkins Carranza, Esteban Jódar Gimeno, Javier del Pino Montes, Pedro Mezquita Raya, Ana Monegal Brancós, Manuel Muñoz Torres, Xavier Nogués Solán, José Manuel Olmos Martínez, Pilar Orozco López, Luis Pérez Edo, Ramón Pérez Cano, Lluís Pérez Edo, Pilar Peris Bernal, José Manuel Quesada Gómez, José Antonio Riancho Moral, Luis del Río Barquero, Daniel Roig Escofet, Manuel Sosa Henríquez y Antonio Torrijos Eslava.

Bibliografía

- González Macías J, Guañabens Gay N, Gómez Alonso C, del Río Barquero L, Muñoz Torres M, Delgado M et al (en representación del Comité de Expertos de la SEIOMM para la elaboración de las Guías). Guías de Práctica Clínica en la Osteoporosis Posmenopáusicas, Glucocorticoidea y del Varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. Rev Clin Esp 2008;supl.1:1-24.
- Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, Tlustochowicz W, Matzkin E, Eusebio R et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results Osteoporos Int 2008;19:1039-45.
- Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, Roux C, Benhamou CL et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis Bone 2008;42:36-42.
- Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. Curr Med Res Opin 2008;24:237-45.
- Cranney A, Wells GA, Yetisir E, Adami S, Cooper C, Delmas PD et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. Osteoporos Int 2009;20:291-7.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356:1809-22.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. Engl N J Med 2007;357:1799-1809.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P et al. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. N Eng J Med 2008;359:697-708.
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial (TOP). Ann Intern Med 2007;146:326-39.
- Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Díez-Pérez A, Rizzoli R, Brandi ML et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2008;58:1687-95.
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. Bone. 2009 Aug 11. [Epub ahead of print].
- Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009 Jan 20. [Epub ahead of print].
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004;350:459-68.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. J Clin Endocrinol Metab 2005 ;90:2816-22.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. J Bone Mineral Res 2008;23:1923-34.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris E, Eastell R, Reid IR et al, for the FREEDOM Trial. New Engl J Med 2009;361:756-65.
- Vestergaard P, Jorgensen NR, Schwarz P, Mosekilde L. Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk - a meta-analysis. Osteoporos Int 2008;19:257-68.
- Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. J Bone Miner Res 2009;24:1308-13.
- Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2007;357:2028-39.
- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, See K, Dalsky GP et al. Teriparatide versus alendronate for treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 36 month results. J Bone Mineral Res 2008;23 [Supl 1]:S49.
- Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:1253-63.

Normas de publicación

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, es el órgano científico oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Publicará artículos científicos sobre este campo en dos lenguas, español e inglés, con una periodicidad cuatrimestral, constituyendo el tercer número de cada año un número monográfico que recogerá las comunicaciones presentadas al congreso anual de la SEIOMM. Además se podrán publicar suplementos con carácter monográfico.

Normas generales

- Todos los trabajos se presentarán en formato A-4
- Fuente: Arial
- Tamaño: 12 ptos.
- 30 líneas por página (a espacio y medio).
- En su primera página deberá constar: Título del trabajo. Nombre y apellidos del autor o autores con dos apellidos y el centro de trabajo de cada uno. Datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax.

Tipos de artículos

1. Originales: Deben presentar trabajos de investigación sobre temas relacionados con el metabolismo mineral óseo en cualquiera de sus apartados: investigación básica, estudios epidemiológicos, clínicos... etc. En la primera página se mostrará el nombre de los autores con dos apellidos, el centro de trabajo de cada uno, la dirección y los datos de contacto del autor que mantendrá la correspondencia: domicilio completo con código postal, teléfono, correo electrónico y fax. Es aconsejable que el número de autores no supere los seis. A continuación debe presentarse un resumen, que debe ocupar un máximo de 1 folio y debe ir estructurado en los siguientes apartados: Fundamento, Material y Método, resultados y conclusiones. A continuación deben incluirse las palabras clave. El número de tablas y figuras debe de ser inferior a 6, conjuntamente. No es necesario que se presente el resumen en inglés. La revista cuenta con servicio de traducción. El número máximo de páginas no podrá exceder las 20, incluida la bibliografía, tablas y figuras. Es aconsejable que el número de citas bibliográficas no supere las 30.

2. Notas clínicas: Pueden presentarse artículos de investigación, con un contenido y extensión algo menor. El número máximo de autores es aconsejable que no pase de 5, con una extensión máxima de 15 páginas, incluidas las citas bibliográficas, que no deberían pasar de 15.

3. Discusión de casos clínicos: En este apartado se publicarán y discutirán aquellos casos clínicos que por su originalidad y curiosidad puedan tener interés para los lectores. El número máximo de

autores es de 4 y las citas bibliográficas no deberían pasar de 15. Con una extensión máxima de 15 páginas es aconsejable que estos casos se acompañen de una iconografía adecuada.

4. Editoriales: Serán encargadas por el Director de la Revista. Deben tener una extensión máxima de 3 páginas. El número de citas bibliográficas no debe exceder de 10 y podrá acompañarse de una tabla o una figura.

5. Revisiones: En este apartado se recogerán revisiones realizadas sobre un tema de actualidad sobre metabolismo mineral óseo. La extensión máxima del manuscrito no debe exceder las 20 páginas, incluyendo la bibliografía y el número máximo de autores no debe superar los 4. Es aconsejable consultar con la dirección de la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral antes de remitir el original.

6. Otros artículos especiales: Podrán publicarse como artículos especiales, fuera de los apartados anteriores, aquellos documentos que sean considerados de interés por la dirección de la revista.

Envío de artículos

Los manuscritos podrán ser remitidos por correo electrónico a la dirección revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com acompañando al artículo de una breve carta de presentación, en la que se resalten los aspectos que los autores consideren más importantes de cara a los revisores. Asimismo, si lo desean, podrán proponer al menos 3 posibles revisores externos, de quienes, además del nombre y apellidos, se debe incluir su correo electrónico y las razones por la que los autores consideran que pueden evaluar objetivamente el artículo. También podrán indicar aquellos revisores que no deseen que evalúen el manuscrito, debiendo justificar también este dato, si bien su manejo será absolutamente confidencial por parte del equipo directivo de la Revista.

Referencias bibliográficas

La bibliografía debe incluirse en el texto como números y referenciarse en el mismo orden en el que aparecen. Deben seguirse las normas Vancouver al respecto: El nombre de los seis primeros autores, seguido de et al (si superan este número), año; volumen: primera y última página.

Dibujos, Tablas, Fotografías

Las imágenes e ilustraciones se enviarán en formatos compatibles (preferiblemente JPEG o TIFF) y con la resolución adecuada (300 ppp). Se citarán en el texto por orden de aparición y con la denominación de Figura nº o Tabla nº.

Aceptación y publicación

La Revista seguirá el sistema de evaluación por pares, anónimos, y se compromete a tener evaluados e informados con una decisión los artículos que se remitan, en el plazo máximo de 45 días.