Denosumab y riesgo de fractura en subgrupos del estudio FREEDOM

Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2012;27:211-218.

MCCLUNG M, BOONEN S, TORRING O, ET AL.

Nivel de evidencia: I

Resumen. El estudio FREEDOM siguió 7.808 mujeres entre 60 y 90 años de edad, quienes fueron asignadas a recibir inyecciones subcutáneas de denosumab (60 MG) o placebo cada seis meses por tres años, con nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales confirmadas por radiología. En este artículo, se planeó un análisis prospectivo antes de abrir el estudio. Estos análisis evaluaron los efectos del denosumab sobre las nuevas fracturas entre los subgrupos. El denosumab disminuyó el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en tres años, comparado con el placebo, que también reduce las fracturas no vertebrales en un 20%. La reducción del riesgo fue estadísticamente significante en mujeres con una densidad mineral ósea (DMO) de base de cuello de fémur con T escore por debajo de 2.5, con un índice de masa corporal (IMC) debajo de 25 kg/m^2, y aquellas con fracturas vertebrales prevalentes.

Comentario. McLung y col. discuten algunos análisis de subgrupos del estudio FREEDOM, el estudio principal de fracturas de denosumab. Estudios previos randomizados han encontrado que la eficacia antirresortiva puede diferir por características particulares del paciente como por ejemplo edad, DMO e historia de fracturas. Análisis de subgrupos son comúnmente hechos después de análisis de los objetivos primarios de estudios controlados randomizados.

Las guías sugieren que los subgrupos sean definidos antes de que el estudio sea abierto, como fue hecho en el estudio FREEDOM. Los análisis de subgrupos a menudo tienen limitado poder para detectar diferencias entre los subgrupos si ha habido pocos eventos. Si se han visto diferencias entre los subgrupos, debería haber un término de interacción estadísticamente significativa.

En el estudio FREEDOM, hubo 68% de reducción en fracturas vertebrales en tres años, una reducción del 40% en fracturas de cadera, y 20% de reducción en fracturas no vertebrales. Cuando se examina la reducción del riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia de denosumab fue similar en todos los subgrupos analizados (edad, previa fractura vertebral y no vertebral, DMO de cuello femoral, y también raza, región y depuración de creatinina). Como se esperaba, las mujeres blancas mayores con baja DMO, fractura previa y uso previo de medición para la osteoporosis tenían una mayor tasa de fractura.

Sin embargo, cuando se examina la reducción de riesgo para fractura no vertebral, la eficacia de denosumab fue diferente entre los subgrupos.

El efecto de denosumab en fractura no vertebral difirió para DMO de cuello femoral, IMC y fractura prevalente vertebral de base.

La diferencia por subgrupos no fue estadísticamente significante para edad o fractura no vertebral previa.

El denosumab reduce significativamente la fractura no vertebral en mujeres con IMC debajo de 25, pero no en aquellas con IMC en o sobre 25. El denosumab reduce significativamente la fractura no vertebral en mujeres con DMO de cuello femoral igual o por debajo de -2.5 y en mujeres sin fractura verebral prevalente.

Uno se debe preguntar: ¿Es posible una diferencia biológica en esos grupos? ¿Fue el estudio lo suficientemente empoderado para comparar los subgrupos? El efecto de la DMO del cuello

femoral es consistente con hallazgos con otros antirresortivos. La razón por la interacción no está clara. Sabemos que en pacientes con IMC más baja los pacientes a menudo tienen más bajo DMO, pero ¿es esto suficiente para explicar la falta de respuesta en pacientes con IMC en o por encima de 25?

Los autores mencionan niveles de estradiol más bajo y posibles diferencias en adipocitoquininas. En los pacientes con fractura vertebral prevalente simplemente no es claro y puede ser debido a pequeño número de eventos.

Stuart L. Silverman, MD, FACP, FACR
Medical Director
Bone Center of Excellence
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, CA