

Resumen: Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk:A Meta-Regression of Published Trials

L Bouxsein, M., Eastell, R., Lui, L.-Y., Wu, L., E de Papp, A., Grauer, A., Martin, F., Cauley, J., & Blanck, D. (2019, enero 23). *Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk:A Meta-Regression of Published Trials*. the American Society for Bone and Mineral Research. <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbmr.3641>

Introducción

Este estudio tiene como objetivo recopilar datos de todos los ensayos aleatorios de medicamentos para la osteoporosis y de esta forma investigar posibles criterios de valoración sustitutos con el fin último de mejorar el desarrollo de medicamentos en la osteoporosis. Se realizó un metanálisis de datos publicados de ensayos controlados con placebo para determinar la asociación entre cambios en la DMO y reducciones en fracturas vertebrales, de cadera y no vertebrales.

Resultados

Se incluyeron treinta y ocho ensayos aleatorios controlados con placebo versus 19 terapias diferentes. Los fármacos que se incluyeron en los diferentes ensayos fueron de seis bifosfonatos diferentes (20 ensayos), cuatro SERM (5 ensayos), calcitonina, compuestos de estrógeno (2 ensayos), tibolona (1 ensayo), anticuerpo anti-ligando de rango (2 ensayos), PTH (1-84) (1 ensayo), dos análogos de PTH (4 ensayos), anticuerpo anti-esclerostina (1 ensayo) y un inhibidor de catepsina K (1 ensayo). El tamaño del ensayo varió de 246 a más de 16 000 participantes y la duración del ensayo varía entre 1 a 8 años de seguimiento. La mayoría de los ensayos inscribieron solo a mujeres posmenopáusicas, cinco ensayos inscribieron a mujeres y hombres, y un ensayo sólo inscribió a hombres.

Los resultados del metanálisis indicaron que las mayores mejoras en la DMO de la cadera, el cuello femoral y la columna lumbar se asociaron fuertemente con una mayor reducción de la fractura vertebral ($r^2 = 0,56$, $r^2 = 0,54$ y $r^2 = 0,63$, respectivamente, $p \leq 0,0002$ para todos; Tabla 4, Fig.1). Usaron aproximadamente la diferencia más baja y la diferencia más alta de mejoría de la DMO para evaluar la reducción estimada del riesgo de fractura(Tabla 1).

| | Vertebral fracture | Hip fracture | Nonvertebral fracture |
|---------------------------|--------------------|--------------|-----------------------|
| Δ Total hip BMD | | | |
| 2% | 28% | 16% | 10% |
| 4% | 51% | 29% | 16% |
| 6% | 66% | 40% | 21% |
| Δ Femoral neck BMD | | | |
| 2% | 28% | 15% | 11% |
| 4% | 55% | 32% | 19% |
| 6% | 72% | 46% | 27% |
| Δ Lumbar spine BMD | | | |
| 2% | 28% | 22% | 11% |
| 8% | 62% | 38% | 21% |
| 14% | 79% | 51% | 30% |

BMD = bone mineral density.

Tabla 1- Reducción estimada del riesgo de fractura asociada con la mejora de la DMO

Se evidenció que hubo una buena correlación entre el aumento de la DMO en la cadera y la reducción de fracturas vertebrales y fracturas de cadera. Lo mismo ocurrió con el aumento de DMO en la columna lumbar y la disminución de fracturas vertebrales y el aumento en la DMO del cuello femoral con disminución de fracturas en el mismo sitio. Sin embargo, esto no ocurrió en la asociación entre las mejoras en la DMO de la columna lumbar y la fractura de cadera, ya que la misma fue más débil y no alcanzó a ser estadísticamente significativa. En cuanto a las fracturas no vertebrales, mostraron que las mejoras en la DMO en los tres sitios esqueléticos se asociaron débilmente con la reducción de las fracturas no vertebrales.

Discusión

El objetivo general fue determinar hasta qué punto el cambio en la DMO basada en DXA podría funcionar como un sustituto de la reducción del riesgo de fracturas en futuros ensayos clínicos de osteoporosis.

Los mismos encontraron que el cambio en la DMO en todos los ensayos aleatorios publicados predice fuertemente la reducción de las fracturas vertebrales y de cadera. En particular, los cambios en la DMO en la cadera total o en el cuello femoral son igualmente predictivos de fracturas vertebrales y de cadera. Por el contrario, los cambios en la DMO de la columna lumbar fueron predictivos sólo del riesgo de fractura vertebral.

La asociación entre los cambios en la DMO y la fractura vertebral fue generalmente más fuerte que entre los cambios en la DMO y la fractura de cadera y no vertebral ya que en estas últimas, las caídas pueden ser un factor influyente.

Los cambios en la DMO no se asociaron con reducciones en las fracturas no vertebrales. Esto es porque los fármacos utilizados tienen un efecto débil en este sector y existe una heterogeneidad en las definiciones de fractura no vertebral pudiendo haber atenuado la relación.

Dos metanálisis anteriores han examinado la relación entre los cambios en la DMO y la reducción del riesgo de fracturas. En 2002, Cummings y sus colegas analizaron la relación de los cambios en la DMO de la columna con la reducción de la fractura vertebral y coinciden con los resultados obtenidos en este estudio. Hochberg et al.³, también en 2002, analizaron el cambio en la DMO de la cadera y la columna durante un año y su relación con la reducción de las fracturas no vertebrales. Los mismos, a diferencia de este estudio, encontraron una relación mucho más fuerte entre la mejora de la DMO y la reducción de fracturas no vertebrales e informaron una asociación significativa entre las mejoras en la DMO de la cadera al final del estudio y la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales. Los investigadores mencionan que los diferentes resultados pueden ser debido al mayor número de participantes incluidos en sus investigaciones.

Dentro de las limitaciones, debe tenerse en cuenta que se agruparon los datos de los ensayos con una duración de estudio que variaba de 1 a 8 años. Los mismos realizaron la suposición implícita de que las mejoras en la DMO en distintos períodos de tiempo tienen relaciones similares con el riesgo de fractura. Sin embargo, esta suposición puede no ser cierta, como en el caso de los bifosfonatos que aumentan fuertemente la DMO durante el primer año de tratamiento con disminuciones menores durante los siguientes 2 a 3 años y luego se estabilizan. Otro punto a tener en cuenta es que las

reducciones de fracturas generalmente no son evidentes hasta después de 18 o 24 meses de tratamiento, pudiendo haberse subestimado el efecto final de un tratamiento en un estudio con una duración menor. En este trabajo se menciona a la teriparatida, la misma tiene poco impacto en la DMO de la cadera durante los primeros 18 meses, pero aún reduce las fracturas no vertebrales. Una segunda limitación es que correlacionan el cambio de la DMO hasta el final del estudio con la reducción de las fracturas. Sin embargo, las fracturas que ocurren durante un estudio pueden influir en los cambios de la DMO debido a la inactividad, la adherencia o la pérdida de seguimiento y, por lo tanto, pueden causar sesgos. Una tercera limitación, es que las definiciones de fractura varían entre estudios, particularmente para fracturas no vertebrales y con respecto a la exclusión de fracturas traumáticas. Otra limitación es que no se incluyeron los tres sitios de DMO en todos los estudios. Por último, hay pocos estudios en hombres, así como también pocos estudios de agentes anabólicos y, los que están disponibles, son de duración limitada.

Dentro de las ventajas, este estudio incluyó 38 ensayos con hasta 111,000 sujetos inscritos, más del doble del número de ensayos y cuatro veces el número de sujetos de estudio en los metanálisis anteriores de cambio de DMO y reducción del riesgo de fracturas. Este es el primer estudio que muestra que mayores mejoras en la DMO se asocian con mayores reducciones en la fractura de cadera. Además se incluyeron terapias con diversos mecanismos de acción.

Para concluir, los autores mencionan que sus resultados confirman y amplían las observaciones previamente señaladas de que las mayores mejoras en la DMO basada en DXA se asocian con mayores reducciones en el riesgo de fracturas, sobre todo para las fracturas vertebrales y de cadera. Si bien estos resultados no se pueden aplicar directamente para predecir el beneficio del tratamiento en un paciente individual, proporcionan evidencia de que las mejoras en la DMO con las terapias para la osteoporosis pueden ser útiles como criterios de valoración sustitutos para la fractura en ensayos de nuevos agentes terapéuticos.