

Metaanálisis de la eficacia de denosumab frente al alendronato en osteoporosis de mujeres postmenopáusicas

Diana Romero-Siguencia¹; Mercı Capa-Capa²; Paula Blandin Lituma³;
David Bravo-Crespo⁴; Mónica Flores-García⁵; Eduardo Ochoa-Coronel⁶
(Recibido: octubre 02, Aceptado: noviembre 24, 2023)

<https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol7iss13.2023pp111-117p>

Resumen

La osteoporosis constituye a nivel mundial un problema de salud pública, incrementando la morbilidad y mortalidad de mujeres postmenopáusicas, es esencial comparar la eficacia de los agentes anti osteoporóticos. Se realizó un metaanálisis para evaluar la eficacia del denosumab frente al el alendronato en el tratamiento de pacientes postmenopáusicas con osteoporosis. Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, con incremento del porcentaje de la densidad mineral ósea (DMO) de cadera total que comparan denosumab y alendronato en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas. Un total de 3731 fueron clasificadas como mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, con incrementos en el porcentaje del DMO en cadera total (4 ensayos clínicos), 2587 pacientes recibieron denosumab y 1144 alendronato. Los resultados de identificaron un odds ratio de 1,49 (0,9 a 2,48) con un p valor del 0,11 superior a 0,05 lo que indica que no hay diferencias significativas en los estudios de los fármacos evaluados. Se concluye que no hay diferencia estadística significativa entre la eficacia del denosumab y alendronato en el tratamiento de osteoporosis en mujeres post menopáusicas. Sin embargo, se requiere un mayor número de ensayos para corroborar los resultados obtenidos.

Palabras Clave: efectividad; anticuerpo monoclonal; bisfosfonatos; osteoporosis.

Meta-analysis of the efficacy of denosumab versus alendronate in osteoporosis in postmenopausal women

Abstract

Osteoporosis is a worldwide public health problem, increasing morbidity and mortality in postmenopausal women, it is essential to compare the efficacy of anti- osteoporotic agents. A meta-analysis was performed to assess the efficacy of denosumab versus alendronate in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. Randomized controlled clinical trials with percentage increase in total hip bone mineral density (BMD) comparing denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis were included. A total of 3731 were classified as postmenopausal women with osteoporosis, with increases in the percentage of BMD in the total hip (4 clinical trials), 2587 patients received denosumab and 1144 alendronate. The results identified an odds ratio of 1.49 (0.9 to 2.48) with a p value of 0.11 greater than 0.05, indicating that there are no significant differences in the studies of the drugs evaluated. It is concluded that there is no statistically significant difference between the efficacy of denosumab and alendronate in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. However, a larger number of trials are required to corroborate the results obtained.

Keywords: effectiveness; monoclonal antibody; bisphosphonates; osteoporosis.

¹ Hospital General Macas, Ecuador. Email: diana.romero@salud.zona6.gob.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1737-1110>.

² Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, Ecuador. Email: merci123c@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0001-8172-6310>.

³ Universidad Católica de Cuenca, Ecuador. Email: pblandin@ucacue.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3459-1964>.

⁴ Universidad Católica de Cuenca, Ecuador. Email: dbravoc@ucacue.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5131-4120>.

⁵ Universidad Católica de Cuenca, Ecuador. Email: mfloresg@ucacue.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9593-1745>.

⁶ Universidad Católica de Cuenca, Ecuador. Email: eocho@ucacue.edu.ec. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8172-6310>.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis se presenta con el deterioro de la microarquitectura ósea, baja densidad mineral, aumento de la fragilidad y susceptibilidad al riesgo de fracturas (1). Según la OMS la prevalencia del 15% se ha observado en mujeres de raza blanca cuando se mide en columna, cadera o muñeca y del 30% cuando se mide en todas ellas, pero el porcentaje aumenta conforme también la edad de las mujeres, llegando a un 80% para aquellas pacientes de 80 años y más (2). Es más común en mujeres postmenopáusicas debido a que la deficiencia de estrógenos conduce al aumento del recambio óseo con pérdida neta de hueso (3).

El objetivo terapéutico del tratamiento es alterar el equilibrio de la remodelación ósea para aumentar la masa ósea, los agentes antirresortivo son la categoría terapéutica predominante (4). El denosumab al ser un anticuerpo monoclonal (IgG2), inhibe el ligando de receptor activador para el factor nuclear Kappa B (RANKL), impidiendo la activación de su receptor RANK, ubicado en la superficie de los osteoclastos y de esta manera se produce la resorción ósea mediada por osteoclastos, suprime los marcadores de recambio óseo (BTM) y aumenta la densidad mineral ósea, reduciendo el riesgo de fracturas (5,6). El alendronato, otro agente antirresortivo, actúa impidiendo la resorción ósea a nivel tisular, modificando su índice hacia la formación y aumentando la masa ósea a través de la disminución en la actividad osteoclástica y disminución en la formación y ciclo de vida de los osteoclastos (7). Los meta-análisis de Barrionuevo 2019 (8), Ding 2020 (9) y Zhang 2015 (10), establecen comparaciones entre varios tratamientos anti osteoporóticos evaluando, los 2 primeros la reducción del riesgo de fracturas. A lo largo de nuestra investigación, no se encontraron meta-análisis comparativos de la eficacia del denosumab frente a alendronato con incremento porcentual de la DMO de cadera en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas. El objetivo del presente meta-análisis es evaluar si el denosumab es más eficaz que el alendronato en el tratamiento de osteoporosis en pacientes postmenopáusicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios considerados para hacer la revisión de los estudios. Se realizó la revisión de la literatura médica para identificar los ensayos clínicos que evalúen la eficacia del denosumab frente al alendronato con incremento del porcentaje de la DMO de cadera total en osteoporosis de mujeres postmenopáusicas, seleccionando ensayos clínicos controlados aleatorizados que se centran en el incremento del porcentaje de la densidad mineral ósea de cadera total y estableciendo criterios de inclusión y exclusión.

Estrategia de búsqueda. Se realizó la búsqueda en bases de datos: Medline, Pub Med, Cochrane Library, Science Direct hasta mayo del 2021, utilizando palabras clave o términos MESH: “denosumab”, “prolia”, “menopausia”, “osteoporosis” y operadores booleanos: “and” y “or”.

Análisis de datos. Para evaluar la eficacia del denosumab frente a alendronato los datos recopilados fueron analizados y procesados a través del paquete informático de análisis estadístico y representación gráfica Simfit, aplicando la siguiente ruta, que dependerá de los resultados obtenidos:

Variable dicotómica, test de heterogeneidad, en caso de estudios homogéneos se aplica el test de efectos fijos, en caso de estudios heterogéneos se aplica el test de efectos aleatorios, se desarrolla el metaanálisis y se realiza el forest-plot.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se aplicaron las palabras clave o términos “mesh” y operadores booleanos, en la búsqueda avanzada de PubMed, combinándose de acuerdo a la descripción de la Tabla 1, estableciéndose un nicho de investigación de 27 ensayos clínicos, de los cuales se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: ensayos controlados aleatorizados, ensayos realizados en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, ensayos en los que se administró denosumab y alendronato, donde se evalúa el incremento del porcentaje de la DMO de cadera total, se incluyeron también 2 ensayos clínicos obtenidos en la base de datos Cochrane Library.

Tabla 1. Combinación de palabras claves y operadores booleanos para obtener el nicho de investigación

Búsqueda: (Denosumab)	3454 resultados
Búsqueda: (Denosumab) OR (Prolia)	3456 resultados
Búsqueda: (Denosumab) OR (Prolia). +Filtro: Ensayo Clínico	246 resultados
Búsqueda: (Denosumab) OR (Prolia) AND (Menopausia)	199 resultados
Búsqueda: (Denosumab) OR (Prolia) AND (Menopausia) + Filtro: Ensayo Clínico	33 resultados
Búsqueda: (Denosumab) OR (Prolia) AND (Menopausia) AND ((Osteoporosis) + Filtro: Ensayo Clínico	27 resultados (nicho de investigación)
Búsqueda: (Denosumab) OR (Prolia) AND (Menopausia) + Filtro: Meta-análisis	0 resultados

Los criterios de exclusión aplicados fueron los siguientes: se excluyeron ensayos clínicos, en los que se evalúe la eficacia del denosumab frente a placebo, ensayos con patologías concomitantes como cáncer, ensayos que incluyen tratamientos farmacológicos adicionales como, teriparatida, romozosumab, eldecalcitol y vitamina D, tratamiento con otro bifosfonato diferente al alendronato y ensayos que evalúan el incremento de la DMO porcentual en otra área como la columna lumbar.

El nicho de investigación delimitado para el metaanálisis fue de 4 ensayos clínicos, tras aplicar los criterios de inclusión y los criterios de exclusión que se recogen en el flujograma de la Figura 1.

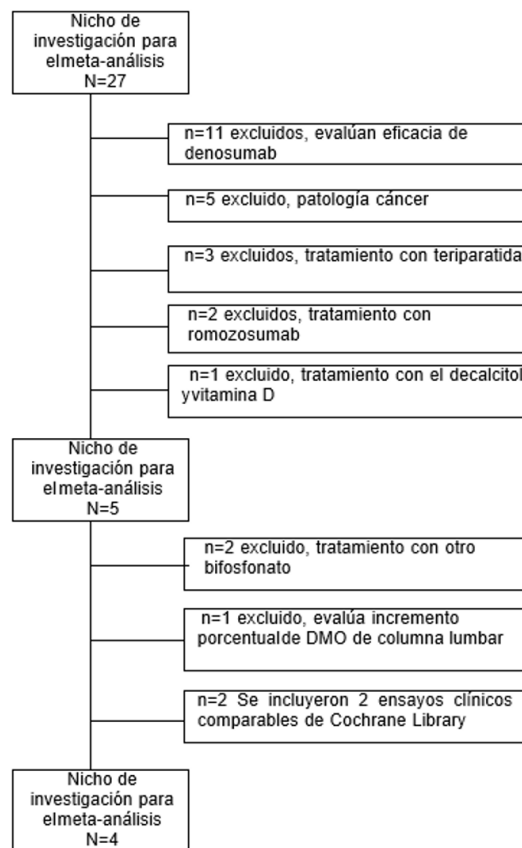


Figura 1. Flujograma de los criterios de exclusión

La calidad de los ensayos se evaluó a través del test de Jadad, los estudios incluidos revelaron puntuaciones superiores a 3, tienen una puntuación promedio de 4 lo que les clasifica como de alta calidad por tratarse de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), con cegamiento, descripción del método de aleatorización y enmascaramiento como se describe en la tabla Miller 2019⁴, Kendler 2009¹¹, Brown 2008¹², McClung 2006¹³. Tabla 2.

Tabla 2. Escala de Jadad

Estudio	Aleatorizado	Descripción del método de aleatorización	Doble Ciego	Descripción del método de enmascaramiento	Informes de seguimiento	Total
Miller, 2019	1	1	1	0	0	3
Kendler, 2009	1	1	1	1	1	5
Brown, 2008	1	1	1	1	1	5
McClung, 2006	1	1	1	1	0	4

Eficacia

En los 4 ensayos seleccionados participaron 3731

mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, 2587 recibieron inyección subcutánea de 60mg

de denosumab cada 6 meses y 1144, 70 mg de alendronato por vía oral cada semana, los datos seleccionados a comparar y evaluar fueron el número de pacientes con incremento en el porcentaje de la DMO de cadera total, al recibir los fármacos mencionados anteriormente, estos datos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos comparativos para evaluar la efectividad de denosumab frente a alendronato

Estudio	N° Estudio	Denosumab		Alendronato	
		n1	N1	n2	N2
Miller, 2019	1	27	1426	3	251
Kendler, 2009	2	8	253	5	251
Brown, 2008	3	21	594	15	595
McClung, 2006	4	11	314	1	47

n1= Número de individuos que reciben denosumab e incrementan el % de DMO de cadera total.

N1= Número total de individuos que reciben denosumab

n2= Número de individuos que reciben alendronato e incrementan el % de DMO de cadera total.

N2= Número total de individuos que reciben alendronato

Meta-análisis eficacia Test de Heterogeneidad

Se aplicó el test de heterogeneidad para variables dicotómicas, en los 4 estudios obtenidos, el

resultado se presenta en odds ratio (OR), el valor estadístico Q es 0,062 su valor p 0,99, los estudios comparados son homogéneos, se aplicó el test de efectos fijos, se obtuvo un valor de cero para tau cuadrado y para el test I cuadrado. Figura 2.

```

Simfit table: current configuration option = 30 rows
Edit
|
| HETEROGENEITY TESTS
|
Number of studies: 4
Outcome: Odds ratio (OR)
Weight: Inverse variance
Q-Value: 6.2025E-02
P-Value for Q: 9.9597E-01
Tau square: 0.0000E+00
95% Tau square lower limit: 0.0000E+00
95% Tau square upper limit: 0.0000E+00
I square value: 0.0000E+00
95% I square Lower Limit: 0.0000E+00
95% I square Upper Limit: 0.0000E+00
    
```

Figura 2. Test de Heterogeneidad

Valores Intermedios

Se obtuvieron: las odds ratio de cada estudio, el logaritmo neperiano de las odds ratios, el límite de confianza al 95%, definido por un límite superior “lower” e inferior “upper”, las varianzas, el peso que es el inverso de la varianza total. Figura 3.

Study	OR	ln(OR)	Variance	Std-Error	L-Limit	U-Limit	Weight
4	9						
1.0000000E+00	1.5954253E+00	4.6714035E-01	3.7511742E-01	6.1246831E-01	-7.3329755E-01	1.6675783E+00	2.6658319E+00
2.0000000E+00	1.6065306E+00	4.7407695E-01	3.3314667E-01	5.7718859E-01	-6.5721271E-01	1.6053666E+00	3.0016809E+00
3.0000000E+00	1.4171030E+00	3.4861462E-01	1.1775505E-01	3.4315456E-01	-3.2396833E-01	1.0211976E+00	8.4922046E+00
4.0000000E+00	1.6699670E+00	5.1280386E-01	1.1159486E+00	1.0563847E+00	-1.5577101E+00	2.5833178E+00	8.9609866E-01

Rows 1 to 4, Columns 1 to 9
ccyymdd=20210527, hhmms=033623

	Std-Error	L-Limit	U-Limit	Weight	Weight(%)
01	6.1246831E-01	-7.3329755E-01	1.6675783E+00	2.6658319E+00	1.7706326E+01
01	5.7718859E-01	-6.5721271E-01	1.6053666E+00	3.0016809E+00	1.9937019E+01
01	3.4315456E-01	-3.2396833E-01	1.0211976E+00	8.4922046E+00	5.6404811E+01
00	1.0563847E+00	-1.5577101E+00	2.5833178E+00	8.9609866E-01	5.9518438E+00

Figura 3. Valores Intermedios

Resultados del metaanálisis

El resultado se expresa como odds ratio (variable es dicotómica), el peso es el inverso de la varianza, el valor final del meta-análisis es 1,49, límite de confianza del 95%, inferior de 0,90 y superior de 2,48. El test de z tiene un p valor de 2 colas de 0,11. Figura 4.

```

META-ANALYSIS RESULTS
Number of studies: 4
Number of participants: 3731
Method: Fixed Effect
Outcome: Odds ratio (OR)
Weight: Inverse variance
Combined outcome: 1.4984E+00
95% CI Lower Limit: 9.0416E-01
95% CI Upper Limit: 2.4831E+00
Z-Value: 1.5691E+00
P-Value (2 tails): 1.1663E-01
    
```

Figura 4. Resultados del Metaanálisis

Forest plot

Al realizar el gráfico Forestplot el valor combinado 1,49 con un límite de confianza del 95%, asume la línea de no diferencia, el p valor de 0,11 es superior a 0,05 indica que estadísticamente no hay diferencia significativa entre el alendronato y denosumab. Figura 5

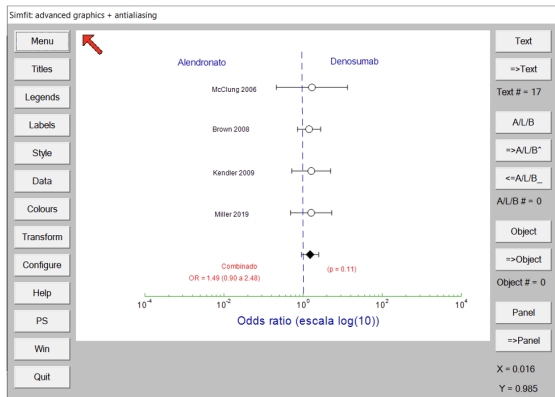


Figura 5. Gráfica Forest plot del metaanálisis denosumab frente a alendronato

En este metaanálisis de 4 estudios de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), doble ciego, que cuentan con la descripción del método de aleatorización y enmascaramiento (3), se incluyeron 3731 mujeres postmenopausicas con osteoporosis que recibieron tratamiento con denosumab y alendronato durante 12 meses, determinándose incrementos en la densidad mineral ósea (DMO) de cadera expresada en porcentaje en los resultados de los ensayos clínicos de Miller 2019⁴, Kendler 2009¹¹, Brown 2008¹², McClung¹³.

En el estudio de Miller 2019⁴, 1426 mujeres recibieron tratamiento con denosumab y 251 con alendronato se presenta, presentándose un incremento del 1,9% en la DMO de cadera en 27 mujeres que recibieron denosumab y del 1,05% que corresponde a 3 mujeres en el caso del alendronato.

En el estudio de Kendler 2009¹¹, 253 mujeres recibieron tratamiento con denosumab y 251 con alendronato durante 12 meses, presentándose un incremento del 1,9% en la DMO de cadera que corresponde a un número 8 mujeres en el caso del denosumab y del 1,05% que corresponde a 5 mujeres en el caso del alendronato.

En el estudio de Brown 2008¹², 594 mujeres

recibieron tratamiento con denosumab y 595 alendronato durante 12 meses, presentándose un incremento del 3,05 % en la DMO de cadera que corresponde a un número 21 mujeres en el caso del denosumab y de 2,06% que corresponde a 15 mujeres en el caso del alendronato. En el estudio de McClung2006¹³, 314 mujeres recibieron tratamiento con denosumab y 47 alendronato durante 12 meses, presentándose un incremento del 3,6 % en la DMO de cadera que corresponde a un número 11 mujeres en el caso del denosumab y de 2,1% que corresponde a 1 mujer en el caso del alendronato. Al aplicar el test de heterogeneidad en los 4 estudios obtenidos, el resultado se presenta en odds ratio (OR), al tratarse de una variable dicotómica, el peso es el inverso de la varianza, el valor estadístico Q “Q-Value” 0,062 se acompaña de su valor p “P-Value for Q” 0,99 que es superior a 0,05, lo que indica que los estudios combinados son homogéneos y se caracterizan por ser parte de una misma población con pequeñas variaciones, estos estudios no tienen variabilidad inter estudio, representada por tau cuadrado “Tau square” con un valor de 0 en el test, el valor de I square value es 0 menor al 25% también expresa homogeneidad entre los estudios comparados.

Tanto los pacientes que fueron sometidos al tratamiento con denosumab versus alendronato según los resultados de los 4 estudios presentaron un aumento en el porcentaje de la DMO de cadera lo que les cualifica a los dos medicamentos como alternativas farmacológicas para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. El test de heterogeneidad permite determinar si los estudios a combinar son homogéneos o heterogéneos, se considera una alpha de 0,05 que corresponden a los límites de confianza del 95%.

En el análisis de los valores intermedios, se obtuvieron: las odds ratios de cada estudio, el logaritmo neperiano de las odds ratios, el límite de confianza al 95%, definido por un límite superior “lower” e inferior “upper”, las varianzas, el peso que es el inverso de la varianza total.

Los valores intermedios son los pesos estadísticos con los cuales cada estudio entra

al meta-análisis en valores combinados, de acuerdo a los resultados, el ensayo número 4 de McClung 2006 con mayor varianza 1,11 de los estudios analizados es el estudio con menor peso estadístico en porcentaje 0,89%, mientras que el estudio 3 Brown 2008 le corresponde el mayor peso estadístico en porcentaje 50,4% y por lo tanto una menor varianza -0,11.

En el resultado del metaanálisis han participado 4 estudios con un total de 3731 pacientes, se aplicó el método de efectos fijos, el resultado se expresa como odds ratio ya que la variable es dicotómica, el peso utilizado es el inverso de la varianza, el valor final del meta-análisis es el valor combinado 1,49, con un límite de confianza del 95% inferior de 0,90 y un límite de confianza superior de 2,48. El test de z tiene un p valor de 2 colas de 0,11 valor superior a 0,05 por lo tanto no hay diferencia significativa.

En el gráfico del metaanálisis Forest plot, la odds ratio asume un valor de 1, en la línea de no diferencia (línea central) se observa homogeneidad y los estudios en la gráfica están a favor del denosumab, sin embargo, el valor combinado 1,49 con un límite de confianza del 95%, asume la línea de no diferencia, no es significativo, el p valor de 0,11 es superior a 0,05 indica que estadísticamente no hay diferencia significativa entre el Alendronato y denosumab. El valor *or* cruza el 1, esto se comprueba con el test de z con su p valor, el rombo negro es el resultado final, la combinación de todos los odds ratio con sus respectivos límites de confianza.

CONCLUSIONES

En este meta-análisis se comparó la eficacia del denosumab frente al alendronato en base a 4 ensayos clínicos que evaluaron el incremento del porcentaje de la DMO de cadera total, no fue posible hacer un análisis con un mayor número de estudios, debido a limitantes como los diferentes parámetros con los que se expresaban los resultados de los estudios. Se concluye que no hay diferencia estadística significativa entre la eficacia del denosumab y alendronato en el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Sin embargo, se precisa de un mayor número de ensayos para corroborar los

resultados obtenidos y considéralos de gran utilidad clínica y el resultado final puede estar ligeramente influenciado por la variación en el número de pacientes que recibieron cada fármaco.

REFERENCIAS

1. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs and Aging*. 2018;35(2):163-173. doi:10.1007/s40266-018-0525-7
2. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the ageing skeleton. *Subcell Biochem*. 2019;91:453-476. doi:10.1007/978-981-13-3681-2_16
3. Munoz M, Varsavsky M, Aviles M. Osteoporosis: Definición. *Epidemiologia. Rev Osteoporos y Metab Miner*. 2010;2(Supl 3):7-9.
4. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2020;31(1):181-191. doi:10.1007/s00198-019-05233-x
5. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Efstathiadou ZA, et al. Denosumab in treatment-naïve and pre-treated with zoledronic acid postmenopausal women with low bone mass: Effect on bone mineral density and bone turnover markers. *Metabolism*. 2015;64(10):1291-1297. doi:10.1016/j.metabol.2015.06.018
6. Tsourdi E, Makras P, Racher TD, et al. Denosumab effects on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass with or without previous treatment. *Bone*. 2019;120:44-49. doi:10.1016/j.bone.2018.10.001
7. Carretero M. Alendronato sódico. *Offarm*. 2002;21(11):138-140.
8. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: A network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(5):1623-1630. doi:10.1210/

- jc.2019-00192
9. Ding LL, Wen F, Wang H, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int.* 2020;31(5):961-971. doi:10.1007/s00198-019-05183-4
 10. Zhang L, Pang Y, Shi Y, et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause.* 2015;22(9):1021-1025. doi:10.1097/GME.0000000000000466
 11. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25(1):72-81. doi:10.1359/jbmr.090716
 12. Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: A randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24(1):153-161. doi:10.1359/jbmr.0809010
 13. Mcclung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. con baja densidad mineral ósea. Published online 2013:821-831.