

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio FREEDOM: Denosumab para la prevención de fracturas en mujeres posmenopaúsicas con osteoporosis (1).

Abreviaturas: AAR: aumento absoluto del riesgo; ACV: accidente cerebrovascular; CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; CRO: Organización de Investigación por Contrato; CT: cadera total; CTX: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I; CVRS (HRQoL): Calidad de Vida Relacionada con Salud. DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea; DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry): densitometría ósea por absorciometría de rayos X de doble emisión; ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay): ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; EMA: Agencia Europea del Medicamento; EPAR: Informe Público Europeo de Evaluación; IC: intervalo de confianza; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; OMS: Organización Mundial de la Salud; PINP: propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1; RANK: receptor activador del factor nuclear κ B; RANKL: ligando del RANK; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo. T-score: número de desviaciones estándar respecto a la media de la población sana del mismo sexo y etnia en el pico máximo de DMO (30 años); Z-score: similar al T-score pero respecto a la misma edad.

NOTA: Valiéndonos de la calculadora disponible en evalmed.es (pestaña HERRAMIENTAS), nosotros hemos calculado y ofrecido las RAR y los NNT con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%): a) a partir de los HR cuando los aportan los investigadores; y b) por incidencias acumuladas cuando no los aportan.

En este documento utilizamos el termino “osteoporosis” (primaria o involutiva) para referiros al incremento de fragilidad ósea y de susceptibilidad a la fractura, y el término “osteoporosis densitométrica” a la clasificación en función del resultado de la DMO de la OMS que contempla sólo una $DMO \leq -2,5$ DE en el T-score, y del mismo modo “osteopenia densitométrica” a DMO entre -1 y -2,5 DE en el T-score. “Osteoporosis secundaria” es la derivada del uso de medicamentos (glucocorticoides sistémicos, heparina, anticonvulsivantes, etc.) y otras condiciones o enfermedades (hipogonadismo, hiperparatiroidismo, artritis reumatoide, síndrome de mal absorción, enfermedad celiaca, etc.).

I. INTRODUCCIÓN.

El objetivo último de este tipo de fármacos es la disminución de las fracturas por fragilidad ósea, y muy específicamente las graves, y no el aumento de la densidad mineral ósea, pues podría conseguirse lo segundo sin afectar a lo primero, o viceversa.

Respecto a las fracturas de cadera, Marshall y col realizaron un metaanálisis en 1996 (2), entre cuyos resultados mostraron que, para un riesgo basal del 3% de fractura de cadera en 10 años (equivalente al de una mujer de 70 años en la Comunidad de Madrid [3]), una DMO con -1 DE de la media ajustada por edad tiene un Valor Predictivo Positivo del 9% (lo que implica un 91% de falsos positivos). De modo similar, para un riesgo basal del 15% de fractura de cadera en 10 años (equivalente a una mujer de 80 años en la Comunidad de Madrid), el Valor Predictivo Positivo es del 36% (ó 64% de falsos positivos).

A diferencia de la fractura de cadera, la epidemiología de la fractura vertebral es difícil de estudiar ya que de un cuarto a un tercio de las fracturas vertebrales pasan inadvertidas desde el punto de vista clínico en los estudios epidemiológicos y en el seguimiento de los pacientes durante los ensayos clínicos (4). A estas fracturas vertebrales se les denomina “morfométricas”, porque no han representado un evento clínico inicialmente, siendo un hallazgo en una radiografía, y no afectan a la calidad de vida (5, 6). Desde el punto de vista cualitativo, la consideración de una vértebra como “fracturada” presenta importante variabilidad por la discrepancia entre los distintos observadores y dependiendo del método utilizado. Se han desarrollado métodos semicuantitativos para el diagnóstico radiológico de las mismas. El más utilizado es el Genant que gradúa la fractura en función de la pérdida de altura (anterior o media) del cuerpo vertebral, comparándola habitualmente con la zona posterior, que en la osteoporosis suele estar respetada¹. No obstante, aparte de la limitación de no

¹ Con el método semicuatitativo de Genant se analizan visualmente las vértebras torácicas y lumbares (de T4 a L4) y, según el porcentaje de reducción en la altura del cuerpo vertebral anterior, medio y/o posterior, se califican en: a)

utilizarse en la práctica clínica habitual, este método debe considerarse con precaución, ya que, a veces, pueden diagnosticarse como fracturas variantes de la normalidad o vértebras normales por una mala proyección radiológica. Respecto a la asignación de la fractura morfométrica por la deformidad, según el método de Genant, cabe recordar que una deformidad vertebral no siempre es una fractura vertebral, pero una fractura vertebral siempre es una deformidad vertebral (7). La concordancia entre la técnica cuantitativa y un observador experto en la semicuantitativa de Genant ha mostrado un índice de concordancia Kappa= 0,68 (IC95%, 0,59-0,76) para las fracturas vertebrales prevalentes, y 0,60 (0,44-0,77) para las incidentes, es decir entre moderada y buena en ambos casos (8).

El grupo algo menor de un tercio de fracturas vertebrales son clínicas, pero hay entre ellas dos subgrupos bien diferenciados que deben desdoblarse, registrarse e informarse por separado, aunque desafortunadamente no se hace, pues la mayor parte son fracturas vertebrales clínicas moderadas, y el resto son graves. Mediante el cuestionario QUALEFFO practicado a la cohorte del estudio MORE, Oleksik y col encontraron que, frente a los pacientes sin fracturas, la Calidad de Vida Relacionada con Salud (CVRS) no fue significativamente distinta en los pacientes con únicamente fracturas torácicas (T4-T12), mientras que fue significativamente peor en los que tenían únicamente fracturas lumbares (L1-L4) (9). En cuanto a la posible asociación entre fracturas vertebrales y mortalidad, los estudios prospectivos EPOS (2,3 años), SOF (8,3 años) y el de Jalava y col (3,2 años), encuentran una asociación cuando los datos son crudos, pero no cuando los datos se ajustan por los factores de confusión (10-12).

Conviene aclarar por tanto que las **fracturas vertebrales clínicas graves**: a) motivan hospitalización o incapacidad (reducción $\geq 20\%$ en las dimensiones física y mental del cuestionario SF-12 respecto a su mismo grupo de edad sin fracturas vertebrales) (13-15); b) cursan con un dolor severo que puede durar más de un año, que suelen precisar opiáceos para su alivio, que requieren tratamiento ortopédico y que en algunos casos necesitan cirugía; c) en su recuperación excepcionalmente llegan a alcanzar la situación previa; y d) suelen presentar radiológicamente un aplastamiento o acúñamiento $\geq 40\%$ (grado 3 de Genant). Las **fracturas vertebrales clínicas moderadas**: a) no motivan hospitalización o incapacidad (reducción $< 20\%$ en las dimensiones física y mental del cuestionario SF-12 respecto a su mismo grupo de edad sin fracturas vertebrales); b) el dolor severo puede llegar a 1-2 semanas; c) suelen presentar radiológicamente una disminución de los muros vertebrales entre 25-40% (grado 2 de Genant); y d) cumplen estas condiciones dos o más fracturas vertebrales leves, que suelen presentar un grado 1 de Genant.

Los estudios ponen de manifiesto que aproximadamente la mitad de las fracturas de cadera se producen en mujeres sin osteoporosis densitométrica. En el estudio europeo Rotterdam, cerca de la mitad de las fracturas de cadera y de las fracturas no vertebrales sucedieron en mujeres sin osteoporosis densitométrica (16). En el estudio norteamericano SOF el resultado es muy similar. De 8.065 mujeres mayores de 65 años, el 3% tuvieron fractura de cadera y el 17% tenían osteoporosis densitométrica en la cadera, pero la mayoría de las fracturas de cadera (54%) se produjeron en mujeres sin osteoporosis densitométrica (17). Por esta y otras razones, para la predicción de fracturas se utilizan sencillas tablas con los factores de riesgo más explicativos, los más importantes de los cuales son la edad y haber padecido previamente fractura por fragilidad.

Hasta hace unos pocos años, estimábamos el riesgo de sufrir una fractura basándonos sobre todo en la densitometría ósea, con la que se consideraba el diagnóstico de la osteoporosis y se estimaba el riesgo de fractura. Sin embargo la estimación de este riesgo se hacía de una manera puntual en el momento del diagnóstico y tenía importantes limitaciones.

deformidad normal o **grado 0** (las tres alturas están conservadas); b) deformidad ligera o **grado 1** (disminución de alguna de las tres alturas entre el 20 y 25%); c) deformidad moderada o **grado 2** (disminución de alguna de las tres alturas entre el 25 y 40%); y d) deformidad grave o **grado 3** (disminución de alguna de las tres alturas $> 40\%$).

Una de ellas es que en la patogenia de la fractura intervienen muchos otros factores, independientes de la densidad mineral ósea, como los antecedentes familiares de fractura (con especial importancia la fractura proximal de fémur materna), las caídas o ciertos fármacos como los glucocorticoides, por sólo nombrar algunos. Otra limitación es que la densitometría sólo ofrece información sobre la cantidad de masa ósea y no lo hace sobre la calidad ósea (líneas de carga), muy importante en la resistencia del hueso (18).

La DMO es uno de entre varios factores de riesgo, siendo la edad el más explicativo (7 veces más que la DMO) y seguidamente el haber padecido previamente fractura. De hecho algunos esquemas predictivos de fractura en los próximos 10 años tienen la opción con y sin DMO, como el holandés y la FRAX del Reino Unido (19, 20), mientras que otros no incluyen la DMO para el pronóstico (3, 21, 22). Concretamente el QFractureScore está obtenido y validado en población del Reino Unido y con éste puede estimarse la probabilidad de fractura de cadera y fracturas totales en 10 años con los datos recogidos en una consulta de atención primaria sin la DMO (disponible en <http://www.qfracture.org>), e igualmente sucede con el FRAX (disponible en <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4>). Descriptivamente, estos esquemas consideran bajo riesgo cuando la probabilidad de fractura en los próximos 10 años es < 10%, medio entre 10 y 20%, y alto > 20%. Ahora bien, debe tenerse en cuenta que el estudio que realizaron Kanis y col en 2002 para la OMS de un buen número de países (23), mostró para las poblaciones británica y holandesa un 54% y un 64% más de riesgo de fractura respectivamente que para la población española.

Álvarez-Nebreda y col analizaron los eventos en España en los tres años 2000-02 y obtuvieron para mayores de 64 años una tasa anual de fracturas de cadera de 0,688% en mujeres y 0,265% en varones, y para Extremadura de 0,653% en mujeres y 0,240% en varones (24). El dato es consistente con el estudio retrospectivo que llevaron a cabo Pedrera Zamorano y col con el CMBD de los años 1997-2000 en la provincia de Cáceres, en el que para mayores de 50 años hallaron una tasa anual de fracturas de cadera del 0,39% en mujeres y del 0,15% en varones (25).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal, que actúa uniéndose al ligando del receptor activador del factor nuclear κ B, más conocido como RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand), impidiendo la unión RANK-RANKL, que es esencial para la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos. Cuando se impide total o parcialmente tal unión, el osteoclasto deja de ejercer su función de eliminar el calcio del hueso (función resorptiva), por lo que indirectamente denosumab es antiresorptivo. La producción del RANKL está incrementada cuando los estrógenos decrecen, como tras la menopausia y otras situaciones de ablación hormonal, dando lugar a un aumento en la resorción ósea.

RANKL es un miembro de la superfamilia Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Esas proteínas juegan un papel en la regulación del sistema inmune y hematopoyesis. Es plausible biológicamente que al inhibir denosumab el RANKL pueda incrementar el riesgo de infección, ya que el RANKL se expresa en linfocitos activados T y B y en los ganglios linfáticos, y los linfocitos T y B son responsables del reconocimiento de los antígenos extraños (26, 27).

En ensayos anteriores sobre variables intermedias denosumab redujo la resorción ósea y aumentó la DMO (28, 29), mientras que el FREEDOM (único estudio pivotal con resultados en salud en mujeres posmenopáusicas) pretende evaluar si estos resultados intermedios también se traducen en menos fracturas clínicas, especialmente las graves, y de entre éstas muy especialmente las de cadera, pues aparte de su gravedad intrínseca se asocian con la mortalidad en un 17-32% en mayores de 50 años (30), y los dos únicos fármacos que han mostrado alguna reducción en la fractura de cadera han sido alendronato y risedronato, haciéndolo con magnitudes de efecto baja a muy baja en 3 años de seguimiento, y con calidad de evidencia baja (31, 32).

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar el efecto de denosumab en comparación con placebo en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis densitométrica, con y sin fracturas prevalentes. **Duración programada:** 3 años.

B) TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico (centros de Europa, América, Australia y Nueva Zelanda). Nivel de significación 5% y potencia 99% para detectar una reducción del 45% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, y potencia del 91% para detectar una reducción del 40% en el riesgo de cualquier fractura no vertebral y de fractura de cadera, suponiendo una tasa anual de fracturas en el grupo placebo del 4,0% para las fracturas vertebrales, del 3,3% para las fracturas no vertebrales, y del 1,0% para las fracturas de cadera. Tras los cálculos se obtienen 3619 pacientes por grupo porque, de las tres, la variable limitante es la fractura de cadera.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				Seguimiento proyectado 3 años			
% RA control	3,00%	qA	0,970	Riesgo esperado en el grupo de control = 1%/año x 3 años = 3%			
% RA intervención	1,81%	qB	0,982	Riesgo esperado en el grupo de intervención = $RAi = 1 - (1 - RAc)^{HR} = 1 - (1 - 0,03)^{0,60} = 1,81\%$			
pM (=proporción Media)	0,024	qM	0,976				
Para un error alfa	5,00%	=> z $\alpha/2$ =	1,960	Según estos cálculos ¿cuándo debería pararse el estudio?			
Para un error beta	9%	=> z β =	1,341	109	Nº eventos esperados en el grupo control = 3% x 3619		
Numerador	0,512			66	Nº eventos esperados en el grupo control = 1,81% x 3619		
Denominador	0,000			174	Suma de los eventos		
n (cada grupo) =	3.619						
2n (total) =	7.238						
Significación estadística = 5%							
Si potencia estadística = 91% => error beta = 100% - 91% = 9%							

Los investigadores hicieron la comparación entre grupos para las fracturas vertebrales por incidencia acumulada mediante método de Mantel-Haenszel con ajuste por estratos de edad. Las fracturas de cadera y fracturas no vertebrales las analizaron por *time to event* mediante curvas de Kaplan-Meier, y los HR y sus IC 95% los calcularon mediante modelo de Cox, estratificados por edad.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: Mujeres posmenopáusicas de 60-90 años con diagnóstico de osteoporosis por DMO en columna lumbar o cadera total con T-score entre -2,5 y -4.0.

2º Criterios de exclusión: Mujeres que: **a)** presentaban situaciones que afectan al metabolismo óseo; **b)** habían tomado bifosfonatos orales durante más de 3 años; **c)** habían tomado bifosfonatos orales menos de 3 años pero habían transcurrido menos de 12 meses desde que habían finalizado el tratamiento; **d)** habían utilizado bifosfonatos intravenosos, fluoruro o ranelato de estroncio en los últimos 5 años; **e)** habían utilizado hormona paratiroidea o sus derivados, corticosteroides, terapia hormonal sustitutiva sistémica, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, tibolona, calcitonina, o calcitriol dentro de las 6 semanas anteriores a la inscripción en el estudio; **f)** tenían DMO T-score < -4,0 en columna lumbar o cadera total, o alguna fractura vertebral prevalente grave o más de dos moderadas; o **g)** tenían niveles séricos de 25-hidroxivitamina D < 12 ng/ml.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

El estudio FREEDOM utilizó como variable primaria la Incidencia de nuevas fracturas vertebrales² a los 36 meses, y como variables secundarias: 1) el tiempo hasta la 1ª fractura NO

² Los autores la definen como el aumento de la deformidad vertebral de al menos 1 grado en un cuerpo vertebral que era normal al inicio del estudio (grado 0), según el método semicuantitativo de Genant.

vertebral³; y 2) el tiempo hasta la 1ª fractura de cadera. Las demás variables las mostramos en la tabla de resultados. Estas variables están en consonancia con la Guía de la Agencia Europea de Medicamentos (33).

Ahora bien, nosotros, el grupo GRADE del SES, constituidos en un panel, elaboramos nuestro listado de variables de resultados en salud que importan al paciente informado, las cuales dirigen nuestra evaluación y motivan nuestras conclusiones. Éstas las mostramos en la tabla VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD BUSCADAS.

Justificamos nuestra elaboración y búsqueda de estas variables porque las evaluaciones de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), así como las guías para la evaluación dirigidas a los promotores, tienen su epistemología propia. Una epistemología que sirve para la autorización de comercialización de fármacos, y como tal lo hace bien y muy bien. Pero esa epistemología no es la epistemología de la clínica, pues los clínicos necesitan mucho más que la evaluación de la EMA. Los clínicos y pacientes necesitan evaluaciones que se hagan sobre “las variables de resultados en salud que importan al paciente informado”, expresando los cálculos en un balance de beneficios y riesgos añadidos (a ser posible en NNT y nunca sólo en RR) que justifiquen los inconvenientes y los costes. Un fármaco puede cumplir con la primera epistemología y simultáneamente cumplir con la segunda, pero podría cumplir con la primera sin saturar la segunda.

Tabla 1: Resultados en salud que importan a las personas mayores susceptibles de recibir la prescripción de uno o más tipos de fármacos para reducir las fracturas.

¿Qué evalúa?	Puntuación ordinal de aversión al riesgo (*)	Variables de resultados en salud	Cuál es el porcentaje de eventos por año SIN la intervención	Cuál es el porcentaje de eventos por año CON la intervención
Disminución y aumento del riesgo basal	9	Muertes por todas las causas		
Disminución del riesgo basal	9	Mortalidad asociada a la fractura de cadera		
	8	Fractura de cadera		
	7	Fractura vertebral clínica grave (***)		
	6	Fractura vertebral clínica moderada o varias leves (****)		
	5	Fractura vertebral morfológica asintomática		
	7	Fractura NO vertebral grave (**)		
Aumento del riesgo basal en los falsos positivos	5	Fractura NO vertebral moderada (Colles, costillas)		
	8	Osteonecrosis de mandíbula		
	8	Fracturas atípicas de fémur		
	8	Infarto agudo de miocardio (IAM)		
	7	Fibrilación auricular		
	8	Cáncer		
	7	Infección grave		
	5	Síntomas de hipocalcemia		

(*) Puntuación ordinal 7, 8 y 9 (riesgos graves): críticos para tomar la decisión; 4, 5 y 6 (riesgos moderados): importantes pero no críticos para tomar la decisión; 1, 2 y 3 (riesgos leves): no importantes para tomar la decisión.

(**) Se refiere a las las asociadas con fragilidad ósea (pelvis, fémur distal, tibia proximal, húmero proximal o cadera).

(***) Motivan hospitalización o incapacidad (reducción \geq 20% en las dimensiones física y mental del cuestionario SF-12 respecto a su mismo grupo de edad sin fracturas vertebrales). Cursan con un dolor severo que puede durar más de un año, que suele ser preciso aliviar con opiáceo, que requieren tratamiento ortopédico y que en algunos casos necesitan cirugía. En su recuperación excepcionalmente llegan a alcanzar la situación previa. Suelen presentar radiológicamente un aplastamiento o acúñamiento \geq 40% (grado 3 de Genant).

(****) No motivan hospitalización o incapacidad (reducción $<$ 20% en las dimensiones física y mental del cuestionario SF-12 respecto a su mismo grupo de edad sin fracturas vertebrales). El dolor severo puede llegar a 1-2 semanas. Suelen presentar radiológicamente una disminución de los muros vertebrales entre 25-40% (grado 2 de Genant). Cumplen estas condiciones dos o más fracturas vertebrales leves, que suelen presentar un grado 1 de Genant.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización? Sí, aunque no se especifica el método.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: No se informa de ello en el artículo.

³ Los autores excluyen fracturas del cráneo, cara, mandíbula, metacarpianos, dedos de manos y pies, por no asociarse a una disminución de la DMO. También se excluyen fracturas patológicas y las asociadas a un traumatismo grave (definido como una caída desde una altura superior a un taburete, una silla, o el primer peldaño de una escalera, o traumatismo grave que no sea una caída).

3º Pacientes que fueron a los grupos de intervención y de control.

a) **Grupo de intervención:** Denosumab 60 mg, 3933 pacientes.

b) **Grupo de control:** Placebo, 3935 pacientes.

4º **¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?:** Sí, para **DATOS DEMOGRÁFICOS:** edad media 72,3 años (DE 5,2); <70 años 26,4%, 70-74 años 42,0%, ≥ 75 años 31,6%; IMC 26,0 kg/m² (DE 4,2); región: Europa Occidental 45,0%, Europa Oriental 34,7%, Latinoamérica 11,9%, América del Norte 7,4%, Oceanía 1,2%, y para **DATOS CLÍNICOS** relacionados con osteoporosis: DMO T-score, CL: -2,83 (DE 0,70), CT: -1,90 (DE 0,81), CF: -2,16 (DE 0,72); fractura vertebral prevalente⁴: 26,6%; 25-hidroxivitamina D sérica: 23,0 ng/ml (DE 11,5). Probabilidad en los próximos 10 años de fractura y de fractura de cadera, mediante el esquema FRAX: 18,6% y 7,21% respectivamente.

Aunque no cita los porcentajes, la evaluación de la FDA informa que estaban equilibrados los factores de riesgo cardiovascular tales como IAM, Intervención coronaria percutánea, Bypass, Diabetes, Hipertensión, Colesterol elevado, Tabaco y Alcohol. También estaban equilibradas las medias de las concentraciones séricas de CTX1 y TRAP 5b, PTH, calcio, fósforo, así como la historia de medicaciones de osteoporosis.

5º **¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y para médicos que hacen el seguimiento?:** Sí, sí. **¿Y para los evaluadores que asignan los eventos?:** No especifica si se mantuvo oculta para el comité de cardiólogos que asignaron los eventos CV ni para el comité de expertos que asignaron osteonecrosis tras 8 semanas con el hueso de la mandíbula expuesto sin curación. Nada dice del enmascaramiento a los médicos (radiólogos) que asignaron las fracturas y los grados de deformación por el método semicuantitativo de Genant.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º **Pauta de tratamientos y cuidados:** Las pacientes se asignaron al azar para recibir denosumab 60 mg o placebo por vía subcutánea cada 6 meses durante 3 años (última dosis a los 30 meses, seguimiento hasta los 36 meses). Todas las mujeres recibieron diariamente suplementos con al menos 1000 mg de calcio; las que tenían niveles de 25-hidroxivitamina D entre 12 y 20 ng/ml al inicio recibieron al menos 800 UI de vitamina D al día y las que tenían >20 ng/ml al menos 400 mg UI al día.

Se tomaron radiografías laterales de columna anualmente y se evaluaron para detectar nuevas fracturas vertebrales mediante el método semicuantitativo de Genant. Las fracturas clínicas fueron confirmadas mediante diagnóstico por imagen o informe de un radiólogo. La DMO se midió por densitometría ósea (DXA) al inicio y anualmente en la cadera, y a los 36 meses en la columna lumbar. En 160 sujetos se midieron las concentraciones séricas de CTX por ELISA, y las de PINP por radioinmunoensayo, antes de la 1ª inyección, al mes y antes de las inyecciones de los meses 6, 12 y 24, y además a los 36 meses.

2º **Tiempo de seguimiento conseguido:** 3 años

3º **¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?:** No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1) **Abandonos de tratamiento:** En el artículo no se informa de los abandonos ni de las pérdidas de seguimiento; los datos están disponibles en el EPAR publicado en la EMA (34). Según estos datos abandonaron 630/3902 (16,2%) en el grupo denosumab y 700/3906 (17,9%) en el grupo placebo, con una ligera diferencia significativa a favor del fármaco, achacable al mayor nº de pacientes que retiraron el consentimiento: 344 (8,8%) vs 403 (10,3%), $p=0,024$. Para el resto de causas de abandono no se encuentran diferencias significativas.

⁴ Fractura prevalente se define como cuerpo vertebral con 1 grado o más en la escala semicuantitativa de deformidad de Genant en el inicio.

2) Pérdidas de seguimiento: 57 (1,5%) en cada uno de los grupos (datos de la EMA).

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Se realizó un análisis por intención de tratar modificado para las fracturas vertebrales (se incluyeron a las pacientes a las que se había realizado una radiografía al inicio y al menos otra con posterioridad; 3702 en el grupo denosumab y 3691 en el grupo placebo). En los pacientes que se perdieron durante el seguimiento o abandonaron el estudio, para el análisis de datos de las fracturas vertebrales y los cambios en la DMO, se utilizó el análisis por intención de tratar, si bien mediante el procedimiento “last observation carried forward”, que consiste en utilizar hoy el estatus de fractura inmediatamente anterior, cuando no se dispone de la medición de hoy.

Para los análisis de fractura de cadera y fracturas no vertebrales se incluyeron todos los pacientes.

Los análisis de seguridad incluyeron las mujeres que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado (3886 en el grupo de denosumab y 3876 en el grupo placebo).

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias.

Para ver los resultados con nitidez, los mostramos al final en la **tabla 2**.

2º Efectos adversos.

Para ver los resultados con nitidez, los mostramos al final en la **tabla 3**.

3º Variables intermedias y/o de laboratorio.

1. Cambios en la DMO:

a) Columna lumbar: Desde una DMO T-score de -2,83 (DE 0,70) en el inicio, a los 36 meses hubo un cambio en la DMO del +9,4% en el grupo de denosumab y +0,6% en el grupo placebo, con una diferencia entre ambos del 8,8% (8,6-9,1) a favor de denosumab (27).

b) Cadera total: Desde una DMO T-score de -1,90 (DE 0,81), el inicio, a los 36 meses hubo un cambio en la DMO del +5,0% en el grupo de denosumab y -1,4% en el grupo placebo, con una diferencia entre ambos del 6,4% (6,2-6,7) a favor de denosumab (27).

2. Marcadores bioquímicos del recambio óseo:

a) CTX (marcador de resorción ósea): denosumab redujo el valor medio de los niveles séricos de CTX un 86% tras un mes, un 72% a los 6 meses y un 72% a los 36 meses.

b) PINP (marcador de formación ósea): los niveles fueron un 18%, 50% y 76% menores en el grupo placebo que en el grupo denosumab en los mismos puntos de tiempo.

IV. CONFLICTO DE INTERESES y CALIDAD DEL ESTUDIO.

A) CONFLICTOS DE INTERESES. El estudio fue financiado por el laboratorio Amgen, que se encargó también de los análisis de datos. Los investigadores declararon conflictos de intereses y dos de ellos eran trabajadores de Amgen.

B) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

¿Pregunta clara y precisa?: **Sí**.

¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **No se informa del método utilizado**.

¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: **No se informa**.

¿Estaban equilibrados los factores pronósticos en la baseline entre ambos grupos? **Sí**.

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento y para los pacientes? **Sí, Sí**. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? **No se informa**.

¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? **Sí**.

¿Se contabilizaron los abandonos? **Sí**. ¿Y las pérdidas? **Sí**.

¿Se hicieron los cálculos por “intención de tratar”? Sí.

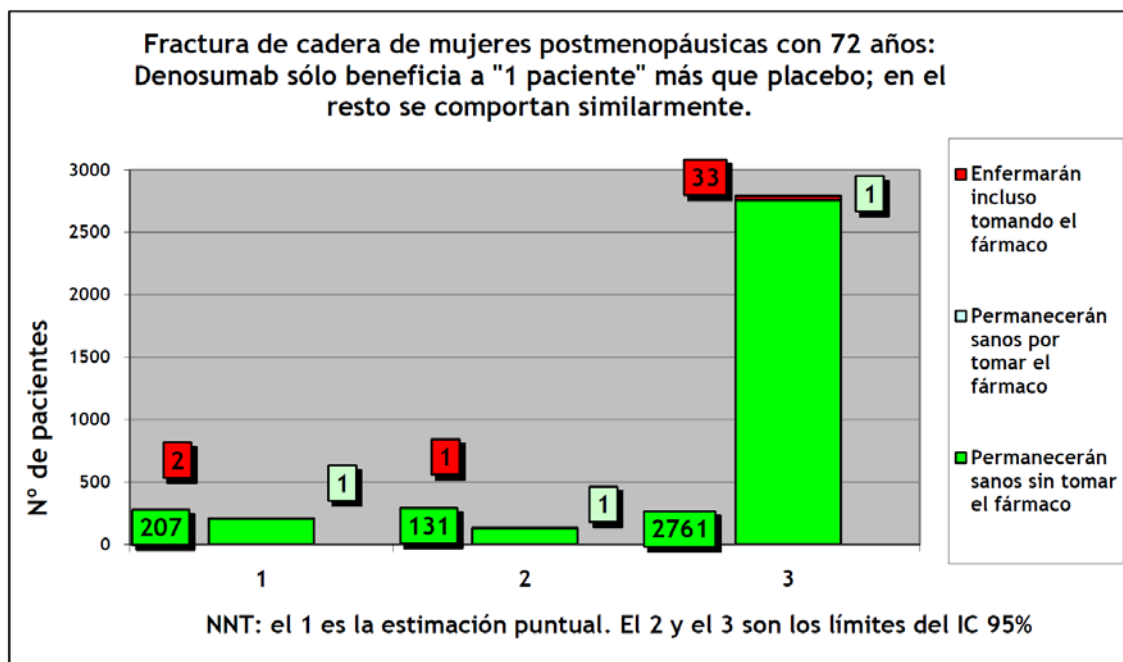
Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA. Justificamos la rebaja porque: 1) No se especifica el método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria. 2) Se desconoce si se mantuvo oculta la asignación para los reclutadores, comité de asignación de eventos, analistas de laboratorio y médicos que asignan las fracturas y el grado de la escala semicuantitativa del Genant. 3) Dada la limitación de cierta subjetividad del método de Genant, los autores deberían haber informado de la concordancia ente los dos radiólogos independientes en cada uno de los 4 grados de deformidad, especialmente en el grado 1, así como en el aumento de 1 grado (que definieron como fractura incidente). 4) Los conflictos de intereses.

V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) VARIABLES BUSCADAS.

1º Beneficios en riesgos graves

Fracturas de cadera: con 0,72% eventos en el grupo de denosumab frente a 1,20% en el grupo placebo; HR 0,60 (0,37-0,97); RAR 0,48% (0,04% a 0,75%); **NNT 209 (133 a 2794)** en 3 años, cuya magnitud del efecto estimamos de baja a muy baja, y potencia resultante del 54% (alejada del 91% proyectada para este estudio), por lo que el resultado no es concluyente. En todo caso la magnitud del efecto se observa mejor en el siguiente gráfico, que denominamos *la regla del 1*, que nos permite estimar “por cada 1 individuo en el que es efectivo el fármaco, en cuántos no lo es”:



El promedio de 1,2% de fracturas de cadera en 3 años en mujeres de 72 años en la cohorte general del grupo de control es compatible con un 8,2% en 10 años. Para tener una idea del comportamiento en mujeres de alto riesgo acudimos a un análisis de subgrupos del estudio FREEDOM, uno de los cuales, agrupando al 16% de las participantes, presenta un 3,66% de riesgo de fractura de cadera en 3 años en el control, que es compatible aproximadamente con el 20% en 10 años en mujeres de 75 años. El subgrupo surge del corte en más de 75 años y T-score menor de 2,5, pero no muestran los demás factores de riesgo de

fractura, ni tampoco si están equilibrados los subgrupos. En todo caso, registraron 9/602 (1,5%) fracturas de cadera en el subgrupo de denosumab frente a 23/629 (3,66%) en el grupo de placebo; RR 0,41 (0,19-0,88); RAR 2,16% (0,26% a 3,95%); NNT 46 (25 a 392) en 3 años; y potencia 65,43% (35).

2º Beneficios en riesgos moderados

Fracturas vertebrales morfométricas asintomáticas (totales - clínicas): con un 1,49% en el grupo de denosumab frente a un 4,6% en el grupo placebo; RR 0,32 (0,24-0,44), RAR 3,11% (2,31% a 3,88%); NNT 32 (26 a 43) en 3 años, y potencia 100%.

2º Daños añadidos: No se encuentra diferencia estadísticamente significativa en 1) **Fibrilación auricular**; 2) **Eventos cardiovasculares**; 3) **Cáncer**; y 4) **Infecciones graves totales**, aunque sí la hubo en contra de denosumab en **Celulitis grave (incluida erisipela)**, con una magnitud de efecto muy baja, NND 353 (217 a 1930). Ahora bien, los datos de seguridad han de tomarse provisionalmente y con precaución porque este estudio no puede detectar eventos poco frecuentes.

En el apartado biopsia ósea histomorfométría, el informe de la FDA decía: Los resultados histomorfométría ósea aumentan las preocupaciones sobre el grado de supresión de la remodelación ósea. El grupo de denosumab había suprimido notablemente los contajes de osteoclastos y osteoblastos en comparación con placebo y alendronato. Los parámetros de formación ósea dinámicos tales como la frecuencia de activación, la tasa de formación de hueso y la superficie de mineralización también fueron notablemente suprimidos. Esto plantea la preocupación de que con el uso a largo plazo, la supresión de la remodelación ósea pueda llevar a complicaciones tales como retraso en la curación de fracturas, osteonecrosis mandibular o fractura atípica (27).

En el estudio FREEDOM no hubo ningún caso en ambos grupos. Pero en el estudio observacional surgido como extensión del FREEDOM dos años adicionales (36) hubo dos casos de **Osteonecrosis mandibular** en el grupo que cambió de placebo a denosumab. Uno se resolvió a los 4,5 meses sin abandonar denosumab y el otro a los 7 meses tras abandonarlo. Se desconoce el efecto del tratamiento a largo plazo.

En una carta a los médicos en febrero de 2013 (37), el director médico de AMGEN les informa que denosumab se ha asociado con **Fracturas atípicas femorales**, estimándose entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 10.000, tomando como base los 8.298 pacientes de los ensayos clínicos. Según nuestros cálculos tal número debe de haber surgido de 3 eventos en los 8.298 pacientes. Efectivamente, $1/8.298 = 0,04\%$ (0,01% a 0,11%), lo que es lo mismo que decir 3 fracturas atípicas con un IC 95% de 1 a 9. Expresado de forma inversa, 1 fractura atípica por cada 2.766 pacientes, con un IC 95% de 1 por cada 941 a 1 por cada 8.132.

3º No se encuentra estadísticamente significativa en: 1) Mortalidad.

4º Sin datos: 1) **Mortalidad asociada a fractura de cadera**, 2) **Fractura vertebral clínica grave**; 3) **Fractura vertebral clínica moderada o varias leves**; 4) **Fractura NO vertebral grave**; 5) **Fractura NO vertebral moderada (Colles, costillas)**.

C) VARIABLES NO BUSCADAS EN ESTA EVALUACIÓN GRADE, AUNQUE INFORMADAS EN EL FREEDOM.

Encontraron beneficios en: a) las que denominaron **Fracturas NO vertebrales totales (moderadas + graves)**, con un NNT 65 (39 a 260) en 3 años; b) las **Fracturas vertebrales clínicas totales (moderadas + graves)**, con un NNT 56 (48 a 73) en 3 años, y c) **Fracturas vertebrales totales (asintomáticas + clínicas moderadas + clínicas graves)**, con un NNT 21 (19 a 24) en 3 años. Al no revelar la cantidad de graves, moderadas y asintomáticas de cada agrupación, no puede precisarse la relevancia clínica.

D) VARIABLES INTERMEDIAS / VARIABLES DE LABORATORIO: Los cambios en la DMO, CTX y

PINP son favorables a denosumab frente a placebo.

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico y su extensión (además de los informes de la FDA y EMA):

1) **Para mujeres posmenopáusicas de 72,3 años (DE 5,2) con T-score cuello femoral -2,14, cadera total -1,9 y columna lumbar -2,8, e IMC 26 kg/m², y sin más factores de riesgo de fractura adicionales, correspondiendo al riesgo basal de fractura de cadera del 1,2% en 3 años (compatible con un 8,2% en 10 años) representado como promedio de este estudio, hacemos una **recomendación débil en contra** de utilización de denosumab.**

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:

Aunque la “Mortalidad” no es significativamente distinta que con placebo, el resultado no es concluyente por falta de potencia. No disponemos de “Mortalidad asociada a fractura de cadera”, a pesar de que en 3 años hay tiempo para registrarla. El beneficio en “Fracturas de cadera” tiene una magnitud de efecto baja a muy baja, **NNT 209 (133 a 2794)** en 3 años, y aún no concluyente por su baja potencia (54%). No disponemos de datos sobre “Fracturas vertebrales clínicas graves” ni de “Fracturas NO vertebrales graves”. La “Fractura vertebral morfométrica asintomática” presenta un aceptable NNT de 32 (26 a 43), pero su relevancia clínica *per se* es muy baja.

Con los datos del FREEDOM, además de los otros pivotaes del informe de la FDA, parece no haber más “Cánceres”, “Infecciones graves”, si bien hubo más “Celulitis graves” con denosumab (de magnitud de efecto muy baja), ni “Síntomas de hipocalcemia”. Ahora bien, es obligado decir que el número de pacientes y el tiempo de seguimiento son pequeños como para conocer los efectos adversos de más baja frecuencia.

En el estudio observacional surgido como extensión del FREEDOM dos años adicionales hubo 2 casos de “Osteonecrosis mandibular” en el grupo que cambió de placebo a denosumab. El número es escaso como para atribuirle una relación causa-efecto.

Con una calidad de evidencia más baja, datos de farmacovigilancia posteriores apuntan a una sospecha de 1 “Fractura femoral atípica femoral” por cada 2.766 pacientes tratados con denosumab, con un IC 95% entre 1 por cada 941 y 1 por cada 8.132.

B) INCONVENIENTES: La administración es un inyectable semestral que puede ser administrada por el propio paciente o cuidador y con una periodicidad semestral.

C) COSTES: 480,3 euros/año.

Acudiendo a los intervalos de confianza del NNT, el coste del fármaco para la prevención de una fractura de cadera con denosumab, en las condiciones de este ensayo clínico, estaría entre 191.640 y 4.025.874 euros en 3 años. En las condiciones de la clínica habitual el coste sería mayor porque la efectividad es menor que la eficacia de un ensayo clínico. No incluimos los costes de la asistencia médica ni de las pruebas diagnósticas, porque exceden del objetivo de esta evaluación.

2) **Para mujeres con factores de riesgo para una probabilidad > 20% en 10 años de fractura de cadera (equivalente a >3,5% en 3 años), considerados en conjunto como alto riesgo, hacemos una **recomendación débil a favor** de utilización de denosumab cuando alendronato o risedronato no sean adecuados**

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS:

El beneficio en fracturas de cadera es aún incierto, pues la única evidencia, con un NNT 46 (25 a 392) en 3 años, es de calidad baja, ya que la magnitud del efecto es de moderada a baja, su potencia es 65,4% (no concluyente) y el dato surge de un análisis de subgrupos que reúne al 16% de los participantes en el estudio FREEDOM, calificados de alto riesgo de fractura de cadera. A pesar de la incertidumbre, los riesgos añadidos incrementan proporcionalmente poco el elevado riesgo basal de esta población, por lo que denosumab podría ser la opción cuando la utilización de alendronato o risedronato no sea adecuada, dentro del conjunto de medidas no farmacológicas idóneas.

B) INCONVENIENTES: Los inconvenientes son los mismos expresados más arriba.

C) COSTES: Acudiendo al intervalo de confianza del NNT, el coste del fármaco para la prevención de una fractura de cadera con denosumab en las condiciones de un ensayo clínico, podría oscilar entre 36.024 y 564.834 euros. En las condiciones de la práctica habitual el coste sería mayor.

REFERENCIAS

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES on behalf of the FREEDOM Trial Investigators. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. [Erratum, *N Engl J Med* 2009 Nov 5;361(19):1914.]
2. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996 May 18;312(7041):1254-9.
3. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid, Consejería de Sanidad; 2007.
4. Ensrud KE. Epidemiology of Fracture Risk With Advancing Age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013 Oct;68(10):1236-42.
5. Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C, Prior JC, Joseph L et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003 Nov 14;14:895-90.
6. Adachi JD, Ioannidis G, Berger C, Joseph L, Papaioannou A, Pickard L et al. The influence of osteoporotic fractures on health related quality of life in community-dwelling men and women across Canada. *Osteoporos Int* 2001;12:903-8.
7. Cons-Molina F. La Identificación de las Fracturas Vertebrales. *Rev Metab Óseo Min* 2004; 2(1):127-136
8. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993 Sep;8:1137-48.
9. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, Kanis J. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000 Jul;15(7):1384-92.
10. Ismail AA, O'Neil TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8(3):291-7.
11. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1999 Jun 14;159(11):1215-20.
12. Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, Mawer B, Kanis JA, Selby P, et al. Association between vertebral fractures and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003 Jul;18(7):1254-60.
13. Sanfélix-Genovés J, Hurtado I, Sanfélix-Gimeno G, Reig-Molla B, Peiró S. Impact of osteoporosis and vertebral fractures on quality-of-life. a population-based study in Valencia, Spain (The FRAVO Study). *Health Qual Life Outcomes* 2011 Apr 6;9:20. doi: 10.1186/1477-7525-9-20.
14. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López-García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin (Barc)* 2008 May 24;130(19):726-35.
15. Kazis LE, Anderson JJ, Meenan RF. Effect sizes for interpreting changes in health status. *Med Care* 1989 Mar;27(3 Suppl):S178-89.
16. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA. The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2002 Jun;17(6):1051-6.
17. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1999 Jun 14;159(11):1215-20.
18. González López-Valcárcel B, Sosa Henríquez M. Estimación del riesgo de fractura osteoporótica a los 10 años para la población española. *Med Clin (Barc)* 2013 Feb 2;140(3):104-9.
19. Van der Klift M, de Laet CD, Pols HA. Assessment of fracture risk: who should be treated for osteoporosis? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005 Dec;19(6):937-50.

20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008 Apr;19(4):385-97.
21. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009 Nov 19;339:b4229 doi:10.1136/bmj.b4229.
22. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009 Dec 14;169(22):2087-94.
23. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 2002 Jul;17(7):1237-44.
24. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008 Feb;42(2):278-85.
25. Pedrera Zamorano JD, Bote Mohedano JL, Lavado García JM, Rodríguez Domínguez MT, Hernández Díaz ER, Rico Lenza H. Incidencia y prevalencia de las fracturas de cadera en la provincia de Cáceres y su tendencia evolutiva. *Rev Clin Esp* 2004 Sep;204(9):448-51.
26. Muñoz-Torres M, de la Higuera López-Frías M, Fernández García D. Avances en el conocimiento de la biología del osteoclasto: el sistema osteoprotectorina-ligando del RANK. *Med Clin (Barc)* 2004 Jan 24;122(2):75-7.
27. US Food and Drug Administration. Advisory Committee Briefing Document. Denosumab. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM176595.pdf>
28. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Jun;93:2149-57.
29. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008;43:222-9.
30. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Ogelsby AK. The component of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003 May;32:468-73.
31. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996 Dec 7; 348(9041):1535-41.
32. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 2001 Feb 1;344:333-40.
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Doc. Ref. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. London, 16 November 2006. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003405.pdf
34. European Medicines Agency. CHMP Assessment report for Prolia, Nonproprietary Name: denosumab. Procedure No. EMEA/H/C/001120. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001120/WC500093529.pdf [Consultado 08/08/13].
35. Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jun;96(6):1727-36
36. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012 Mar;27(3):694-701.
37. Disponible en http://www.semfyc.es/es/informativo/Seguridad_Medicamentos/

Tabla 2 (variables de beneficios): Mujer posmenopáusica de 72 años (DE 5,2) con T-score cuello femoral -2,14, cadera total -1,9 y columna lumbar -2,8, e IMC 26 kg/m ² .							
ECA FREEDOM, media de seguimiento 3 años	Denosumab, nº eventos (%); n=3902	Placebo, nº eventos (%); n=3906	Medidas del efecto en 3 años, obtenidas: a) desde los HR si los proporcionan los investigadores; ó b) por incidencias acumuladas si no los proporcionan.				Potencia calculada por incidencias acumuladas
			HR (IC 95 %)	RR (IC 95 %)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	
Fracturas de cadera	0,72%	1,20%	0,60 (0,37-0,97)		0,48% (0,04% a 0,75%)	209 (133 a 2794)	54%
<i>Fract cad, SG > 75 años</i>	10/1235 (0,81%)	26/1236 (2,1%)		0,38 (0,19-0,79)	1,29% (0,26% a 2,24%)	77 (45 a 378)	76,53%
<i>Fract cad, SG < 75 años</i>	16/2667 (0,6%)	17/2670 (0,64%)		0,94 (0,48-1,86)	0,04% (-0,41% a 0,48%)	2719 (209 a -245)	3,68%
<i>Fract cad, SG T-score peor que -2,5</i>	19/1384 (1,37%)	36/1406 (2,56%)		0,54 (0,31-0,93)	1,19% (0,11% a 2,23%)	84 (45 a 949)	61,31%
<i>Fract cad, SG T-score mejor que -2,5</i>	5/2492 (0,2%)	6/2484 (0,24%)		0,83 (0,25-2,72)	0,04% (-0,27% a 0,34%)	2445 (295 a -376)	4,92%
<i>Fract cad, SG > 75 años y T-score peor que -2,5</i>	9/602 (1,5%)	23/629 (3,66%)		0,41 (0,19-0,88)	2,16% (0,26% a 3,95%)	46 (25 a 392)	65,43%
<i>Fract cad, SG < 75 años o T-score peor que -2,5</i>	15/3277 (0,46%)	19/3261 (0,58%)		0,79 (0,4-1,54)	0,12% (-0,25% a 0,49%)	801 (205 a -405)	10,44%
Fracturas NO vertebrales moderadas y graves	6,45%	8,0%	0,80 (0,67-0,95)		1,55% (0,38% a 2,57%)	65 (39 a 260)	69%
Fracturas vertebrales clínicas moderadas y graves	0,81%	2,60%	0,31 (0,20-0,47)		1,79% (1,37% a 2,07%)	56 (48 a 73)	100%
Fracturas vertebrales morfométricas asintomáticas, clínicas moderadas y clínicas graves	86/3702 (2,3%)	264/3691 (7,2%)	0,32 (0,26-0,41)		4,84% (4,18% a 5,28%)	21 (19 a 24)	100%
Fracturas vertebrales morfométricas asintomáticas (totales - clínicas)	55/3702 (1,49%)	170/3691 (4,6%)		0,32 (0,24-0,44)	3,11% (2,31% a 3,88%)	32 (26 a 43)	100%

Tabla 3 (efectos adversos): Mujer posmenopáusica de 72 años (DE 5,2) con T-score cuello femoral -2,14, cadera total -1,9 y columna lumbar -2,8, e IMC 26 kg/m ² .							
ECA FREEDOM, media de seguimiento 3 años	Denosumab, nº eventos (%); n=3886	Placebo, nº eventos (%); n=3876	Medidas del efecto en 3 años, calculadas por incidencias acumuladas				
				RR (IC 95 %)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Muertes	70/3886 (1,8%)	90/3876 (2,32%)		0,78 (0,57-1,06)	0,52% (-0,12% a 1,16%)	192 (87 a -819)	36,51%
Cáncer	144/3886 (3,71%)	125/3876 (3,22%)		1,15 (0,91-1,45)	-0,48% (-1,3% a 0,34%)	-208 (295 a -77)	21,14%
Infección grave	159/3886 (4,09%)	133/3876 (3,43%)		1,19 (0,95-1,49)	-0,66% (-1,51% a 0,19%)	-151 (519 a -66)	33,34%
Celulitis (incluyendo erisipela)	12/3886 (0,31%)	1/3876 (0,03%)		11,97 (1,56-92)	-0,28% (-0,46% a -0,05%)	-353 (-1930 a -217)	86,2%
Evento cardiovascular	186/3886 (4,79%)	178/3876 (4,59%)		1,04 (0,85-1,27)	-0,19% (-1,14% a 0,75%)	-515 (133 a -88)	5,99%
Accidente cerebrovascular	56/3886 (1,44%)	54/3876 (1,39%)		1,03 (0,71-1,5)	-0,05% (-0,58% a 0,49%)	-2088 (205 a -172)	3,74%
Enfermedad coronaria	47/3886 (1,21%)	39/3876 (1,01%)		1,2 (0,79-1,83)	-0,2% (-0,68% a 0,27%)	-492 (364 a -148)	13,48%
Enfermedad vascular periférica	31/3886 (0,8%)	30/3876 (0,77%)		1,03 (0,63-1,7)	-0,02% (-0,43% a 0,38%)	-4212 (262 a -234)	3,28%
Fibrilación auricular	29/3886 (0,75%)	29/3876 (0,75%)		1 (0,6-1,67)	0% (-0,39% a 0,4%)	51938 (252 a -254)	2,56%
Osteonecrosis mandíbula	0/3886 (0%)	0/3876 (0%)		----	----	----	
Hipocalcemia	0/3886 (0%)	3/3876 (0,08%)		----	0,08% (-0,07% a 0,19%)	1292 (530 a -1379)	41,1%
Eczema	118/3886 (3,04%)	65/3876 (1,68%)		1,81 (1,34-2,44)	-1,36% (-2,03% a -0,67%)	-74 (-149 a -49)	97,7%
Flatulencia	84/3886 (2,16%)	53/3876 (1,37%)		1,58 (1,12-2,22)	-0,79% (-1,38% a -0,19%)	-126 (-514 a -72)	75,8%
Caídas que ocurren en distinto día al de la fractura	175/3886 (4,5%)	219/3876 (5,65%)		0,8 (0,66-0,97)	1,15% (0,16% a 2,12%)	87 (47 a 609)	63,4%
Conmoción cerebral	1/3886 (0,03%)	11/3876 (0,28%)		0,09 (0,01-0,7)	0,26% (0,03% a 0,43%)	388 (232 a 2997)	82,5%