

Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas

CERVANTES GARCÍA E^{1*}, SENABRE GALLEGO JM², CANO PÉREZ C³, LORENTE BETORET M³, SALAS HEREDIA E², BARBER VALDÉS X⁴, SANTOS-SOLER G², SANCHÍS SELFA M⁴, PASCUAL GÓMEZ E⁵, ROSAS J² Y EL GRUPO AIRE-MB^{**}

¹Licenciada en Medicina y Cirugía. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

²Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

³Enfermería de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

⁴CIO Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

⁵Profesor Emérito de Reumatología. Universidad Miguel Hernández. Elche (Alicante)

Correspondencia: Dr. José Miguel Senabre Gallego - Sección Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ josemisenabre@gmail.com

**Parte de los resultados de este original ha sido presentado como trabajo de fin de Grado en la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante), en el mes de mayo de 2016.*

***Grupo AIRE-MB (Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa): José Rosas Gómez de Salazar, José Miguel Senabre Gallego, Gregorio Santos Soler, Esteban Salas Heredia, Catalina Cano Pérez, Ana Pons Bas, Marisa Lorente Betoret (Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante); Carlos Santos Ramírez (Sección Reumatología. Hospital Virgen de los Lirios. Alcoy. Alicante); Francisca Llinares-Tello, Mariana Marco Mingot, Juan Molina García (Servicio de Laboratorio. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante); Xavier Barber Vallés, Marina Sánchez Selfa (CIO-Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante); Mario García Carrasco (Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. México).*

RESUMEN

Objetivos: Cuantificar la variación de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con osteoporosis (OP), tras un año de tratamiento con denosumab.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Población: mujeres con OP postmenopáusica que hubieran recibido denosumab durante más de un año. La variable principal fue el porcentaje de cambio en DMO, mediante absorciometría con rayos X de doble energía (DXA) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT). Las variables secundarias fueron: tratamientos previos para la OP, menopausia precoz, fractura osteoporótica previa, patología osteopeni-

zante, índice de masa corporal (IMC), edad al inicio de denosumab y tabaquismo.

Resultados: Se incluyeron 71 mujeres con OP. Se observó un aumento significativo de la DMO de 5,58% CL, 2,63% CF y 3,37% CT. El porcentaje de mujeres que aumentaron >2% la DMO fue de 73,2% en CL, 46,5% en CF y 62% en CT. La presencia de fractura osteoporótica previa, tratamiento previo y patología osteopenizante resultó en un menor aumento de la DMO.

Conclusiones: Tras un año de tratamiento con denosumab se observó un aumento significativo de la DMO en CL, CF y CT.

Palabras clave: Osteoporosis, denosumab, densitometría ósea.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética caracterizada por la reducción de la resistencia y el deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, incrementando el riesgo de fractura. Su prevalencia estimada es de 200 millones de personas en el mundo¹ y, en España, la cifra absoluta puede alcanzar los 3 millones², llegando a estar afectadas hasta una tercera parte de las mujeres mayores de 65 años³. La OP ocasiona un incremento tanto de la morbilidad (dolor, discapacidad física, peor calidad de vida), como de la mortalidad⁴, así como un riesgo elevado de padecer una nueva fractura en un corto período de tiempo⁵. Las fracturas más comunes ocurren en el cuerpo vertebral, fémur proximal y antebrazo distal. La fractura de cadera es la que se ha asociado a una mayor mortalidad, puesto que entre el 8-36% fallecen durante el primer año tras el evento⁶ y solo un 25% recupera plenamente su nivel de actividad previo a la fractura⁷. Las fracturas vertebrales pueden ser silentes, pero frecuentemente son causa de dolor, discapacidad y deformidad, aumentando también la mortalidad⁸. El objetivo fundamental en el tratamiento de la OP es el de aumentar la consistencia ósea para evitar las fracturas y sus consecuencias. Cuando el riesgo de fractura es elevado, por DMO, presencia de factores de riesgo, o presencia de fracturas osteoporóticas previas, se debe considerar el inicio de tratamiento farmacológico. Los fármacos actualmente disponibles son los bifosfonatos, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, la teriparatida, análogo de la hormona paratiroidea, y el denosumab. Todos ellos han demostrado, en mayor o menor medida, una disminución en la incidencia de fracturas. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo, la calcitonina y el ranelato de estroncio, actualmente se ha restringido por riesgo de acontecimientos adversos.

Denosumab, primer fármaco biológico antirresortivo, es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se une con gran afinidad y especificidad a RANKL e impide la unión a su receptor

RANK, disminuyendo la acción de los osteoclastos, responsables de la resorción ósea⁹. RANK, RANKL y osteoprotegerina forman parte de una familia de proteínas relacionadas con el factor de necrosis tumoral (TNF), que modulan de manera coordinada la resorción ósea. Denosumab ha demostrado su eficacia en la reducción de fracturas y en el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con OP postmenopáusica en varios ensayos clínicos aleatorizados¹⁰⁻¹³.

El objetivo del presente estudio fue analizar, en condiciones de práctica clínica habitual, el cambio registrado en la DMO tras la administración de denosumab para la OP postmenopáusica. Como objetivo secundario se valoraron algunas variables que podrían influir en la eficacia del fármaco.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo retrospectivo, incluyendo a mujeres con OP postmenopáusica que hubiesen recibido tratamiento con denosumab, a la posología estándar de 60 mg subcutáneos cada 6 meses, durante al menos un año (equivalente a las 3 primeras dosis). Los datos se extrajeron de la base de datos de DMO, de la Unidad de densitometría ósea de la Sección de Reumatología (UDO-REU), del Hospital Marina Baixa, desde febrero de 2010 hasta febrero de 2016. Para valorar el incremento, los pacientes debían tener una DMO en los 24 meses previos al inicio de DNS y una segunda medición entre los 12 y los 18 meses siguientes (antes de la cuarta dosis).

De la misma base de datos, se extrajeron las variables secundarias: tratamientos previos para OP, hábito tabáquico, índice de masa corporal (IMC), fractura osteoporótica previa, edad de menopausia, edad al inicio de denosumab y patologías osteopenizantes. A todas las mujeres se les recomendó suplementos orales de calcio y vitamina D, así como la realización de ejercicio y el abandono de hábitos tóxicos. Se consideró bajo peso a los pacientes con IMC <18,5 kg/m²; normopeso entre

18,5 a 24,9 kg/m²; sobrepeso entre 25 a 29,9 kg/m² y obesidad si >30 kg/m².

Medida de la densidad mineral ósea (DMO)

Las mediciones de DMO fueron realizadas por el personal de enfermería de reumatología de la UDO-REU, mediante un equipo (GE Lunar[®]) de absorciometría con rayos X de doble energía (DXA). Se realizaron las mediciones en las 3 localizaciones anatómicas estándar: columna lumbar L1-L4 (CL) cuello femoral (CF) y cadera total (CT) en g/cm². Se calcularon los *T-score* (número de desviaciones estándar (DE) de DMO con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo), utilizando las categorías de la OMS que define OP como un igual o inferior a -2,5 DE, osteopenia desde -1 a -2,5 DE y valor normal entre +1 y -1 DE.

Análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de datos se utilizó el programa R versión 3.2.3. Se emplearon medidas de estadística descriptiva para el análisis de las características basales. Se calculó el porcentaje de cambio entre la primera y la segunda medición con los valores de DMO (en g/cm²), así como el porcentaje de mujeres que aumentaban la DMO. Se estableció un aumento mayor del 2%, el cambio mínimo significativo asumiendo el margen de error de la máquina. Para comparar los promedios de *T-score* entre la primera y la segunda medición, así como para el porcentaje de cambio y la relación con cada una de las variables secundarias se realizó el test de Shapiro-Wilk para variables que no siguen una distribución normal. Para la descripción de las variables se utilizó la mediana, y el primer y tercer cuartil. Los test empleados para las variables categóricas han sido el test de U de Mann Whitney en el caso de las variables de dos categorías, y el test de Kruskal Wallis, para variables con más de dos categorías. Se consideró diferencia significativa a la probabilidad menor de 0,05.

RESULTADOS

De un total de 6.185 pacientes recogidos en la base de datos de DMO, 337 habían recibido tratamiento con denosumab y 71 de ellos cumplían con los criterios descritos. En la tabla 1, se detallan las características basales de la muestra. En el 43,6%, existía fractura previa documentada (fracturas de Colles 42,9%, vertebrales 38,1%, cadera 9,5% y húmero proximal 9,5%), en el 32,4% existía patología osteopenizante (hipotiroidismo 43,5%, artritis reumatoide 21,7%, hepatitis autoinmune 8,7%, cáncer de mama 8,7%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica 8,7%, hipertiroidismo 4,3% y celiaquía 4,3%) y el 57,7%, había recibido tratamiento previamente para la OP (bifosfonato 65,9% y ranelato de estroncio 17,1%). El *T-score* al inicio (DE) fue -2,70 (1,15) en CL, -2,07 (0,78) en CF y -1,86 (0,92) en CT.

Cambio en la densidad mineral ósea (DMO)

En las tres localizaciones óseas estudiadas se encontraron cambios significativos tras las 3 dosis de denosumab ($p < 0,05$): CL 5,32% (DE 5,32), CT 3,37% (DE 4,06) y CF 2,36% (DE 5,04) (figura 1). Un 73,2% de las mujeres aumentaron >2% su DMO en CL, 62% en CT y 46,5% en CF (figura 2). Los promedios de *T-score* y su representación gráfica quedan reflejados en la tabla 2 y figura 3.

Variables secundarias

Los cambios porcentuales en cada una de las localizaciones anatómicas analizadas se muestran en las tablas 3, 4 y 5. En las pacientes con fractura osteoporótica previa o enfermedad osteopenizante se obtuvo menor incremento en la DMO de CL ($p < 0,001$ y $p = 0,014$ respectivamente) (figuras 4 y 6), y aquellas que habían recibido tratamiento previo para la OP, obtuvieron menor incremento de la DMO en CT ($p = 0,045$) (figura 5). En el resto de variables estudiadas no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

DISCUSIÓN

Los ensayos clínicos aleatorizados, “gold standard” de la evidencia científica,

TABLA 1		
CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA MUESTRA		
Característica	n (%)	Media (DE)
Edad al inicio (años)		68,40 (±9,25)
50-60	17 (23,9)	
61-70	23 (32,4)	
71-80	23 (32,4)	
≥ 81	8 (11,3)	
Edad menopausia (años)		48,23 (±5,21)
≤ 45	19 (26,8)	
> 45	52 (73,2)	
IMC (kg/m²)		27,12 (±5,28)
<18,5 (bajo peso)	3 (4,2)	
18,5-24,9 (normopeso)	24 (33,8)	
25-29,9 (sobrepeso)	27 (38,0)	
≥30 (obesidad)	17 (24,0)	
Fractura previa documentada	31 (43,6)	
1 fractura	20 (28,2)	
2 fracturas	10 (13,7)	
3 fracturas	1 (1,4)	
Patología osteopenizante	23 (32,4)	
Tratamiento previo	41 (57,7)	
T-Score al inicio		
CL		-2,70 (±1,15)
Normal	6 (8,4)	
Osteopenia	19 (26,8)	
Osteoporosis	46 (64,8)	
CF		-2,07 (±0,78)
Normal	5 (7,0)	
Osteopenia	46 (64,8)	
Osteoporosis	20 (28,2)	
CT		-1,86 (±0,92)
Normal	14 (19,7)	
Osteopenia	41 (57,7)	
Osteoporosis	16 (22,5)	
Hábitos tóxicos		
Tabaco	9 (12,7)	
Alcohol	2 (2,8)	

N = 71; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; CT: cadera total; DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

ca, están diseñados para minimizar los factores de confusión y maximizar el efecto terapéutico, pero tienen ciertas deficiencias que limitan su validez externa. Frecuentemente excluyen a pacientes con comorbilidades, que podrían influir en la respuesta terapéutica, o con tratamientos previos. Sin embargo, en nuestro estudio, el 32,4% de los pacientes presentaban comorbili-

dades y el 57,7% habían recibido previamente tratamiento.

Nuestros resultados muestran un aumento significativo de la DMO en las tres localizaciones anatómicas tras un año de tratamiento con denosumab (5,6% CL y 3,4% CT), similar a los resultados al año del ensayo FREEDOM (6% CL y 3,5% CT)¹⁰. La CL fue la localización ósea en la que mayor

TABLA 2

PROMEDIO DE T-SCORE (DE) EN LAS TRES LOCALIZACIONES ÓSEAS ESTUDIADAS. VALORES EN LA MEDICIÓN INICIAL (DMO 1) Y TRAS UN AÑO DE TRATAMIENTO (DMO 2)

	DMO 1	DMO 2	Diferencia	P valor
CL, T-Score (DE)	-2,70 (±1,15)	-2,33 (±1,05)	0,37	< 0,05
CF, T-Score (DE)	-2,07 (±0,78)	-1,94 (±0,81)	0,13	< 0,05
CT, T-Score (DE)	-1,86 (±0,92)	-1,65 (±0,94)	0,21	< 0,05

TABLA 3

COLUMNA LUMBAR: CAMBIO PORCENTUAL DE DMO PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS ESTUDIADAS. SE CONSIDERA SIGNIFICATIVO UN P VALOR <0,05. LOS RESULTADOS SE EXPRESAN COMO MEDIANA (1° Y 3° CUARTIL)

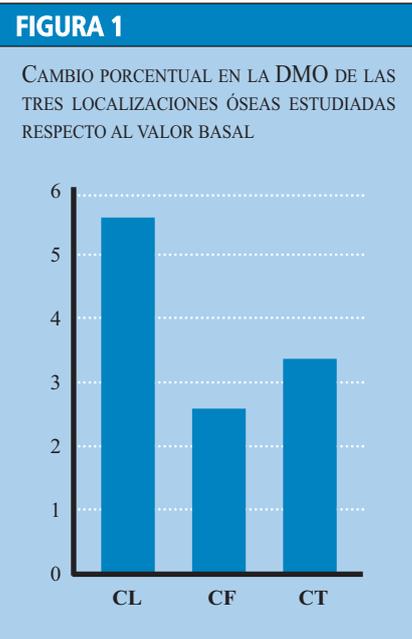
	Si	No			p-valor
Tratamiento previo	4,89 (2,27-9,29)	5,76 (4,09-9,62)			0,316
Tabaco	5,21 (2,68-8,61)	7,87 (4,65-11,29)			0,095
Menopausia ≤ 45	5,21 (3,96-8,017)	5,50 (2,59-9,83)			0,885
Fractura previa	3,84 (2,19-5,17)	8,15 (5,12-10,87)			0,001
P. osteopenizante	3,29 (1,91-6,42)	6,87 (3,81-10,04)			0,014
	Bajo peso	Normopeso	Obesidad	Sobrepeso	p-valor
IMC	4,86 (4,85-6,42)	7,67 (2,61-11,21)	4,70 (2,73-8,16)	5,05 (2,93-8,55)	0,562
	50 - 60	61 - 70	71 - 80	≥ 81	p-valor
Edad al inicio del tratamiento	4,89 (4,02-9,77)	7,13 (2,52-9,86)	5,48 (3,48-8,43)	3,14 (2,20-5,39)	0,447

cambio se produjo, probablemente por ser la que parte de un nivel más bajo de DMO al diagnóstico, por ser el hueso trabecular predominante, más sensible a la pérdida ósea.

Estudios de extensión con denosumab, han demostrado un aumento continuado de la DMO a los 5 años y una reducción en la incidencia de fracturas, manteniendo un perfil de riesgo/beneficio favorable¹¹. Otros estudios en fase 3 han comparado la eficacia y seguridad de denosumab frente a alendronato, en

mujeres con o sin exposición previa a bifosfonatos obteniendo un aumento significativo de la DMO en columna lumbar y cuello femoral, independiente de la duración del tratamiento previo con bifosfonatos¹²⁻¹³.

Existen otros estudios observacionales que han estudiado la eficacia de denosumab en práctica clínica real. En un estudio realizado en Eslovaquia¹⁴ en el que se incluyeron 144 mujeres postmenopáusicas, los datos obtenidos del cambio porcentual de la DMO (5,7% en CL,



2,7% en CF y 2,0% en CT; p<0,05), fueron muy próximos a los obtenidos en nuestra muestra.

En cuanto a las variables secundarias, la presencia de fractura osteoporótica previa, tratamiento previo o patología osteopenizante se asoció a un menor aumento en la DMO. La menopausia precoz y el bajo peso han sido descritos como factores predictores de baja masa ósea¹⁵⁻¹⁶, sin embargo, en nuestro análisis no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en cuanto a estas

características, probablemente debido al reducido tamaño muestral.

Para confirmar los resultados obtenidos, convendría realizar otros estudios observacionales, con mayor tamaño muestral y de mayor duración, e incluso valorando la reducción en la incidencia de fracturas, que es el objetivo final del tratamiento para la OP.

En conclusión, denosumab ha demostrado ser efectivo en el aumento de la masa ósea, en las 3 localizaciones anatómicas estándar, con sólo 3 dosis de tratamiento, lo que coincide con los resultados obtenidos en los principales ensayos clínicos. Las pacientes con fractura osteoporótica previa, alguna condición osteopenizante o tratamiento previo para la OP, aumentaron en menor medida la DMO.

Agradecimientos: Este trabajo ha sido apoyado con una beca de la Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa (AIRE-MB).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone 2006;38:S4-S9.
- 2.- Nogués X, Guerri R, Solé E, Díez-Pérez A. Rev Osteoporos Metab Miner 2010; 2 (Supl 3): S8-S11.
- 3.- Valero JL, Muñoz ML, Chalmeta I, et al. Osteoporosis. En: enfermedades reumáticas, actualización SVR. Valencia; 2013;795-20.
- 4.- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-21.
- 5.- Grupo de trabajo de la sociedad Española de investigaciones óseas y metabolismo mineral (SEIOMM). Osteoporosis postmenopáusica: Guía de Práctica Clínica. Rev Clin Esp. 2003;203:496-506.
- 6.- Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. Osteoporosis International 2009;20:1633-50.
- 7.- Davison S, Ioannidis G, Adachi J. The impact of fragility fracture on health-related quality of life: the importance of antifracture therapy. Drugs Aging 2004;21:711-30.
- 8.- Lewiecki EM, Laster AJ. Clinical review: clinical applications of vertebral fracture assessment by dual-energy x-ray absorptiometry. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:4215-42.
- 9.- Neyro JL, Cano A, Palacios S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG. Rev Osteoporos Metab Miner. 2011;3;2:105-12.

TABLA 4

CUELLO FEMORAL: CAMBIO PORCENTUAL DE DMO PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS ESTUDIADAS. SE CONSIDERA SIGNIFICATIVO UN P VALOR <0,05. LOS RESULTADOS SE EXPRESAN COMO MEDIANA (1º Y 3º CUARTIL)

	Si	No			p-valor
Tratamiento previo	2,89 (1,13-5,76)	2,82 (1,23-4,98)			0,949
Tabaco	2,07 (1,02-4,60)	3,01 (1,26-5,84)			0,715
Menopausia ≤ 45	2,83 (0,79-5,27)	2,89 (1,42-5,68)			0,782
Fractura previa	2,63 (0,98-4,43)	3,46 (1,29-5,88)			0,396
P. osteopenizante	2,08 (0,79-4,28)	3,09 (1,29-5,99)			0,445
	Bajo peso	Normopeso	Obesidad	Sobrepeso	p-valor
IMC	4,32 (3,13-7,54)	3,18 (1,33-7,63)	2,06 (1,61-5,05)	2,95 (0,76-5,27)	0,695
	50 - 60	61 - 70	71 - 80	≥ 81	p-valor
Edad al inicio del tratamiento	1,93 (1,03-5,92)	3,48 (1,88-5,83)	2,89 (1,67-5,40)	1,27 (0,48-3,64)	0,373

TABLA 5

COLUMNA LUMBAR: CAMBIO PORCENTUAL DE DMO PARA CADA UNA DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS ESTUDIADAS. SE CONSIDERA SIGNIFICATIVO UN P VALOR <0,05. LOS RESULTADOS SE EXPRESAN COMO MEDIANA (1º Y 3º CUARTIL)

	Si	No			p-valor
Tratamiento previo	2,69 (1,38-4,05)	4,18 (2,33-7,39)			0,045
Tabaco	2,84 (0,99-4,21)	3,46 (1,95-5,51)			0,375
Menopausia ≤ 45	4,28 (2,02-5,36)	3,11 (1,95-4,75)			0,526
Fractura previa	2,50 (1,96-4,17)	3,91 (1,80-5,97)			0,280
P. osteopenizante	2,99 (1,85-4,54)	3,33 (1,95-5,35)			0,579
	Bajo peso	Normopeso	Obesidad	Sobrepeso	p-valor
IMC	11,37 (8,13-11,64)	3,65 (1,95-8,91)	2,38 (1,38-3,96)	3,16 (1,94-4,67)	0,695
	50 - 60	61 - 70	71 - 80	≥ 81	p-valor
Edad al inicio del tratamiento	3,65	3,86	2,23	3,88	0,373

- 10.- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
- 11.- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int.* 2015;26:2773-83.
- 12.- Brown J, Prince R, 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;24:154-61.
- 13.- Kendler D, Roux C, Benhamou C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res.* 2010;25:72-81.
- 14.- Vanuga P, Pavai D, Pura M. Result of BMD turnover markers after one year treatment of postmenopausal osteoporosis with denosumab (clinical practice). Conference: European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis. ESCEO 13-IOF Roma - Italy. April 2013.
- 15.- Van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ. Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int.* 2001; 12:630-8.
- 16.- Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int.* 2000; 11:881-8.