

Denosumab en la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. for the FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009; 361: 756–5.

Antecedentes: El denosumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano frente al ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), que bloquea su unión al RANK e induce una inhibición del desarrollo y actividad de los osteoclastos. Disminuye la resorción ósea y aumenta la densidad mineral del hueso, motivo por el cual puede ser útil en el tratamiento de la osteoporosis.

Métodos: Se incluyeron 7.868 mujeres de edades comprendidas entre los 60–90 años, con un índice T en columna lumbar o cadera total menor de $-2,5$ pero no inferior a -4 . Se aleatorizaron en dos grupos que recibieron 60 mg de denosumab subcutáneo ($n=3.933$) o placebo cada 6 meses durante 3 años. Todas las participantes recibieron 1 g de calcio oral al día. Si los niveles basales de vitamina D eran <20 ng/ml se administraron 800 UI de la misma y 400 UI si eran >20 ng/ml (se excluyó a las mujeres con niveles <12 ng/ml). Un 24% de las pacientes en cada grupo tenía antecedentes de fractura vertebral. La medición principal fue la presencia de nuevas fracturas vertebrales y las secundarias la presencia de fractura no vertebral y de cadera. El análisis de eficacia fue por intención tratamiento.

Resultados: Se detectaron 86 nuevas fracturas vertebrales radiológicas (2,3%) en el grupo de denosumab y 264 (7,2%) en el asignado al placebo (Hazard Ratio [HR]: 0,32; IC del 95%: 0,26–0,41; $p<0,001$; reducción del riesgo relativo [RRR]: 68%). Ocurrieron 238 fracturas no vertebrales (6,5%) y 293 (8%) en ambos grupos respectivamente (HR: 0,80; IC del 95%: 0,67–0,95; $p=0,01$; RRR: 20%). En el caso de las fracturas de cadera las cifras fueron 26 (0,7%) vs. 43 (1,2%) (HR: 0,60; IC del 95%: 0,37–0,97; $p=0,04$; RRR: 40%). La RRR de nuevas fracturas vertebrales clínicas y de fracturas vertebrales múltiples (≥ 2) fue del 69% y del 61% respectivamente. No hubo aumento del riesgo de experimentar cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso en la curación de la

fractura, fracturas diafisarias, hipocalcemia ni osteonecrosis mandibular. No hubo efectos adversos significativos en relación con la inyección del fármaco. Aunque baja, se observó una mayor incidencia de eczema y hospitalización por celulitis en las pacientes tratadas con denosumab.

Conclusión: En mujeres con osteoporosis la administración de denosumab se asoció con una disminución significativa del riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Comentario

En este estudio, el número de pacientes que habría que tratar (NNT) para evitar una fractura con el tratamiento con denosumab, fue de 21 (IC del 95%: 17–26) para las fracturas vertebrales, de 71 (IC del 95%: 40–350) para las fracturas no vertebrales y de 230 (IC del 95%: 118–5.120) para las fracturas de cadera. Las respectivas reducciones absolutas del riesgo de fractura fueron del 4,83%, 1,40% y 0,43%. Para las fracturas vertebrales la magnitud de reducción del riesgo con denosumab es similar a la esperable con zoledronato intravenoso anual y parece superior a la conseguida por los bisfosfonatos orales. Respecto a las fracturas no vertebrales, las cifras son similares a las comunicadas con los bisfosfonatos orales. Sin embargo, estos datos deben interpretarse con cautela ante la ausencia de estudios que comparen directamente a los diversos fármacos. Por otro lado, los efectos adversos graves (aunque muy infrecuentes) asociados al uso prolongado de bisfosfonatos, como la osteonecrosis mandibular y las fracturas diafisarias de huesos largos, no se han evidenciado con denosumab en este estudio. Además, la adherencia a la terapia antiresortiva (pobre en el caso de los fármacos orales disponibles) puede verse favorecida por un fármaco de administración semestral. Sin embargo, dado que denosumab es un anticuerpo, su potencial efecto sobre el sistema inmune debe ser seguido muy de cerca en futuros estudios, aunque los datos del estudio FREEDOM no evidencian aumento de la incidencia de tumores, infecciones ni enfermedades sistémicas, durante los 3 años de tratamiento.

JL Hernández Hernández

Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Medicina Interna,
Hospital Marqués de Valdecilla, Universidad de Cantabria,
Santander, España

Correo electrónico: hernandezjluis@gmail.com