

Los Diferentes Efectos de la Teriparatida y el Denosumab sobre la Parathormona Intacta y la Formación Osea

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo
**Differential Effects of Teriparatide and Denosumab on Intact PTH and Bone
Formation Indices: AVA Osteoporosis Study**

de
Dempster D, Zhou H, Ruff V y colaboradores

integrantes de
Helen Hayes Hospital, West Havershaw, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
101(4):1353-1363, Abr 2016

El denosumab aumenta la parathormona intacta, pero los índices histomorfométricos demuestran que no fomenta la formación de hueso. El incremento sostenido de la densidad mineral ósea en pacientes tratadas con este fármaco no se debe a efectos anabólicos indirectos relacionados con la parathormona.

Introducción

Existen dos clases de fármacos para el tratamiento de la osteoporosis: los que ejercen efectos anabólicos y los antirresortivos, que inhiben el catabolismo del hueso. La teriparatida es un análogo recombinante de la parathormona humana, aprobada en los EE.UU. como anabólico para el tratamiento de esta enfermedad. Los compuestos que actúan como antirresortivos son los bisfosfonatos, los estrógenos, los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, la calcitonina y el denosumab. Si bien este último fármaco ejerce efectos antirresortivos, que fueron analizados en estudios de histomorfometría y de marcadores de recambio óseo, parte de su mecanismo de acción parece diferente del de otros compuestos de este tipo.

Hay estudios que demostraron que los niveles de parathormona intacta (PTHi) se elevan entre el primer y tercer mes luego de la administración de denosumab, lo que sugiere que estimularía indirectamente la formación ósea. Esto, junto con la disminución de la porosidad cortical, explicaría el cambio sostenido de la densidad mineral ósea (DMO).

El objetivo del presente estudio fue caracterizar los cambios en la PTHi inducidos por el denosumab, junto con los índices histomorfométricos del hueso y los marcadores de recambio óseo, en comparación con los efectos de la teriparatida.

Métodos

Se realizaron pruebas histomorfométricas con 4 marcadores de biopsias transilíacas obtenidas de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibían teriparatida o denosumab. Se incluyeron pacientes de 55 a 89 años, con valores de puntaje T de DMO en la columna lumbar, el cuello femoral o la cadera total menor que -2.5, o menor que -1.5 en presencia de fracturas vertebrales o no vertebrales por fragilidad. Las pacientes presentaban valores normales en plasma de calcio, PTH y fosfatasa alcalina. Fueron excluidas las mujeres con contraindicaciones

para el uso de teriparatida o denosumab, aquellas con concentración de 25-hidroxivitamina D < 10 ng/ml, las que recibían fármacos o presentaban alguna enfermedad -excepto la osteoporosis- que pudieran afectar el metabolismo óseo, aquellas con antecedentes de cáncer en los 5 años previos, las mujeres con función renal o hepática considerablemente alterada, las tratadas con glucocorticoides sistémicos en los 6 meses previos (≥ 5 mg diarios de prednisona o sus equivalentes) y las que hubieran recibido previamente teriparatida, PTH o sus análogos, denosumab o bisfosfonatos por vía intravenosa. Se requirió que las mujeres tratadas con bisfosfonatos por vía oral los suspendieran antes de ingresar al estudio.

Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto, aleatorizado, en fase IV, de 6 meses de duración. Las participantes recibieron 20 μ g diarios de teriparatida o dosis únicas de 60 mg de denosumab. Se evaluaron los cambios en la relación entre la superficie mineralizada y la superficie ósea total (SM/SOT) en el hueso trabecular luego de 3 meses de tratamiento y en la concentración de PTHi, varios índices de histomorfometría (se usó demeclociclina y tetraciclina para la marcación y se tomaron biopsias transilíacas) y ciertos marcadores de remodelación ósea. Las pacientes fueron estratificadas según la concentración del péptido N-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP). Además, se administraron 1000 mg diarios de calcio elemental y 800 UI a 1200 UI diarias de vitamina D₃ o sus equivalentes. También se registraron los efectos adversos, se realizaron pruebas de laboratorio y se midieron los signos vitales para estimar la seguridad de las intervenciones.

Para el análisis estadístico se usó la prueba de la *t* de Student, la de Fisher y la de Wilcoxon, además de análisis de covarianza. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Inicialmente se incluyeron 109 mujeres, 69 fueron aleatorizadas, 33 recibieron teriparatida y 64 (30 de las tratadas con teriparatida) completaron el estudio. Una

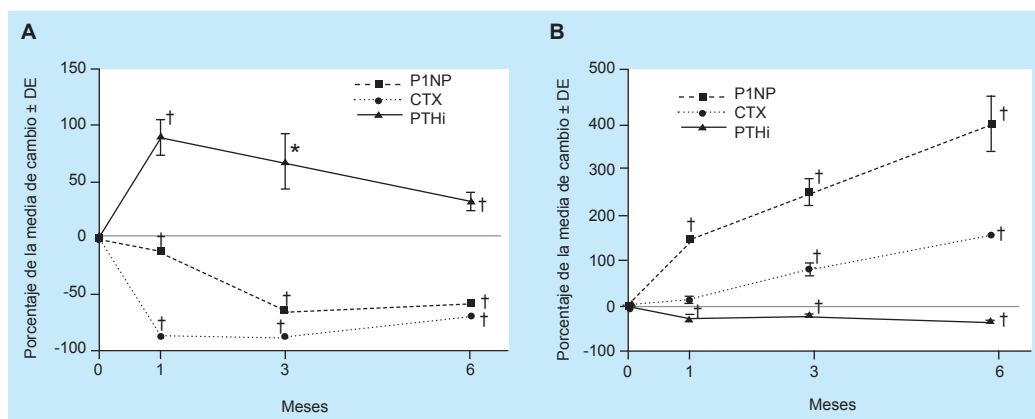


Figura 1. Cambios en los marcadores plasmáticos de recambio óseo y la parathormona intacta. (A) Denosumab; (B) Teriparatida. Se muestra la media de cambios en porcentaje \pm la desviación estándar (DE). * $p < 0.01$ en comparaciones en el mismo grupo, entre el inicio del tratamiento y cada momento de evaluación. ° $p = 0.01$ para comparaciones en el mismo grupo con la prueba de la t .

mujer abandonó el estudio por efectos adversos; 2, por decisión del patrocinador y 2, por decisión de las participantes. En 66 pacientes fue posible tomar biopsias (31 de las que recibieron teriparatida) y todas fueron analizadas por completo, excepto un caso en el que faltó la corteza del hueso.

Las características basales de los dos grupos de tratamiento fueron similares, excepto por la media de edad, que fue mayor en las mujeres tratadas con denosumab (65.2 contra 61.6 años; $p = 0.041$). Las cohortes fueron pareadas según la concentración de P1NP.

En el grupo tratado con denosumab, la concentración de PTHi aumentó significativamente luego de un mes de tratamiento con respecto a los valores iniciales (media de cambio: 89.6%, de 38.1 pg/ml a 63.5 pg/ml; $p < 0.001$). Luego, estos niveles se redujeron, pero se mantuvieron significativamente superiores que los valores iniciales (51.5 pg/ml y 47.9 pg/ml a los 3 y 6 meses, en ese orden). A pesar de esta diferencia, tanto la concentración de P1NP como la del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX) se redujeron significativamente en comparación con los niveles iniciales ($p < 0.001$). El uso de teriparatida durante un mes se asoció con la reducción significativa de la PTHi en comparación con los niveles basales (27.1% menor concentración, de 38.6 pg/ml a 27.1 pg/ml; $p < 0.001$), lo que se acentuó a los 3 y 6 meses (25.1 pg/ml y 22.2 pg/ml, en ese orden). Tanto el P1NP como el CTX aumentaron significativamente desde el primer y el tercer mes, respectivamente, y la concentración del primer marcador fue 400% mayor en el sexto mes.

La mediana de SM/SOT en la capa trabeculada no fue significativamente diferente entre los grupos al inicio de la intervención (5.22% y 4.78% en las pacientes que recibieron teriparatida y denosumab, respectivamente). Luego de 3 meses, la mediana fue significativamente mayor en las mujeres tratadas con teriparatida (18.73% contra 0.96%; $p < 0.001$), dado que aumentó significativamente en ese grupo, a la vez que se redujo de manera sustancial en las participantes tratadas con denosumab ($p < 0.001$ en ambos casos, +12.4% y -2.5% de mediana de cambio). Esto indicó que la teriparatida se asoció con mayor

formación de hueso, mientras que esta se redujo cuando se usó denosumab. Los resultados fueron similares cuando se analizaron los compartimentos endocorticales, intracorticales y del periostio. En todos los casos, la mediana de los valores de índices dinámicos y estáticos de formación de hueso fue significativamente diferente entre los grupos, con valores mayores para la teriparatida. La relación entre la superficie erosionada y la total (índice estático de resorción ósea) en todos los compartimentos fue significativamente menor en el grupo tratado con denosumab ($p < 0.001$) luego de 3 meses. No se observaron cambios longitudinales significativos en la mediana de la tasa de aposición mineral en el hueso trabeculado cuando se usó teriparatida, mientras que este parámetro se redujo significativamente en las mujeres tratadas con denosumab ($p < 0.001$), por lo que la tasa fue menor en este grupo en comparación con el primero. En los compartimentos endocorticales e intracorticales, este parámetro aumentó cuando se usó teriparatida y se redujo en las mujeres expuestas a denosumab. El tratamiento no modificó esta tasa en el periostio.

No se produjeron fallecimientos y solo 2 participantes de cada grupo informaron efectos adversos graves, que no se consideraron relacionados con la terapia ni provocaron la interrupción de la investigación. En general, los efectos adversos fueron leves o moderados, excepto por un caso de adenocarcinoma de pulmón, uno de apendicitis y uno de síndrome de túnel carpiano.

Discusión y conclusiones

Los valores de diversos índices de remodelación ósea fueron significativamente menores en las pacientes tratadas con denosumab, en comparación con la teriparatida.

Los autores concluyen que el denosumab se asocia con el aumento de la PTHi, pero los valores de diversos índices histomorfométricos no apoyan la teoría de que este fármaco fomente la formación de hueso. Además, postulan que el aumento sostenido de la DMO en las pacientes tratadas con denosumab no se debe a efectos anabólicos indirectos relacionados con la parathormona, sino a otros mecanismos.