

Efectos de la Teriparatida y el Risedronato sobre Nuevas Fracturas en Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis Grave

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Effects of Teriparatide and Risedronate on New Fractures in Post-Menopausal Women with Severe Osteoporosis (VERO): A Multicentre, Double-Blind, Double-Dummy, Randomised Controlled Trial

de

Kendler D, Marin F, López-Romero P y colaboradores

integrantes de

University of British Columbia, Vancouver, Canadá; Lilly Research Center, Madrid, España

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

The Lancet

391(10117):230-240, Ene 2018

En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que presentan riesgo elevado de fracturas, el tratamiento con teriparatida se asocia con una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y clínicas en comparación con el risedronato.

Introducción

Los tratamientos aprobados contra la osteoporosis posmenopáusica incluyen fármacos antirresortivos y fármacos que estimulan la formación de hueso. Las terapias antirresortivas reducen la pérdida de hueso, aumentan la densidad mineral ósea (DMO) y disminuyen el riesgo de fracturas vertebrales. Los bisfosfonatos y el denosumab también pueden reducir el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera en las mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. La teriparatida (hormona paratiroidea humana recombinante) promueve la formación de hueso y estimula los osteoblastos a producir nuevo tejido óseo, con el consiguiente aumento de la masa y la fuerza óseas. Además, reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

En el presente trabajo se investigaron los efectos de 24 meses de tratamiento con teriparatida en comparación con risedronato sobre la incidencia de nuevas fracturas en mujeres posmenopáusicas con fracturas vertebrales previas.

Métodos

El *VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women* (VERO) fue un estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado y de grupos paralelos que se realizó en 123 centros con experiencia en el tratamiento de pacientes con osteoporosis en 14 países de Europa, Sudamérica y Norteamérica entre octubre de 2012 y julio de 2016.

Las participantes fueron mujeres posmenopáusicas con un puntaje T de DMO ≤ -1.5 desviación estándar (DE) en el cuello femoral, la cadera total o la columna lumbar. Debían tener pruebas radiográficas de al menos dos fracturas vertebrales por fragilidad moderadas (reducción de la altura corporal de 26% a 40%) o una grave (reducción $\geq 40\%$); niveles normales de calcio, de hormona paratiroidea y de tiroxina libre, y una concentración de 25(OH) vitamina D > 23 nmol/l. Las pacientes fueron asignadas al azar a recibir teriparatida subcutánea (20 μ g/día) más un placebo semanal por vía oral, o risedronato por vía oral (35 mg semanales) más un placebo diario por vía subcutánea. Las pacientes recibieron suplementos diarios de 500 a 1000 mg de calcio elemental y 400 a 800 UI de vitamina D₃ o D₂. En las pacien-

tes con niveles de vitamina D entre 23 y 50 nmol/l la dosis suplementaria de esa vitamina fue de 2000 UI/día. A los 12 y 24 meses se repetían las radiografías de la columna dorsal o si la paciente manifestaba un dolor lumbar sugestivo de una fractura vertebral. Las nuevas fracturas vertebrales se definieron por la pérdida de altura de al menos 20% (y 4 mm) de una vértebra no fracturada inicialmente. Se midió la estatura al inicio, a los 12 meses y a los 24 meses. El dolor lumbar se evaluó con una escala de 11 puntos (0 = sin dolor, a 10 = peor dolor lumbar posible). La calidad de vida relacionada con la salud se valoró en cada visita mediante el cuestionario EQ-5D-5L. Las evaluaciones de seguridad comprendieron examen físico, pruebas de laboratorio e informe de efectos adversos (EA).

El criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes con al menos una nueva fractura vertebral durante el período de 24 meses. Los criterios secundarios fueron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales o el empeoramiento de las previas, la incidencia de fracturas clínicas (una combinación de fracturas por fragilidad vertebrales y no vertebrales), fracturas por fragilidad no vertebrales y fracturas por fragilidad no vertebrales serias (cadera, radio, húmero, costillas, pelvis, tibia o fémur). Otros criterios secundarios fueron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales múltiples y moderadas o graves; la combinación de fracturas no vertebrales traumáticas y por fragilidad, y la modificación de la altura, el dolor lumbar y la calidad de vida.

Resultados

En cada grupo de tratamiento se incluyeron 683 pacientes, de las cuales 680 iniciaron el tratamiento (75% completaron el estudio). La edad promedio fue de 72.1 años y la mayoría eran de raza blanca. El número promedio de fracturas vertebrales prevalentes fue de 2.7. El 36% de las pacientes presentó una fractura vertebral dentro de los 12 meses antes de ingresar en el estudio. En general, el 72% de las pacientes había recibido al menos un fármaco contra la osteoporosis, principalmente, un bisfosfonato (58% de las pacientes). La mediana de duración del empleo previo de bisfosfonatos fue de 3.5 años en el grupo tratado con teriparatida y de 3.6 años en el asignado al risedronato.

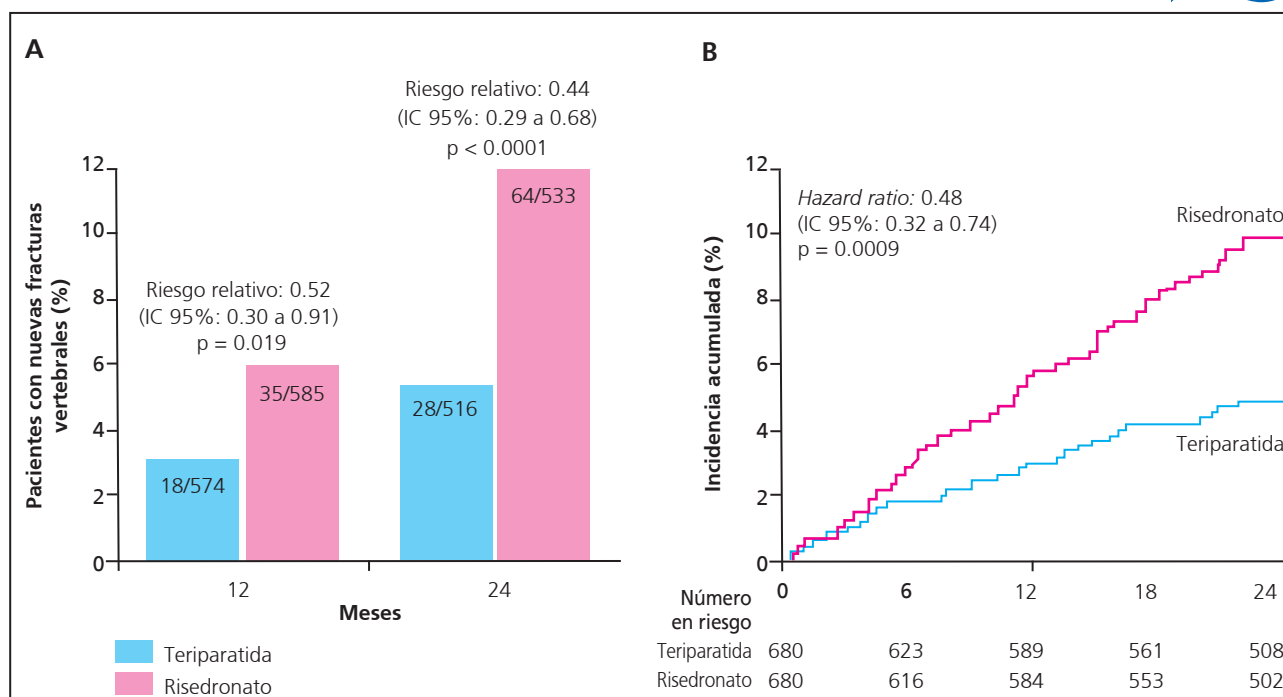


Figura 1. Incidencia de fracturas en 24 meses. (A) Incidencia de nuevas fracturas vertebrales después de 24 meses (criterio principal) y de 12 meses. Estimaciones de Kaplan-Meier de la incidencia acumulada de la primera fractura clínica. (B) Primera fractura clínica.

El 39% de las pacientes había sido tratado recientemente con bisfosfonatos. Un menor porcentaje (< 4% por grupo) había recibido denosumab. La mediana de duración del tratamiento fue de 23.9 meses en el grupo de teriparatida y de 23.7 meses en el de risedronato.

La incidencia a los 24 meses de nuevas fracturas vertebrales radiográficas fue de 5.4% en el grupo de teriparatida y de 12% en el de risedronato. El 6% de las pacientes en el grupo de teriparatida tuvo al menos una nueva fractura vertebral o empeoramiento de una previa en comparación con el 12.9% en el grupo de risedronato, correspondiente a una reducción del riesgo relativo del 54%. La incidencia acumulada estimada de fracturas clínicas a los 24 meses fue de 4.8% en el grupo de teriparatida y de 9.8% en el de risedronato. El número necesario para tratar de las pacientes medicadas con teriparatida frente a las que recibían risedronato para prevenir nuevas fracturas vertebrales fue de 15, y respecto de nuevas fracturas clínicas, de 20. La incidencia acumulada de primera fractura no vertebral por fragilidad fue de 4% en el grupo de teriparatida y de 6.1% en el de risedronato. La razón de tasas de la primera fractura clínica entre la teriparatida (27 fracturas en 25 pacientes) y el risedronato (48 fracturas en 38 pacientes) se estimó con un modelo de regresión de Poisson y fue significativo a favor de la teriparatida (RR 0,56; IC del 95%: 0,35-0,90; $p = 0,017$). La incidencia de nuevas fracturas vertebrales moderadas y graves, múltiples fracturas vertebrales y todas las fracturas no vertebrales, con independencia del nivel de trauma, fue congruente con los otros resultados de fracturas. El 3.1% de las pacientes en el grupo de teriparatida y el 6% en el de risedronato sufrieron al menos una nueva fractura vertebral a los 12 meses. El porcentaje de pacientes con al menos una fractura durante los primeros y segundos intervalos de 12

meses y durante los 24 meses fue menor con la teriparatida que con el risedronato (Figura 1).

Se observaron mejorías significativas y clínicamente relevantes respecto del dolor de espalda y la calidad de vida con ambos tratamientos. Los EA más frecuentes con la teriparatida fueron dolor en las extremidades, mareos e hipercalemia. El EA grave más frecuente fue la caída (2.2% con teriparatida y 2.8% con risedronato) y el más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento, las náuseas (0.6% en cada grupo).

Discusión y conclusión

En el presente estudio, la teriparatida se asoció con menor riesgo de sufrir nuevas fracturas vertebrales, en comparación con el risedronato, a los 12 meses y a los 24 meses. Un porcentaje menor de pacientes en el grupo de teriparatida sufrieron al menos una fractura no vertebral durante los 24 meses, pero no se observaron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, el número total de fracturas clínicas y de fracturas no vertebrales durante los 24 meses de seguimiento fue significativamente menor en el grupo tratado con teriparatida.

En conclusión, en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que presentan riesgo elevado de fracturas, el tratamiento con teriparatida se asoció con una reducción significativa de la incidencia de fracturas vertebrales y clínicas en comparación con el risedronato. Los EA y los hallazgos de laboratorio concordaron con el perfil de seguridad del fármaco.

Los datos demuestran que la teriparatida es más eficaz para prevenir las fracturas en las pacientes con osteoporosis grave y concuerdan con los resultados de los estudios clínicos previos que compararon la teriparatida frente a los bisfosfonatos, con la fractura como criterio de valoración secundario.