



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA MASA ÓSEA PERIPROTÉSICA EN
PRÓTESIS TOTAL DE RODILLA TRAS TRATAMIENTO CON
DENOSUMAB. RESULTADOS CLÍNICOS Y
DENSITOMÉTRICOS**

AUTOR

Dr. José Carlos González Rodríguez
Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

DIRECTORES

Dr. Enric Cáceres i Palou.
Profesor Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad
Autónoma de Barcelona

Dr. Joan Carles Monllau García
Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Universidad
Autónoma de Barcelona

Dr. Fernando Celaya Ibáñez
Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de
Barcelona

TUTOR

Dr. Joan Carles Monllau García (Tutor de Tesis)
Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de
Barcelona

Programa de Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques.

Departament de Cirurgia.

Universitat Autònoma de Barcelona

ANY 2017

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradecer a mi mujer Anahí y a mis hijos Íria y Daniel por su comprensión y paciencia en los momentos que no he podido dedicarles durante la elaboración de esta tesis.

Posteriormente quiero agradecer al Doctor Joan Carles Monllau su impulso y estímulo para iniciar esta tarea. También agradecer a mis otros directores de tesis, el Doctor Enric Cáceres, mi primer jefe cuando era residente y el Doctor Fernando Celaya, mi maestro en la cirugía de rodilla.

En segundo lugar, a los doctores Ignasi Proubasta y Jorge Malouf que me ayudaron a elegir y desarrollar el tema de esta tesis y cuyos consejos fueron fundamentales para llegar al final.

Luego agradecer al Doctor Xavier Crusi, jefe de Servicio de COT, por su apoyo y ayuda y a mis compañeros de la Unidad de Rodilla del Servicio de COT, los doctores Xavier Aguilera, Marcos Jordán y Pablo Gelber por su ayuda a reclutar pacientes y sus consejos durante el ensayo clínico.

Por último y no por ello menos importante, agradecer el apoyo y el trabajo realizado por Ana Marín, Silvia Herrera y Sonia Casanova para desarrollar el estudio y controlar a los pacientes incluidos.

ÍNDICE

1. RESUMEN	Página 7
2. INTRODUCCIÓN	Página 13
3. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	Página 36
3.1. Hipótesis	Página 36
3.2. Objetivos	Página 36
4. MATERIAL Y MÉTODOS	Página 37
5. RESULTADOS	Página 54
6. DISCUSIÓN	Página 73
7. CONCLUSIONES	Página 82
8. BIBLIOGRAFÍA	Página 83

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ESTA TESIS:

ATR: artroplastia total de rodilla

DMO: densidad mineral ósea

MOP: masa ósea periprotésica

DXA: densitometría ósea

ROI: regiones de interés

RANKL: receptor activador del factor nuclear kappa-Beta ligando

OPG: osteoprotegerina

TNF: factor de necrosis tumoral

NTX: propéptido-N terminal

CTX: Beta Cross Laps o telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I.

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La masa ósea periprotésica (MOP) tras la implantación de una prótesis de rodilla se ve disminuida por diferentes factores y puede ser causa de complicaciones como fracturas periprotésicas y, a largo plazo, de aflojamientos asépticos con necesidad de ser revisadas quirúrgicamente. La fijación inicial de una prótesis articular, ya sea de cadera o rodilla, es de vital importancia en su supervivencia a largo plazo. En la práctica y en lo que a la artroplastia total de rodilla (ATR) se refiere, el contacto del componente tibial con el hueso, se produce a nivel periférico en los márgenes corticales y principalmente en la interfase cemento-hueso trabecular, lo que garantiza la transferencia de tensiones de la prótesis hacia estos. En caso de que este contacto sea deficitario o no se produzca, la superficie ósea sufre un proceso de atrofia o “estrés shielding”, confirmándose la íntima relación que existe entre la estructura del hueso y el estrés al que se ve sometido, según la ley de Wolff. Si por cualquier circunstancia, esta atrofia cortical evoluciona, el implante aumenta su contacto con el hueso esponjoso y, debido a que éste es menos resistente que el cortical, se producen toda una serie de microfracturas en el mismo, con fenómenos de micromovilidad y osteolisis secundaria hasta que la prótesis se asienta definitivamente o evoluciona hacia el aflojamiento y fallo, es decir, sufre una migración con respecto a su situación inicial. Con el fin de minimizar esta migración protésica, aparte de la colocación de la prótesis en la máxima neutralidad posible con respecto a su eje mecánico, diversas estrategias se han puesto en marcha con el fin de proporcionar la máxima estabilidad primaria del implante y evitar así que se desarrolle su aflojamiento y posterior migración, asegurando su supervivencia a largo plazo. Al respecto, los bifosfonatos, una familia de compuestos farmacológicos

que inhiben el efecto sobre la resorción ósea provocada por la Osteoporosis y otras enfermedades metabólicas óseas, representan un candidato potencial en el remodelado periprotésico de esta pérdida de masa ósea. Comparada con la primera generación de bifosfonatos, la segunda y tercera generación, entre los que se incluyen el alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronatos y zoledronato, presentan la ventaja de tener un efecto más rápido y más potente. En nuestro estudio, se utilizó el denosumab, un anticuerpo monoclonal en contra del RANK ligando, mucho más potente que los bisfosfonatos y con una forma de administración mucho más cómoda (subcutáneo cada 6 meses), lo cual garantiza la adherencia por parte del paciente.

Teniendo estas potenciales ventajas del denosumab sobre los bifosfonatos, se inició el estudio de la tesis doctoral que aquí se presenta.

JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

HIPÓTESIS

La hipótesis de esta tesis doctoral es que el denosumab, administrado a pacientes que son intervenidos de prótesis total de rodilla, evita la pérdida de masa ósea periprotésica en el componente tibial.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta tesis doctoral es valorar los cambios de densidad mineral ósea (DMO) alrededor del componente tibial protésico tras la intervención de prótesis total de rodilla con la administración de denosumab. Objetivos secundarios son la valoración de la calidad de vida mediante SF-36 y WOMAC, la funcionalidad

de la rodilla con el Knee Society Score (KSS), la disminución del remodelado óseo con los marcadores de remodelado y la seguridad del denosumab en prótesis total de rodilla.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un ensayo clínico prospectivo, longitudinal, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de denosumab comparado con placebo sobre una muestra de 60 pacientes (30 por grupo) intervenidos de prótesis total de rodilla diagnosticados de Gonartrosis primaria y mayores de 55 años. Se excluyeron aquellos pacientes con alergia conocida al denosumab, los que habían sido tratados con bifosfonatos previamente, los que estaban ya recibiendo algún tipo de tratamiento para la Osteoporosis, que habían recibido tratamiento con bifosfonatos durante más de 5 años, con enfermedades metabólicas óseas diferentes a la osteoporosis, con hipocalcemia, Insuficiencia renal o hepatopatía grave. Tras la firma del consentimiento informado por parte de los pacientes, se realizó la evaluación funcional de la rodilla y la intervención quirúrgica bajo isquemia de la extremidad con artrotomía pararrotiliana interna y cementación protésica. La prótesis utilizada fue el modelo PS de Genutech® (Surgival, Valencia, España). Los pacientes fueron dados de alta y citados al primer mes post intervención donde se realizó la administración de denosumab/placebo y se realizaron las densitometrías óseas (DXA) periprotésicas en las diferentes regiones de interés (ROI) descritas, en cadera y columna lumbar y las analíticas sanguíneas de control de seguridad y de marcadores óseos. Luego se repitieron las DXA periprotésicas y analíticas de control con evaluación funcional a los 3 y 6 meses. A los 12 meses se incluyó además de lo

anterior de nuevo las DXA de cadera y columna y los marcadores óseos y finalizaba el seguimiento del paciente en el estudio.

RESULTADOS

Entre los años 2013 y 2015 se reclutaron 60 pacientes para el ensayo clínico, de los que quedaron 56 al final del seguimiento. No se detectaron diferencias biométricas entre ambos grupos. Las DMO periprotésicas del grupo Denosumab evolucionaron de forma positiva mientras que las del grupo control disminuyeron, siendo las comparaciones estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en todas las regiones de interés, cadera y columna lumbar. También se produjeron diferencias entre ambos grupos con respecto a los marcadores de remodelado óseo. No se hallaron diferencias significativas en los test de funcionalidad y de calidad de vida de ambos grupos. Los ángulos femorotibiales pre y postoperatorios en ambos grupos no presentaron diferencias significativas.

DISCUSIÓN

Según la literatura revisada este es el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado que compara denosumab con placebo y evalúa la pérdida ósea periprotésica por medio de DXA en paciente con ATR. Estos resultados en cuanto a la DMO periprotésica coinciden con otros ensayos clínicos donde se usan bifosfonatos que mantienen la MOP tras prótesis de rodilla tras su administración oral. Se aprecia un aumento sobre todo de la región lateral de la tibia probablemente en relación a los cambios de angulación femoro-tibial y las fuerzas de compresión/distracción óseas alteradas tras la cirugía. Por esto es muy importante conseguir una normoalineación del eje femoro-tibial tras la intervención. En los

ensayos clínicos donde se utilizaron bifosfonatos en ATR, también se aprecia una disminución de los marcadores de remodelado y , al igual que nosotros, no aprecian cambios clínicos ni detectan signos de aflojamiento, explicable debido al corto seguimiento. En el único ensayo donde se utiliza denosumab frente a placebo en ATR los autores detectan una disminución de la migración inicial protésica por radioestereoisometría que apoya nuestros resultados del aumento de la DMO periprotésica.

CONCLUSIONES

Tras la colocación de una ATR, la administración de denosumab aumenta la DMO periprotésica del componente tibial, de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo.

La administración de denosumab no ha tenido ningún efecto sobre los cuestionarios clínicos de salud SF-36, ni tampoco sobre los correspondientes a la función de la rodilla (WOMAC y KSS) en el primer año postoperatorio de ATR.

La administración de denosumab produce una disminución estadísticamente significativa en los marcadores de remodelado óseo (Ostasa y CTX) en comparación con placebo.

La administración de denosumab es segura en la ATR ya que no altera ninguno de los parámetros sanguíneos de la función hepática y renal, al igual que el placebo.

Los pacientes en tratamiento con denosumab para la pérdida ósea periprotésica en la ATR, no presentaron ningún acontecimiento adverso, al igual que los pacientes en el grupo placebo.

2. INTRODUCCIÓN

La artroplastía total de rodilla (ATR) ha constituido uno de los más importantes avances quirúrgicos ortopédicos del siglo XX. Si bien en el decenio de 1950, Walldius, Shiers y otros¹, desarrollaron prótesis para ambas superficies articulares, con bisagras y vástagos intramedulares, no fue hasta 1971 en que Gunston² introdujo una prótesis de baja fricción basada en la experiencia de Charnley³: se trataba de dos superficies de acero que se articulaban con una superficie de polietileno de alta densidad, y cementadas al hueso con polimetilmetacrilato. De hecho, la prótesis de Gunston constituyó el inicio de la era moderna de las ATR. Desde entonces, el número de pacientes que se han beneficiado de esta cirugía no ha hecho más que crecer. Al respecto, en Estados Unidos se espera que la demanda de ATR en 2030 aumente un 673%⁴. Esto ha sido así, por el aumento de las expectativas de vida, la mejora en las técnicas utilizadas, la adquisición de mayor experiencia por parte del cirujano y personal sanitario, y una supervivencia del implante superior al 90% a los 10 años, 80% a los 15 años y 75% a los 20 años⁵. Sin embargo y como contrapartida, se espera un aumento de complicaciones a medida que aumente el número de pacientes intervenidos, aunque muchas de ellas derivadas de una desmesurada expectativa no cumplida por parte de estos pacientes.

Dentro de las complicaciones citadas en la ATR, se encuentra el aflojamiento aséptico secundario a la "enfermedad de las partículas", especialmente del componente tibial⁶. Debido al roce que se produce entre las superficies de los componentes articulares, se liberan toda una serie de partículas de desgaste derivadas del polietileno y/o del cemento óseo de metilmetacrilato, que inician una

reacción inflamatoria crónica granulomatosa en la interfase hueso-implante. Como consecuencia de ello, se origina una osteolisis alrededor del implante, lo que da lugar a su aflojamiento y a una movilidad anormal dentro de su alojamiento óseo.



Figura 1 Estudio radiográfico de rodilla portadora de una ATR, a los 8 años de la cirugía. Obsérvese la presencia de múltiples focos osteolíticos alrededor del componente tibial, tanto en la proyección AP (imagen izquierda) como lateral (imagen derecha).

De hecho, el porcentaje de esta complicación se sitúa entre un 3% y un 30% de los casos durante los 15 años siguientes a la cirugía^{7,8}. Sin embargo, existe otro tipo de aflojamiento aséptico que no tiene nada que ver con la "enfermedad de las partículas" y cuya etiología es multifactorial; entre los distintos factores involucrados, cabe citar: 1) la disminución de la masa ósea periprotésica (MOP) producida por el estrés mecánico metafisario generado por la llamada necrosis térmica ósea al realizar los cortes óseos con sierra durante la cirugía⁹; 2) el calor producido por la adición del cemento acrílico al fraguarse¹⁰; 3) la impactación de la prótesis dentro del hueso; 4) la posterior inmovilización relativa que se realiza en el periodo postoperatorio y, 5) el "estrés shielding", es decir, la respuesta remodeladora del

hueso en relación a cambios adaptativos al estrés mecánico que "puentea" las cargas a través de la prótesis y el cemento. Puesto que la prótesis es más rígida que el hueso, actúa sobre el mismo como un escudo. Es decir, el hueso no recibe ningún estímulo mecánico, ni de tensión ni de compresión, por lo que se produce una pérdida de masa ósea u osteopenia por resorción¹¹.

Se ha sugerido que el "estrés shielding" se produce por la actividad de los osteocitos o células óseas propiamente dichas. Como se sabe, estas células están interconectadas unas con otras mediante procesos dendríticos formando una red en toda la matriz ósea y la superficie del hueso. Pues bien, se piensa que los osteocitos son los responsables de la adaptación ósea a las fuerzas de compresión mecánicas. Esta teoría está basada en las demostraciones recientes que aprecian la falta total de respuesta ósea a las fuerzas mecánicas cuando se produce la eliminación previa de los osteocitos¹².

Por tanto, en ausencia de infección ni "enfermedad de las partículas", el llamado "estrés shielding", ya comentado previamente, ocupa un lugar determinante en cuanto al aflojamiento y posterior migración protésica¹¹.

Estudios previos indican que esta migración se inicia precozmente en el periodo postoperatorio, generalmente durante los primeros 3 meses, aunque puede que no se haga clínicamente aparente hasta pasados los diez años de la intervención¹³. Sea como sea, esta migración debe ser mínima para evitar problemas posteriores. Al respecto, se considera una migración aceptable por debajo de los 0.5 mm durante el primer año de la intervención, mientras que una migración de 1.6 mm o más es inaceptable. Una migración entre 0.5 y 1.6 mm se considera una prótesis de riesgo,

pues existe un 5% de los casos que requerirán una revisión quirúrgica a los 10 años¹³ (Figura 2).

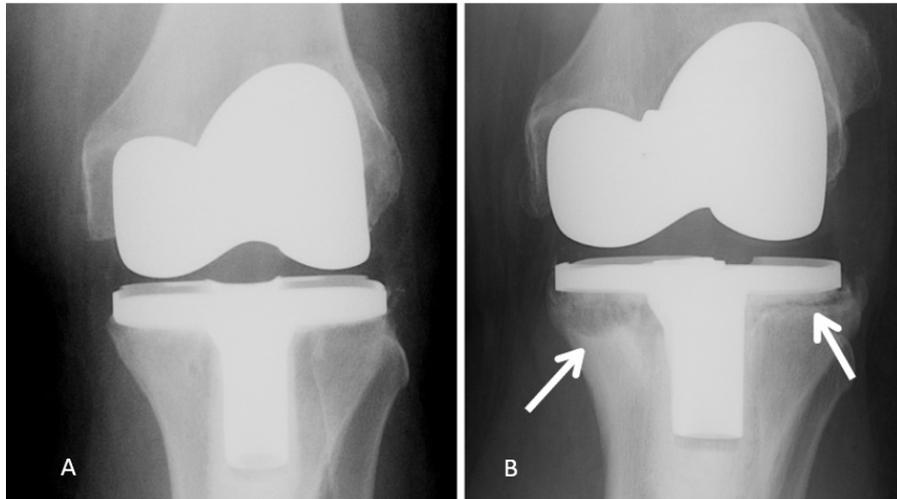


Figura 2 Estudio radiográfico de una rodilla con una ATR, que durante tres años no mostró ningún signo radiográfico de aflojamiento (A). Sin embargo, al cuarto año de la intervención (B), se empezó a observar una osteolisis periprotésica de más de 2 mm, por debajo del componente tibial (flechas).

En este sentido, diferentes estudios han puesto en evidencia que tras la intervención de ATR, se produce una disminución en la masa ósea, tanto a nivel de la región distal del fémur como proximal de la tibia, resultando más evidente a nivel de esta última y especialmente en los primeros 6 meses de la cirugía¹⁴. La masa ósea periprotésica está relacionada con las propiedades mecánicas del hueso trabecular lo que está directamente relacionado con la fijación protésica y su potencial fallo, ya sea por aflojamiento o por fractura¹⁵. Esta disminución de la masa ósea a nivel tibial aumenta la posibilidad de migración inicial de la bandeja protésica, encontrándose asociación clínica relevante entre esta migración inicial y el riesgo de revisión en los siguientes 10 años¹³. De que esta pérdida de masa ósea esté dentro de unos límites tolerables, dependerá entonces la supervivencia de la prótesis. Si por el contrario, se

produce una disminución excesiva de masa ósea alrededor del implante, muy probablemente se producirá el aflojamiento y migración de la prótesis y, en consecuencia, la necesidad de proceder a su recambio¹⁶. Además la baja masa ósea se relaciona con un aumento del riesgo de padecer una fractura periprotésica¹⁷, aunque el riesgo de padecer una fractura supracondílea de fémur es baja, entre un 0,3% y un 2,5%¹⁸. A pesar de todo, se da mucha importancia a la DMO periprotésica a la hora de asegurar la supervivencia a largo plazo de la prótesis de rodilla¹³.

Con el fin de evitar esta pérdida excesiva de masa ósea producida alrededor de los componentes de la ATR, hace unos años se empezaron a emplear los bifosfonatos, fármacos inhibidores de la resorción ósea, aunque su indicación principal fue para el tratamiento de la Osteoporosis postmenopáusica¹⁹.

BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos fueron originariamente sintetizados en el siglo XIX y se han usado para tratamiento de alteraciones del metabolismo del calcio en los últimos 40 años (enf. de Paget, osteolisis tumoral, osteoporosis y otras enfermedades que se caracterizan por el aumento de la resorción ósea)²⁰. Químicamente son análogos estables de los pirofosfatos que se encuentran abundantemente en la Naturaleza. Su estructura básica es una unión de fosfato-carbono-fosfato que permite muchas variantes al poder substituir el átomo de carbono o la esterificación del grupo fosfato²¹. Sin embargo, aunque todos tienen afinidad por la hidroxapatita a la cual se unen de manera estable, presentan notables diferencias en sus propiedades biológicas y su grado de actividad hasta el punto de que están divididos en dos

clases basadas en la presencia o ausencia de nitrógeno, que le confiere mayor capacidad biológica y diferentes grados de unión a la hidroxiapatita²². La presencia de nitrógeno también les confiere diferentes mecanismos de acción a nivel celular²³.

MECANISMO DE ACCIÓN

Aunque se caracterizan por una baja absorción intestinal (0.5%-2%) una vez llegan al torrente sanguíneo, aproximadamente el 50% de los bifosfonatos se depositan rápidamente en el hueso, siendo el resto eliminado, sin metabolizar, por la orina²³. Dada su clara afinidad por la hidroxiapatita, los bifosfonatos se depositan en zonas con alta remodelación, pues en esta fase pierde la capa de tejido conectivo y células que normalmente la recubren²³. Por esta razón, los bifosfonatos se depositan en zonas de alta remodelación ósea, especialmente en aquellas zonas de inflamación con mediadores que activan a los osteoclastos²⁴. Una vez unidos a la hidroxiapatita, se liberan cuando los osteoclastos fagocitan a los bifosfonatos al ser liberados en el medio ácido inducido por la presencia de dichos osteoclastos²⁵.

Los bifosfonatos afectan la resorción ósea mediada por osteoclastos de diversas maneras: disminuyen el reclutamiento, la diferenciación y la reabsorción de los osteoclastos²⁶. También previenen la reabsorción al inhibir la formación de osteoclastos aparte de afectar a los ya formados. Estudios experimentales sugieren que los bifosfonatos previenen la apoptosis mediada por glucocorticoides del osteocito y del osteoblasto in vitro e in vivo^{27,28}.

En cuanto al mecanismo molecular de acción de los bifosfonatos se han realizado esfuerzos desde la década de los 90 para describirlos. Es así que se han descrito dos grupos principales:

Un primer grupo comprende los llamados bifosfonatos no nitrogenados como el clodronato y etidronato. Son incorporados al metabolismo celular y crean metabolitos no hidrolizables similares al ATP que se acumulan dentro de la célula e interfieren con procesos celulares que llevan a la muerte del osteoclasto²⁹.

Por el contrario, el otro grupo de bifosfonatos contienen nitrógeno que interfiere específicamente determinadas reacciones metabólicas, notablemente en la vía del mevalonato para la síntesis de colesterol y otros esteroides. Estos bifosfonatos inhiben diferentes enzimas de esta vía metabólica con diferente intensidad, pero la más inhibida es la farnesil pirofosfato sintetasa³⁰.

El uso de los bifosfonatos como tratamiento para la osteoporosis se inició en los años 90, primero con etidronato en muchos países y luego con alendronato a nivel mundial. Tres nuevos bifosfonatos fueron luego introducidos en el mercado: risedronato, ibandronato y zoledronato. El minodronato es utilizado en Japón.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Gastrointestinales: son los efectos secundarios más frecuentes e importantes con la administración de bifosfonatos. Se producen náuseas, vómitos, dispepsia, gastritis y esofagitis. La irritación esofágica y la disfagia representan un potencial efecto secundario que dificulta la adherencia al tratamiento. Para evitar éstos, se deben

tener ciertas precauciones a la hora de tomarlos (cantidad de agua suficiente, medidas posturales para evitar reflujo). Su relación con el cáncer esofágico no esta demostrada³¹.

Respuesta de fase aguda: Descrita en el tratamiento endovenoso en un 12-42% de los pacientes en las primeras 72 horas postadministración. Es una reacción febril similar a la gripe que se trata con paracetamol o ibuprofeno³².

Hipocalcemia: al reducir el flujo de calcio desde el hueso al torrente sanguíneo, puede producirse hipocalcemia, normalmente asintomática y temporal, en un 1,3%³³ de pacientes en tratamiento con bifosfonatos. Esta circunstancia se ve aumentada en aquellos casos donde coexista una deficiencia de vitamina D³⁴.

Nefrotoxicidad: los bifosfonatos están contraindicados en la insuficiencia renal con aclaramientos menores de 35ml/min. No tienen un efecto directo de nefrotoxicidad pero se han descrito casos con el ácido zoledrónico a altas dosis por vía endovenosa³⁴.

Osteonecrosis de mandíbula: es una complicación poco frecuente pero con una alta morbilidad. Se describe sobre todo en aquellos pacientes con altas dosis para tratamiento de cáncer. Está descrita una incidencia de entre 0,02 y 4,3%³⁵. Está aumentada la incidencia cuando se tiene pobre salud dental y en aquellos pacientes en tratamiento con corticoides asociados³⁶.

Fracturas atípicas de fémur: son fracturas que se distinguen por la localización subtrocantérica, el trazo transversal u oblicuo corto, la presencia de traumatismo previo mínimo, la ausencia de conminución y el "pico" medial³⁷. Sin embargo la

incidencia de este tipo de fracturas es menor que el riesgo de sufrir una fractura por fragilidad ósea³⁸. Un metanálisis reciente ha demostrado un aumento ligero del riesgo de sufrir fracturas periprotésicas de rodilla en pacientes que estaban tratados con bifosfonatos³⁹.

Supresión de la remodelación ósea: metanálisis recientes demuestran que el tratamiento con bifosfonatos no retrasa la consolidación de las fracturas⁴⁰.

Fibrilación auricular: no se ha demostrado la asociación de tratamiento con bifosfonatos y el aumento de incidencia de fibrilación auricular⁴¹.

Inflamación periorbitaria: no está bien conocido el mecanismo de producción, pero hay un aumento de uveítis, escleritis, conjuntivitis y epiescleritis en pacientes tratados con bifosfonatos⁴².

Problemas musculoesqueléticos: se ha comunicado por la FDA ("Food and drug Administration"/Agencia Americana del medicamento) un aumento de la incidencia de dolores de tipo musculoesquelético sin que se hayan reportado más datos sobre este efecto⁴³.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LOS BIFOSFONATOS

A principios del año 2000 Hilding et al.⁴⁴ ya demostraron que el clodronato, administrado vía oral 3 semanas antes hasta 6 meses postoperatorios, evitaba la migración inicial de la prótesis de rodilla mediante estereoisometría frente a placebo. Posteriormente describieron la desaparición del efecto a los 4 años postoperatorios entre el grupo control y el que recibió clodronato⁴⁵. Soninvaara et

al.⁴⁶ en 2002 utilizan alendronato oral con suplementación de calcio en pacientes intervenidos de prótesis de rodilla observando que la MOP no disminuye en este grupo con respecto al grupo tratado únicamente con calcio oral hasta un año postintervención. Paralelamente Wang Ch. et al.⁴⁷ utilizan el alendronato durante 6 meses postoperatorios en prótesis de rodilla frente a placebo, obteniendo aumentos de la masa ósea periprotésica en el grupo de tratamiento. Concluyen que este aumento de la MOP puede llevar a una mejor fijación de la prótesis, aumentar su longevidad y disminuir la incidencia de fracturas periprotésicas. Los mismos autores aprecian la desaparición del efecto del alendronato a los tres años de la cirugía y concluyen que este efecto necesita ser mejor estudiado para saber si el efecto se prolonga manteniendo el tratamiento y si el tratamiento crónico protegería la ATR indefinidamente⁴⁸. Bhandari et al.⁴⁹ en un metanálisis de 6 ensayos aleatorizados con bifosfonatos sugieren que tienen un efecto beneficioso sobre el mantenimiento de la masa ósea periprotésica comparado con el grupo control. Hilding et al.⁵⁰ en otro ensayo clínico demuestran, con ibandronato local a nivel tibial, tras el corte quirúrgico con sierra frente a placebo, un aumento de la fijación protésica al disminuir la migración inicial por estereoisometría. Hanson et al.⁵¹ apreciaron en su estudio con alendronato oral que este efecto no se producía en prótesis de rodilla no cementadas. En un reciente metanálisis, Lin T. et al.⁵² sugieren un efecto protector de los bifosfonatos en la pérdida de masa ósea periprotésica después de una prótesis articular. Este efecto protector puede prolongarse hasta 18-70 meses después del abandono del tratamiento y es más evidente en los bifosfonatos de segunda y tercera generación que en los de primera generación. Aun así, concluyen que no hay resultados clínicos relevantes, ni recomendaciones claras para su óptima administración, ni para comprender el mecanismo de acción ni para valorar los

efectos secundarios potenciales que pueden ocurrir. Zhu L. et al.⁵³ realizaron un metanálisis más reciente que incluyó 17 ensayos clínicos con bifosfonatos en prótesis articulares, tanto de cadera como rodilla, donde concluían que existe una moderada evidencia que sugiere que, a corto y medio plazo, los bifosfonatos tienen un efecto prometedor. Sin embargo, no observan efectos protectores a largo plazo. Recomiendan bifosfonatos nitrogenados, en tratamiento de larga duración y concluyen que son más eficaces en mujeres que en hombres. Recientemente se ha demostrado que aumentan la masa ósea alrededor del vástago femoral y el acetábulo en pacientes afectados de osteolisis en prótesis total de cadera, indicando que tienen un efecto protector sobre la osteolisis mediada por partículas⁵⁴.

La interacción de este tipo de medicación con la implantación de una prótesis de rodilla artificial no está muy bien comprendida y se han realizado pocos estudios que intenten explicarlo. Se ha demostrado que los bifosfonatos reducen el riesgo de revisión quirúrgica en la prótesis de rodilla aunque estos datos deben ser tomados con precaución y se necesitan estudios más numerosos y mejor diseñados para confirmar estos resultados^{55,56}. Este efecto es más evidente en pacientes postoperados de prótesis de cadera que en prótesis de rodilla⁵⁷. Es interesante observar que el tratamiento preoperatorio con bifosfonatos no disminuye el riesgo de revisión y los pacientes que reciben tratamiento antes de la intervención, tienen el mismo riesgo que aquellos que no reciben tratamiento. Este efecto, Prieto-Alhambra et al.⁵⁷ lo explican por la disminución del remodelado del hueso dañado durante la implantación quirúrgica. Por el contrario, cuando son administrados postoperatoriamente tendrían un efecto protector sobre la osteolisis mediada por la inflamación postquirúrgica. También Thillemann et al.⁵⁸ demuestran que el

tratamiento durante periodos cortos aumenta el riesgo de revisión por infección protésica y que cuando los pacientes son tratados durante periodos largos pueden producir los efectos indeseables antes mencionados (cáncer esofágico, osteonecrosis de la mandíbula, fibrilación auricular⁵⁹. Por lo tanto, el uso poco juicioso de los bifosfonatos puede llevar al fracaso de la prótesis articular⁵⁶. Namba et al.³⁹ realizan un estudio retrospectivo sobre más de 34.000 prótesis de rodilla y observan una menor tasa de recambio protésico en pacientes mayores de 65 años que toman bifosfonatos independientemente de su masa ósea previa y en aquellos pacientes menores de 65 años observan una menor tasa de revisión en los que, tomando bifosfonatos, tienen masas óseas disminuidas. Concluyen también que se requieren más estudios para dar una recomendación sobre la manera y el tiempo de duración del tratamiento con bifosfonatos para realizar una profilaxis del recambio protésico.

De todas maneras, hasta el día de hoy, no hay consenso sobre el uso de bifosfonatos sobre cuánto tiempo usarlos, qué cantidad de dosis administrar y la frecuencia de administración de estas dosis para prevenir los efectos adversos sin que se reduzca la eficacia del tratamiento.

Posteriormente, se amplió su campo de acción para otras patologías como el cáncer de mama y de próstata con metástasis óseas, enfermedad de Paget, mieloma y otras alteraciones que provocan fragilidad ósea, como la enfermedad renal crónica tratada con diálisis³⁴.

A pesar de ello, la puerta a la investigación con estos fármacos en la prevención de una pérdida excesiva de masa ósea tras la colocación de una prótesis articular, está abierta y, en este sentido, es donde hemos centrado nuestro trabajo, aunque con la introducción de dos propuestas nuevas:

1. El fármaco empleado.
2. La metodología.

1. EL FÁRMACO EMPLEADO

Con respecto a la primera propuesta, en el presente estudio hemos utilizado el denosumab:

DENOSUMAB

MECANISMO DE ACCIÓN

El denosumab es un anticuerpo monoclonal, concretamente una Inmunoglobulina G2, que presenta una alta especificidad y afinidad por el receptor activador del factor nuclear kappa-Beta ligando (RANKL), uno de los sistemas mas importantes y específicos que controlan el “turn-over” óseo⁶⁰. Es el primer anticuerpo monoclonal humano y bloquea la vía del RANKL. Durante muchos años se desconocía la sustancia que regulaba la resorción y formación ósea. Una vez identificado el RANK, su ligando RANKL y la Osteoprotegerina (OPG) se comprobó que pertenecían a la familia del Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y a su vez a la gran familia de las citokinas^{61,62}. RANKL controla la osteoclastogénesis estimulando la diferenciación del osteoclasto precursor y la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, mientras que la OPG actúa como falso receptor del RANKL e inhibe

todos estos efectos^{63,64,65,66}. El equilibrio entre la concentración local de OPG y RANKL es el mecanismo final mediante el cual las hormonas sistémicas, los factores de crecimiento y citocinas regulan el “turn-over” óseo y finalmente la masa ósea⁶⁷. La inhibición del RANKL y el aumento de la OPG entonces disminuye la resorción ósea y por la tanto disminuye la porosidad cortical incrementando la densidad mineral y resistencia ósea (Figura 3).

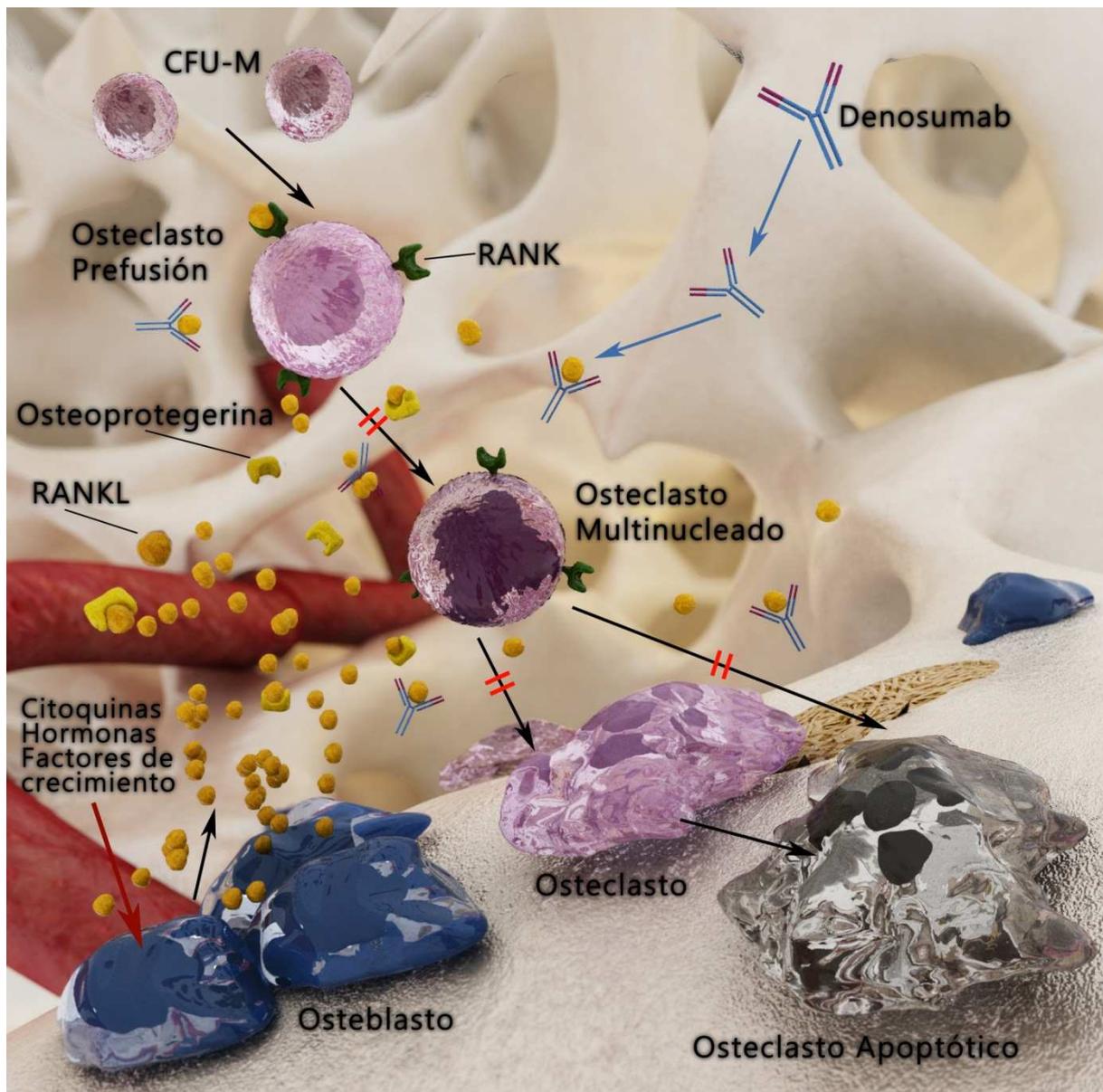


Figura 3 Mecanismo de acción del denosumab sobre el ciclo de activación del Osteoclasto. (Imagen cortesía de David Borrego Isabel)

FARMACOCINÈTICA Y METABOLISMO

La absorción de denosumab no es lineal con la dosis administrada. Se administra de forma subcutánea, se absorbe por el sistema linfático que lo drena al torrente circulatorio con una biodisponibilidad del 50 hasta el 100%. En ensayos en fase I prospectivos, aleatorizados, doble ciego con denosumab, la concentración sérica de denosumab aumentaba rápidamente durante 3 semanas tras la administración subcutánea en mujeres postmenopáusicas sanas y se mantuvieron hasta 9 meses postadministración⁶⁸. Los marcadores óseos de resorción ósea (propéptido-N terminal o NTX) urinarios permanecieron disminuidos inicialmente desde las 12 horas postadministración hasta 6 meses, con un máximo de supresión de media del 84%. La eliminación del fármaco se realiza por el sistema retículo endotelial y no parece que se elimine ninguna cantidad de fármaco por el riñón, por lo que la eficacia del tratamiento con denosumab no se ve afectada en caso de Insuficiencia Renal ni tampoco se deben ajustar las dosis en estos casos. Parece que en casos de insuficiencia renal severa en tratamiento con hemodiálisis aumenta el porcentaje de hipocalcemia sintomática hasta un 30%^{69,70}. El efecto inicial es similar con las diferentes dosis utilizadas y únicamente se diferencian en la duración del efecto que si es dosis dependiente.

ENSAYOS CLÍNICOS DENOSUMAB EN OSTEOPOROSIS POSTMENOPÁUSICA

Efecto sobre los marcadores del remodelado óseo

En estudios sobre eficacia y seguridad del denosumab en mujeres postmenopáusicas administrado subcutáneamente se aprecia una disminución de los niveles séricos del telopéptido C-terminal (CTX) comparado con el grupo placebo a los tres días de iniciado el tratamiento. El máximo de reducción de los niveles de

CTX fue de un 88% comparado con un 6% en el grupo placebo. Para los niveles en orina del propéptido N-terminal (NTX)/creatinina la disminución fue igual que los anteriores. La fosfatasa alcalina ósea específica disminuía al mes de iniciado el tratamiento⁷¹. La disminución de estos marcadores se mantiene durante el segundo año de tratamiento con denosumab subcutáneo comparado con el grupo placebo⁷².

En el ensayo para determinar la eficacia de denosumab comparado con alendronato (DECIDE; n=1.189) se comparó el denosumab con el alendronato oral (70 mg. semanal) en mujeres con masa ósea baja y se apreció una mayor inhibición significativa de los marcadores de remodelado en el grupo de denosumab. Incluso se apreció una mayor inhibición en el propéptido n-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) en el grupo del denosumab⁷³.

Efecto sobre la masa mineral ósea

En el ensayo DECIDE los cambios en la masa mineral ósea en cadera, cuello femoral, trocánter, columna lumbar y tercio distal de radio fueron mayores en el grupo tratado con denosumab. La ganancia en masa mineral ósea se produce tan pronto como al mes de iniciado el tratamiento. Esta ganancia se mantiene durante al menos 5 años según el estudio realizado para valorar la eficacia del denosumab en pacientes postemopaúsicas e incluso a los 8 años de tratamiento⁷⁴.

Efecto sobre las fracturas osteoporóticas

Se ha realizado el llamado ensayo FREEDOM (Fractura reduction Evaluation of denosumab in Osteoporosis Every 6 Months) de manera aleatorizada en 7.868 mujeres postmenopáusicas con Osteoporosis con dos grupos: placebo y denosumab 60mg/6 meses durante un periodo de tres años⁷⁵. El grupo de denosumab presentó una disminución del riesgo de fractura vertebral de un 68% comparado con el grupo de placebo. (2,3% vs. 7,2%. $P < 0,0001$), 40% en reducción de fractura de cadera (0,7% denosumab vs 1.2% placebo. $P = 0.036$) y 20% de reducción en el riesgo de fractura no vertebral (6,5% denosumab vs. 8.0% placebo; $p = 0,011$). Las pacientes del grupo de denosumab incrementaron significativamente la masa mineral ósea en todos los lugares incluido el antebrazo. A los 3 años, el número de pacientes a tratar para prevenir una nueva fractura vertebral y de cadera fue de 21 y 232 respectivamente. La reducción en el riesgo absoluto fue todavía mayor en pacientes con múltiples factores de riesgo como la presencia de una fractura previa o una masa mineral ósea previa baja en el cuello femoral⁷⁶. Este ensayo se prolongó durante 2 años más con todos los pacientes recibiendo tratamiento con Denosumab y los datos sugieren que el tratamiento continúa protegiendo a los 5 años contra la fractura vertebral y no vertebral. La Densidad Mineral ósea aumentó un 13,7% en columna lumbar y un 7% en cadera. Los pacientes que recibieron denosumab que venían del grupo placebo tuvieron los mismos resultados que los pacientes del grupo inicialmente tratado con denosumab a los 2 años⁷⁷. Posteriores análisis de los datos de este estudio demostraron la reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral⁷⁸ en pacientes por encima y por debajo de los 75 años. El tratamiento mantenido en mujeres con osteoporosis postmenopáusica durante 8 años presenta bajas tasas de fractura y un perfil riesgo/beneficio favorable⁷⁹.

Efecto sobre la microarquitectura, mineralización y resistencia ósea

En el estudio FREEDOM se realizaron biopsias de cresta iliaca a los 24 y 36 meses postratamiento con denosumab y placebo mostraron hueso lamelar normal, mineralización normal y ausencia de fibrosis en médula ósea en todos los casos. Se encontró “doble labeling” en el 94% de los pacientes tratados con placebo y en un 19% en aquellos tratados con denosumab. A los 24 meses los pacientes con denosumab presentaban menor porosidad cortical y un aumento de volumen de la densidad mineral ósea en el hueso cortical⁸⁰. A los 5 años el tratamiento con denosumab presentaba una calidad ósea normal con un “turn-over óseo” reducido⁸¹. En otra vertiente del estudio FREEDOM se estudió la resistencia ósea de la columna y la cadera utilizando análisis de elementos finitos y tomografías cuantitativas de la columna. Los elementos finitos demostraron un aumento de la resistencia de la cadera de un 5,3% a los 12 meses y de un 8,6% a los 36 meses en el grupo de denosumab. Cambios similares se apreciaron en la columna (aumento de la resistencia en un 18,2% a los 36 meses) en el grupo de denosumab. Los últimos análisis con elementos finitos demostraron que la resistencia ósea a nivel trabecular se perdía en el grupo placebo a nivel de la cadera y la columna, mientras que por el contrario, aumentaba tanto en el hueso cortical como en el trabecular en el grupo de denosumab⁸².

COMPARACIÓN CON BIFOSFONATOS

En el estudio DECIDE⁷³ que comparaba denosumab con alendronato, a los sujetos del estudio se les administró alendronato 70mg semanal durante un mes y luego fueron aleatorizados para recibir tratamiento con denosumab o continuar con el alendronato oral hasta los 12 meses. En aquellos sujetos que cambiaron a

denosumab se apreció un aumento en la masa mineral ósea en la cadera mayor que los que continuaron con alendronato. Mayores densidades óseas se consiguieron también en la columna, cuello femoral y tercio distal de radio. Los niveles séricos de CTX en el grupo denosumab permanecieron por debajo de los niveles del grupo alendronato en todos los momentos analizados del estudio.

COMBINACIÓN CON TERIPARATIDE

La combinación de tratamiento de teriparatide con denosumab produjo un aumento mayor de la masa mineral ósea que ambos tratamientos tomados por separado. Esto ocurre tanto en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera por lo que se ha considerado el tratamiento conjunto en aquellos pacientes con un muy alto riesgo de fractura⁸³.

EFFECTOS ADVERSOS

En el estudio FREEDOM no se advirtieron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos en ambos grupos o abandono del estudio debido a efectos adversos. No se produjo ninguna hipocalcemia en el grupo de tratamiento con denosumab. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el denosumab en la incidencia de cáncer, infecciones, complicaciones cardiovasculares, caídas y eczema. Ningún paciente desarrolló anticuerpos antidenosumab. Se han comunicado cuatro casos de fractura femoral atípica en todos los pacientes tratados con denosumab (se estima una exposición de 1,252,566 pacientes-año) y todos tomaban previamente bifosfonatos. Se han comunicado 32 osteonecrosis de mandíbula, 8 episodios de hipocalcemia severa donde 7 de los 8 pacientes presentaban insuficiencia renal previa. La hipocalcemia

se producía siempre en los primeros 30 días postadministración del denosumab y la mayoría se resolvieron con tratamiento de calcio y vitamina D. Las reacciones alérgicas incluyeron hipotensión, disnea, tensión en la faringe, edema facial y de vías respiratorias altas, prurito y/o urticaria. Requirieron tratamiento con antihistamínicos y corticoides sin resultar fatal ninguna de estas reacciones⁸⁴.

No se informó de ninguna interacción en el estudio FREEDOM con el proceso de consolidación ósea, informándose de 7 retrasos de consolidación (5 en el grupo Placebo donde uno evolucionó hacia pseudoartrosis y 2 en el grupo denosumab).

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL DENOSUMAB EN IMPLANTES ÓSEOS

Aspenberg et al.⁸⁵ en el año 2011 iniciaron el estudio con denosumab frente a alendronato y a placebo en modelos de osteolisis perimplante óseo en ratas de laboratorio, consiguiendo una disminución de la resorción ósea, de la cantidad de osteoclastos presentes en las biopsias y una disminución de marcadores de resorción ósea mayor que en los otros grupos. Posteriormente Bernhardsson et al.⁸⁶ demostraron el aumento de la fijación de tornillos de esponjosa en ratas tratadas con denosumab frente a grupo de alendronato y control. Finalmente Ledin et al.⁸⁷ han demostrado una reducción en la migración inicial (hasta los 24 meses postoperatorios) mediante estereoisometría, en pacientes operados de prótesis de rodilla tratados con denosumab frente a un grupo control tratado con placebo y concluyen que podría disminuir la tasa de revisión a largo plazo por aflojamiento aséptico. Hasta la fecha, no existen ensayos clínicos publicados que utilicen denosumab en prótesis articulares midiendo la densidad mineral ósea periprotésica mediante Densitometría ósea.

Si bien tanto los bifosfonatos como el denosumab se emplean para minimizar la pérdida de masa ósea, presentan mecanismos de acción totalmente diferentes entre si como hemos visto. Así, mientras los bifosfonatos inhiben la actividad metabólica intracelular de los osteoclastos al ser fagocitados por éstos en la hidroxiapatita del hueso³⁰, el denosumab, un anticuerpo monoclonal, impide la interacción RANKL/RANK, con lo que se inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Además, tanto la vía de administración como las dosis son totalmente diferentes. Así, mientras que la vía de administración de los bifosfonatos suele ser oral, con comprimidos semanales, lo que dificulta la adherencia al tratamiento³⁴, la vía del denosumab es subcutánea, con una sola dosis cada 6 meses. Por último, comentar que el denosumab no se acumula en el hueso, por lo que su efecto es totalmente reversible, a diferencia de los bifosfonatos, en los que perdura su acción algunos meses después de suprimir el tratamiento.

2. METODOLOGÍA

Con respecto a la segunda propuesta, la metodología, hemos introducido la valoración clínica de los resultados mediante los cuestionarios de salud SF-36⁸⁸, así como los específicos de rodilla WOMAC⁸⁹ y el Knee Society Score (KSS)⁹⁰. Adicionalmente, se ha estudiado el remodelado óseo a partir de las determinaciones séricas de la fosfatasa alcalina específica ósea (Ostasa) y el beta-cross laps (*). Con estas medidas clínicas y sanguíneas, se ha pretendido potenciar el valor de la metodología empleada.

Nota: (*) Beta Cross Laps (CTX): es el telopéptido carboxilo-terminal del colágeno tipo I. Es uno de los marcadores óseos que presenta mayor sensibilidad y especificidad en este momento y puede evaluarse en suero o plasma de forma automatizada. Determina de forma más sensible el aumento en la resorción ósea resultante en el hiperparatiroidismo primario y la disminución en pacientes con osteoporosis en respuesta a tratamiento antirresortivo.

Por otra parte a la hora de medir la DMO se ha utilizado la Densitometría:

DENSITOMETRÍA OSEA (DXA)

La Densitometría (DXA) se desarrolló para medir la densidad mineral ósea de la columna lumbar, el cuello femoral y el cuerpo entero con una mínima exposición a la radiación de los pacientes.⁹¹ Es un método preciso y reproducible para medir la densidad ósea periprotésica con un bajo error de precisión, un bajo coeficiente de variación y una buena reproducibilidad en estudios previos^{92,93,94}. LA DXA puede cuantificar la densidad ósea con precisión y está ganando interés como parámetro de referencia en el seguimiento de prótesis articulares ya que se puede correlacionar con la fijación protésica⁹⁵. Existen algoritmos de software comerciales que permiten la medición de la densidad ósea que se encuentra adyacente a implantes metálicos. Son los llamados programas de sustracción de metal, que detectan y permiten eliminar el componente metálico de la prótesis articular en la medición de la densidad ósea¹⁴. Esto permite medir la densidad ósea en regiones previamente definidas o Regiones de Interés (ROI) que se adaptan a diferentes diseños protésicos. La precisión está relacionada con la exactitud del densitómetro y el

software a él asociado y también a la exactitud y sistematización de la posición del paciente en el estudio.^{96,97}

La DXA puede ser utilizada para el seguimiento del remodelado óseo en la ATR⁹⁸. Robertson et al.⁹⁹ demostraron la superioridad de la DXA sobre otros métodos para valorar cambios en la masa ósea después de una ATR. Soninvaara et al.^{100,101} describieron los cambios en la densidad mineral ósea en el fémur distal y la tibia proximal al año de realizar una ATR cementada. A nivel femoral, la mayor pérdida se observó a los tres meses con un porcentaje que iba del 11% al 15% en todas las regiones de interés metafisarias examinadas. A los 12 meses la pérdida de masa ósea variaba entre un 12% y un 22,8%. A nivel tibial la región medial en las rodillas con alineación en varo partían de masas óseas mayores que las rodillas alineadas en valgo. Apreciaron mayores pérdidas en los tres primeros meses en la zona diafisaria de la tibia (3%) mientras que en las zonas metafisarias variaban desde un 2,6% en la metáfisis interna a un 0,06% en la metáfisis externa. Al año de seguimiento, la región medial disminuyó un 6,6% y la zona diafisaria un 4,7%. La región lateral no varió en este periodo. Sobre el método de fijación protésica, Abu-Rajab et al.¹⁰² demostraron la misma cantidad de "estrés shielding" alrededor de los componentes femorales tanto en ATR cementadas como no cementadas. La poca influencia que tiene el método de fijación protésico se confirmó con el estudio de Kamath et al.¹⁰³ en 2008 con 4 años de seguimiento con un modelo de plataforma rotatoria. La pérdida ósea femoral en ATR parece relacionada con el fenómeno de estrés shielding, siendo mayor en los primeros 3-6 meses y en la parte tibial está mas relacionada con los cambios de alineación postoperatorios y por tanto con la transferencia de cargas en el componente tibial⁹⁹.

3. JUSTIFICACION DE LA TESIS

3.1. Hipótesis de trabajo

El denosumab aumenta la densidad mineral ósea (DMO) periprotésica del componente tibial tras una ATR.

3.2. Objetivos

El objetivo principal del estudio es valorar, tras la administración de denosumab, los cambios producidos en la DMO (medida en g/cm²), en la región periprotésica proximal de la tibia en pacientes intervenidos de una ATR.

Y como objetivos secundarios:

- A)** Evaluar la mejoría en la calidad de vida mediante el cuestionario de salud SF-36.
- B)** Cuantificar la ganancia funcional de la rodilla mediante los cuestionarios WOMAC y el Knee Society Scores (KSS).
- C)** Valorar el remodelado óseo con los marcadores óseos siguientes:
 - Fosfatasa alcalina específica ósea u Ostasa
 - Beta-cross laps (CTX) (*)
- D)** Verificar la seguridad del denosumab en la ATR.

En la analítica sanguínea, como parámetros de seguridad y para la monitorización de los pacientes, también se solicitaron los valores de la función renal y hepática, así como los valores de calcio y fosfatasa alcalina.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Tipo de trabajo

Se trata de un ensayo clínico prospectivo, longitudinal, unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de denosumab comparado con placebo.

Este estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos básicos contenidos en la Declaración de Helsinki (Revisión de Seul, Korea, octubre 2008), y según la reglamentación española (Real Decreto 223/2004). El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y la Agencia Española del Medicamento. El estudio fue financiado por el servicio de cirugía ortopédica y traumatológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por medio de donaciones recibidas por Surgival, Grupo Cosías, Valencia, España. El denosumab (Prolia®) fue donado por Amgen España.

La participación de los sujetos en este estudio ha sido libre, voluntaria, no remunerada e independiente. A todos ellos se les proporcionó un documento de consentimiento informado (original y copia) que leyeron, comprendieron y firmaron tras ser respondidas todas sus preguntas y aclaradas sus dudas sobre dicho ensayo.

Los datos recogidos de los sujetos incluidos en el estudio fueron tratados de manera que se garantizó la confidencialidad según lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Los pacientes se identificaron únicamente con un número de código. Los datos se recogieron en un “Cuaderno de

Recogida de datos” que se trató de forma confidencial teniendo únicamente acceso a él los investigadores principales.

4.2. Pacientes

Se incluyó una población de pacientes mayores de 55 años diagnosticados de Gonartrosis (artrosis de rodilla) con indicación de ATR.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con alergia demostrada al denosumab.
- Pacientes que estaban ya recibiendo algún tipo de tratamiento para la Osteoporosis.
- Pacientes que habían recibido tratamiento con bifosfonatos durante más de 5 años
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas diferentes a la osteoporosis.
- Pacientes con hipocalcemia.
- Pacientes con Insuficiencia renal grave.
- Pacientes con hepatopatía grave.

En cuanto al tamaño muestral, se calculó en 60 casos, repartidos equitativamente en 30 pacientes por grupo. Para el cálculo de dicho número se ha partido de los datos previamente publicados⁴⁷. Se asume que la situación de partida será similar, por el efecto de la aleatorización. Sin embargo, si no fuera así, el análisis final contemplaría esa posible diferencia, mediante un ANOVA de tres factores (el factor tratamiento, el factor tiempo y el nuevo posible factor detectado significativo).

La diferencia entre los dos grupos al final del seguimiento (12 meses) se calculó que sería de un 20%. Por ejemplo, valores medios de DMO de 0.90 g/cm² en el grupo tratamiento implicarían una media de 0.72 g/cm² en el grupo control. La variabilidad estimada para dichos promedios se ha fijado en algo más del 23 %, superior a la existente en la publicación referenciada. Así mismo, para el cálculo de la muestra, se ha fijado la probabilidad de cometer un error de tipo I en el valor usual del 5% ($\alpha = 0.05$), una aproximación bilateral y con una potencia cercana al 90%. Cabe señalar que con la potencia indicada se podrían soportar pérdidas ligeramente superiores al 20% (Sample Power 2.0).

4.3. Recogida de datos

A todos los pacientes se les brindó un documento de consentimiento informado, en el cual se les explicaba el estudio que se iba llevar a cabo así como la posibilidad de ser reclutados para el mismo.

A los pacientes que aceptaban entrar en el estudio, después de firmar el documento de consentimiento informado, en el momento del ingreso se les asignaba un número de orden que coincidió con el de aleatorización de una unidad de tratamiento, preparada para tal fin por el departamento de Farmacia. Se identificó la extremidad inferior a ser intervenida con rotulador así como las iniciales del médico que practicaba la intervención. Al mismo tiempo, se efectuaban los cuestionarios de salud SF-36 y los correspondientes a la función de la rodilla (WOMAC y el KSS funcional y clínico). Todos estos datos fueron anotados en el “cuaderno de recogida de datos”, así como la identificación del paciente (iniciales, género, fecha de nacimiento, número de paciente) y los valores basales de las variables del estudio.

Una vez en quirófano, se comprobaban los datos, la firma del consentimiento informado y se aclaraba cualquier duda en cuanto al procedimiento quirúrgico o en el seguimiento posterior.

4.4. Intervención

Todas las intervenciones fueron realizadas por cirujanos senior del Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, con amplia experiencia en cirugía protésica de rodilla, utilizando la misma técnica operatoria, sobre pacientes con la misma técnica anestésica y con un mismo modelo protésico.

4.4.1. Prótesis utilizada

La ATR utilizada en todos los casos, fue del tipo Genutech[®] (Surgival Valencia, España). Se trata de un modelo protésico con componente femoral de multirradio con polietilenos diseñados para la conservación del ligamento cruzado posterior (NPS) y para su sustitución (PS) (**Figura 4**).



Figura 4 Modelo protésico GENUTECH® PS. (Imagen cedida por Surgival)

El componente protésico femoral PS presenta una tróclea ensanchada para su adaptación al recorrido patelar durante la flexo-extensión. Es un componente femoral multirradio con cajetín central para acoger al poste del polietileno tibial, permitiendo su diseño una flexión de hasta 140° (**Figura 5**).



Figura 5 Componente femoral Genutech PS. En la imagen de la derecha se aprecian los diferentes diámetros de radio del componente. (Imagen cedida por Surgival)

El Polietileno PS del sistema Genutech es un Polietileno de Ultra alto peso molecular (UHMWPE) con una composición GUR 1020 en proceso de moldeo por compresión, lo que ofrece unas características de alta resistencia y minimiza las condiciones de desgaste **(Figura 6)**.



Figura 6 Polietileno Genutech PS. (Imagen cedida por Surgival)

El componente o bandeja tibial se usa para modelos NPS o PS indistintamente y fijan el polietileno mediante un sistema de punta de flecha y perno anterior. Presenta un poste central con zona “cono Morse” para adición de vástago de diferentes longitudes y un tornillo de compresión proximal secundario. Además, despliega unas quillas laterales que se ensanchan lateralmente para aumentar su momento de inercia y mejorar su comportamiento en rotación **(Figura 7)**.



Figura 7 Bandeja tibial Genutech ®. En la imagen de la derecha se aprecia el diseño de la quilla con ensanchamiento lateral. (Imagen cedida por Surgival)

4.4.2. Procedimiento

Mediante isquemia preventiva con utilización de torniquete neumático a 350 mm Hg., colocado en la raíz del muslo, se practica una incisión cutánea media anterior y longitudinal, centrada en la articulación fémorotibial. Después de disecar cuidadosamente el plano graso mediante dos “flaps”, se procede a la artrotomía pararrotiliana medial, procurando la mínima agresión de la sinovial. A continuación se resecan ambos meniscos, respetando al máximo su zona parameniscal. Durante todo este procedimiento, se lleva a cabo una cuidadosa y meticulosa hemostasia por electrocoagulación de todo el tejido de partes blandas sangrantes. Una vez realizada la medición de tamaño del implante, se practican los cortes óseos, tanto a nivel femoral como tibial y, a continuación, se insertan ambos componentes protésicos definitivos mediante la utilización de cemento. Finalizado este paso, se cierra por planos la herida quirúrgica, dejando en su interior dos sistemas de drenaje estándar conectados a un circuito cerrado con una presión de aspiración continua.

Después se coloca un vendaje compresivo y se abren los sistemas de aspiración de los redones.

4.4.3. Postoperatorio

Al alta, los pacientes siguieron el protocolo de Rehabilitación postoperatoria habitual para Prótesis de Rodilla que incluye deambulación en carga con ejercicios de movilidad (flexo-extensión activa y pasiva) y fortalecimiento muscular supervisados por un Fisioterapeuta. Todos fueron citados antes del primer mes de la cirugía para la realización de una DMO basal de cadera, columna vertebral y de ambas rodillas. Para el estudio de la rodilla intervenida se realizó una división en las llamadas Regiones de interés (ROI), que se definieron en tres zonas alrededor del componente tibial (R1, R2 y R3), tanto en el plano frontal como lateral (**Figura 8**).

Tres regiones de interés fueron diseñadas en este estudio tanto en la visión anteroposterior como en la lateral en base a estudios previos⁹⁵. Así, en la visión anteroposterior se definen las siguientes regiones de tal manera:

Región 1: aquella medial al vástago tibial. Incluye la zona ósea que va desde la parte medial del vástago hasta la cortical interna tibial. Como límite superior está la aleta tibial interna con la bandeja tibial interna y el inferior hasta la punta del vástago tibial.

Región 2: aquella lateral al vástago tibial. Incluye la zona entre el borde lateral del vástago tibial hasta la cortical externa de la tibia. Como límite superior, la bandeja y aleta tibial externa e inferior hasta la punta del vástago tibial.

Región 3: la situada por debajo del vástago tibial. Incluye la zona ósea hasta 2,5 cm. por debajo de la puntal del vástago tibial en la zona comprendida entre ambas corticales tibiales.

En la visión lateral se describen las regiones de la siguiente manera:

Región 1: es la región localizada anterior al vástago tibial hasta la cortical anterior de la tibia.

Región 2: aquella localizada desde el borde posterior del vástago tibial hasta la cortical posterior de la tibia.

Región 3: es la región por debajo del vástago tibial. Incluye la zona ósea entre ambas corticales hasta 2,5 cm. por debajo de la punta del vástago tibial.

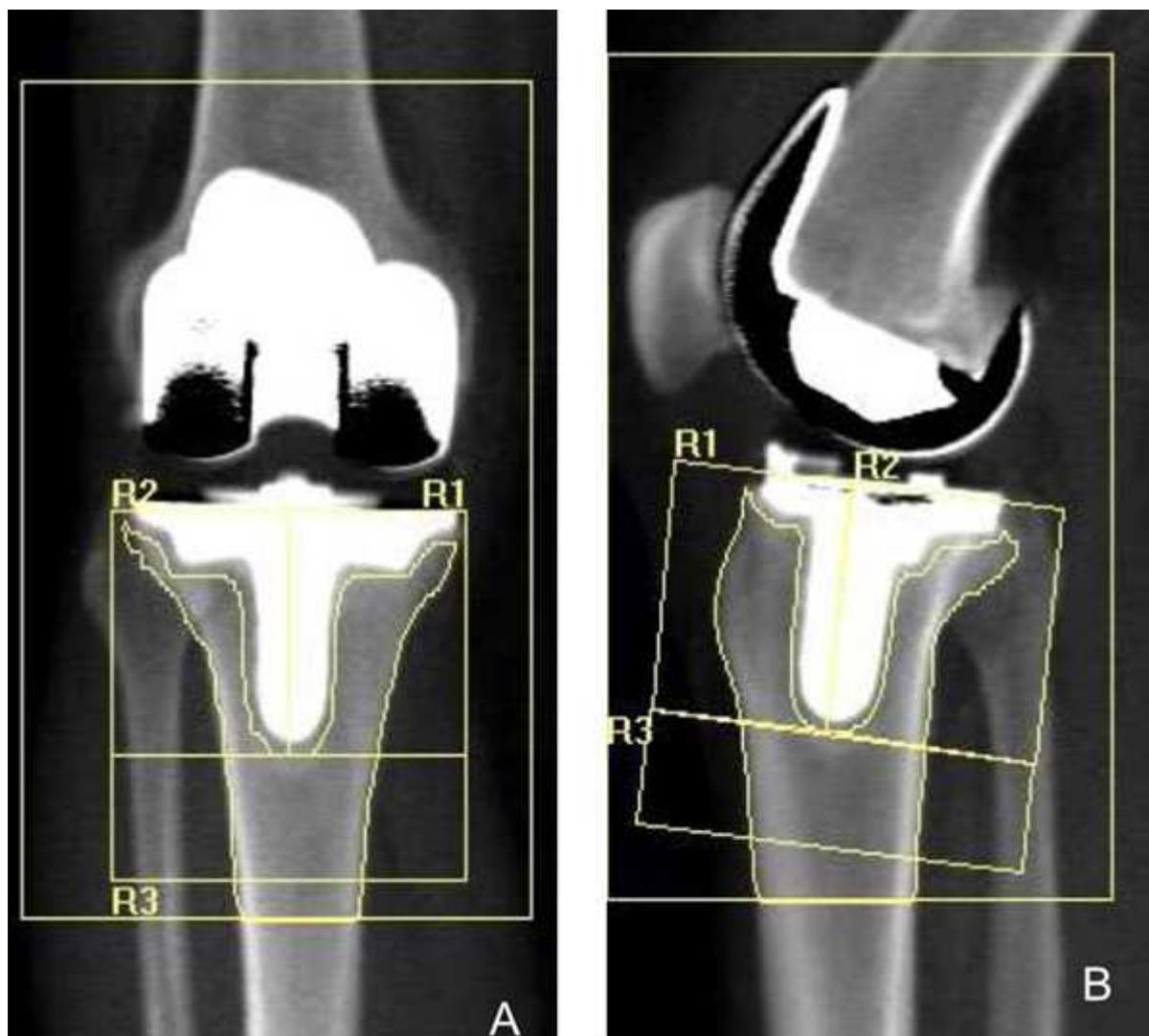


Figura 8 Regiones de interés (R1, R2 y R3) señaladas en la visión frontal (A) y lateral (B), donde se mide la DMO (ver texto).

Estas regiones fueron elegidas porque son las que sostienen la mayor proporción de tensiones mecánicas y porque los cambios en la DMO, si los hubiera, se producirán en estas regiones, lo que conlleva al aflojamiento de la prótesis.

La colocación del sujeto de estudio también era sistemáticamente posicionada. En la visión anteroposterior el sujeto era colocado en decúbito supino en la mesa de exploración del Densitómetro situando la tibia perpendicular al densitómetro y colocando un cojín en la zona poplíteica para confort (**Figura 9**). La visión lateral de la rodilla se realizaba con el sujeto en decúbito lateral sobre el lado intervenido y una flexión de rodilla de entre 20° y 30° colocando un cojín en la rodilla contralateral (**Figura 10**).



Figura 9 Imagen de la posición del paciente en el estudio por DXA en frente.

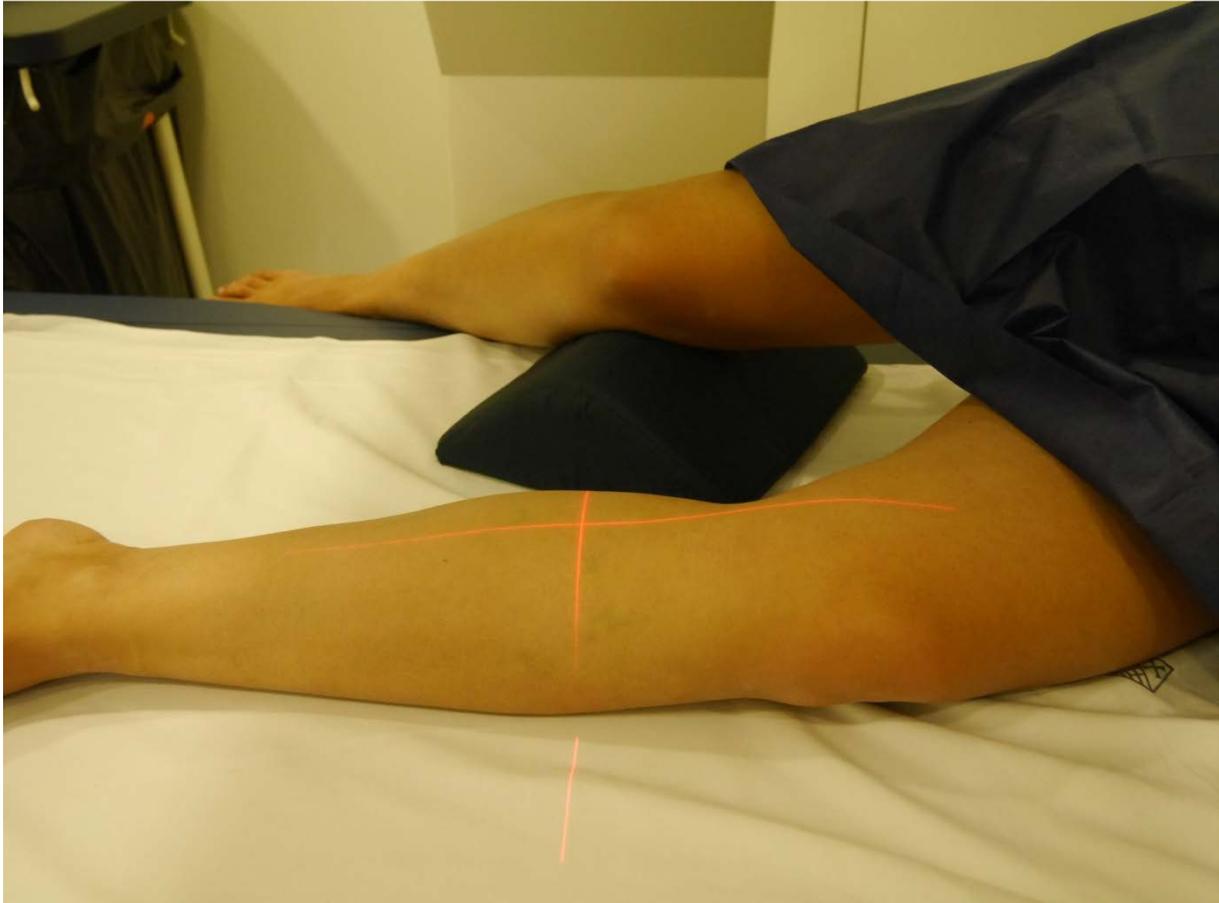


Figura 10 Imagen de la posición del paciente en el estudio por DXA en la visión lateral.

4.5. Determinación de la DMO

Para la determinación de la DMO se utilizó un Densitómetro de rayo de haz modelo Discovery W[®] de la casa Hologic[™], Bedford, Massachusetts (EUA) y analizada con el software APEX12.7.7[®] con la opción de sustracción de metal, de la misma casa comercial. La variable principal ha sido la densidad ósea, medida en g/cm^2 . El densitómetro se calibraba diariamente con un testigo de columna lumbar de la casa Hologic[™] con una densidad de $0.975 \text{ g}/\text{cm}^2$, una desviación estándar de $0.003 \text{ g}/\text{cm}^2$ y unos límites de $\pm 1.5\%$ de la media, obteniendo un coeficiente de variabilidad de 0.380% durante el período del ensayo. Las DXA fueron realizadas y analizadas por una enfermera experta (AMM) certificada por la ISCD (International Association of Clinical Densitometry). La adquisición de la imagen fue realizada

según el protocolo previamente establecido y se realizó siempre en las mismas condiciones con la misma posición del sujeto tanto en el frente como en la posición lateral.

4.6. Determinación de los marcadores óseos

Aprovechando el mismo día en el que se practicaba la DXA, se realizaba una extracción sanguínea para la valoración basal de los marcadores de remodelado óseo (CTX y Ostasa). El CTX se cuantificó mediante la técnica de ELISA, acrónimo del inglés Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay, que se traduce por "ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas", que permite la cuantificación de los productos de degradación del colágeno tipo I CrossLaps(R) (CTX-I) ELISA. Referencia AC-02F1 (Fabricante: Immunodiagnosticssystem®). Para la determinación de la Ostasa se realizó un ensayo enzimático manual con anticuerpos monoclonales (Ostase(R) BAP EIA. Referencia AC-20F1 (Fabricante: Immunodiagnosticssystem®), que permite la cuantificación de la actividad de fosfatasa alcalina ósea en suero y plasma. La extracción sanguínea se efectuó también al final del estudio, es decir, a los 12 meses de la intervención quirúrgica. En cambio, los valores de Ca⁺⁺ y Fosfatasa alcalina sérica así como los otros parámetros sanguíneos de función renal y hepática, a los 3, 6 y 12 meses. Todas las determinaciones, se hicieron con el paciente en ayunas entre las 9 y las 12 de la mañana.

4.7. Administración del Denosumab/Placebo

Después de practicar la DXA basal en columna, fémur y rodilla con las "Regiones de interés" objeto de estudio y proceder a la extracción sanguínea, se administró el Denosumab o Placebo.

Para ello, el Servicio de Farmacia del HSCSP se encargó del enmascaramiento de los pacientes y del reetiquetado de la medicación y del Placebo. Como placebo se utilizó suero fisiológico Fresenius Kabi, solución para inyección subcutánea en jeringas de 1 ml, mientras que en el grupo tratado, se utilizó el denosumab 60mg (Prolia®) en 1 ml. para inyección subcutánea. La administración se realizaba por una enfermera ciega al tratamiento (SCZ), siempre en el mismo lugar (muslo derecho), de manera subcutánea, con asepsia y antisepsia previa de la zona de inyección.

4.8. Seguimiento

A los 3, 6 y 12 meses de la cirugía, se realizaban las visitas de seguimiento, que incluían los estudios de la DXA de la zona periprotésica ya descrita, así como de la cadera y columna lumbar, además de los controles analíticos sanguíneos de seguridad. Asimismo, en la visita correspondiente a los 6 meses de la intervención, después de la extracción sanguínea para la determinación de los marcadores óseos, se administraba la segunda dosis subcutánea de denosumab o placebo a los pacientes previamente identificados por el número de aleatorización correspondiente. También se pasaron a los sujetos los cuestionarios de salud SF-36 y de funcionalidad de la ATR (WOMAC y KSS) a los 3, 6 y a los 12 meses junto con las determinaciones analíticas de remodelado óseo de la intervención en la visita al mes y a los 12 meses.

4.9. Efectos adversos

Tanto las complicaciones derivadas de la cirugía como del tratamiento con Denosumab, se recogieron como acontecimiento adverso.

El periodo de observación de los sujetos seleccionados fue desde el ingreso para la intervención quirúrgica hasta los 12 meses posteriores a la primera medición de DMO y analítica.

4.10. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó por el investigador principal con el asesoramiento y apoyo del personal del UICEC (Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos) del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, utilizando la base de datos informatizada por el investigador principal, mediante el paquete estadístico IBM-SPSS (V24.0).

Inicialmente se compararon ambos grupos en su situación inicial, para evaluar la homogeneidad entre grupos en las características pronósticas o de relevancia para la variable principal. En este sentido la comparación de las variables categóricas se llevó a cabo facilitando la correspondiente tabla de contingencia y la inferencia mediante el test de chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según corresponda. Las variables cuantitativas se describieron facilitando el valor medio y su desviación típica y la inferencia mediante test de "t" de datos independientes.

Para la variable principal, se empleó un análisis más completo incluyendo la situación de partida. Así se empleó un análisis de la varianza (ANOVA) de dos factores. Factor tratamiento (con dos niveles, placebo vs tratamiento activo) y factor

tiempo (con 4 niveles, basal, 3 meses, 6 meses y 12 meses) de medidas repetidas. Evaluando la significación de cada factor, así como su interacción (tratamiento x tiempo) que respondería a la pregunta: ¿Evolucionan de forma distinta ambos grupos en relación a la DMO?, objetivo principal del estudio.

Adicionalmente se amplió dicho ANOVA con otro factor (por lo tanto 3 factores) incluyendo la variable sexo, por la relevancia en relación a la variable principal, con cuyos resultados se podrá conocer la significación corregida por dicho factor.

En todos los casos el nivel de significación empleado ha sido el usual del 5%.

4.11. Inicio del estudio

Tras ser aprobado por el Comité de Ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en Julio de 2012 y por la Agencia Española del Medicamento en Octubre de 2012, se inició el reclutamiento de pacientes en Consultas Externas.

4.12. Número de pacientes

Entre los meses de Enero de 2013 y Junio de 2014, se reclutaron 60 pacientes (40 mujeres y 20 hombres) para este estudio. De estos 60 pacientes, 56 completaron el seguimiento completo de un año. Los 4 casos restantes fueron excluidos, dos por infecciones agudas postoperatorias entre el periodo de aleatorización y tras la primera administración del fármaco, uno por abandono voluntario por parte del paciente, y el otro por una pérdida de seguimiento al 5º mes de ser incluido en el estudio (cambio de residencia a otra región).

4.13. Tipo de patología

Todos los casos fueron diagnosticados de Gonartrosis primaria cuyos tratamientos previos habían fracasado y que conllevaban una limitación de la actividad diaria del paciente con la consiguiente indicación de tratamiento quirúrgico con una Prótesis Total de Rodilla.

4.14. Características demográficas de la muestra

De los 56 pacientes, 38 fueron mujeres (67,9%) y 18 hombres (32,1%), con una edad media de 73,3 años (61,8-87,3), un Índice de Masa Corporal medio de 32 (24,5-48,8), un peso corporal medio de 80,65 (53,4-122) y una altura de 1,585 m (1,36-1,80) (Tablas 1 y 2).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	F	38	67,9	67,9	67,9
	M	18	32,1	32,1	100
	Total	56	100	100	

Tabla 1 Género de los pacientes del estudio. F: mujeres. M: hombres.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
WEIGHT	56	53,4	122	80,646	14,8829
HEIGHT	56	136	180	158,55	9,338
BMI	56	24,5	48,8	32,005	4,7184
EDAD	56	61,75	87,34	73,2788	5,61119
N Válido (por lista)	56				

Tabla 2 Estadística descriptiva de los Valores del Peso (Weight), altura (Height), Índice de Masa corporal (BMI) y Edad de los pacientes del estudio.

Tras la aleatorización, los grupos Placebo y Denosumab quedaron compuestos por 27 y 29 pacientes, respectivamente, con las siguientes características biométricas (Tablas 3 y 4):

		<i>TTO_0pl1De</i>		Total
		Placebo	Denosumab	
F	Recuento	15	23	38
	% dentro de SEX	39,5	60,5	100
M	Recuento	12	6	18
	% dentro de SEX	66,7	33,3	100
Total	Recuento	27	29	56
	% dentro de SEX	48,2	51,8	100

Tabla 3 Número y porcentaje de pacientes para el grupo Denosumab y el grupo Placebo, tras la aleatorización.

Estadística de grupo

	<i>TTO_0pl1De</i>	N	Media	Desviación estándar	Medida de error estándar
WEIGHT	Placebo	27	82,5780	14,4577	2,7824
	Denosumab	29	78,8480	15,2988	2,8409
HEIGHT	Placebo	27	159,9780	9,7321	1,8729
	Denosumab	29	157,2210	8,9184	1,6561
BMI	Placebo	27	32,2250	4,4250	0,8510
	Denosumab	29	31,7990	5,0450	0,9360
EDAD	Placebo	27	73,5810	5,3680	1,0331
	Denosumab	29	72,9974	5,9093	1,0973

Tabla 4 Estadística descriptiva de los valores del Peso (Weight), altura (Height), Índice de Masa corporal (BMI) y Edad de los los grupos Denosumab y Placebo, tras la aleatorización.

No se encontraron diferencias significativas entre las características biométricas de ambos grupos.

4.15. Lateralidad

Del total de rodillas intervenidas, 30 fueron derechas, mientras que las 26 restantes fueron izquierdas.

5. RESULTADOS

5.1. DMO

Los resultados de la DMO en las “Regiones de interés” en ambos grupos fueron las siguientes:

5.1.1. Según regiones

Región 1 Frente

Se produce un aumento de la DMO del 2,2% en el grupo denosumab y una disminución de la misma del 8,7% en el grupo placebo ($p < 0.001$) (Tabla 5, Gráfica 1).

TTO_0pl1De	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,865	0,031	0,804	0,926
	2	0,827	0,032	0,763	0,892
	3	0,806	0,029	0,749	0,863
	4	0,790	0,031	0,729	0,852
Denosumab	1	0,909	0,029	0,850	0,968
	2	0,950	0,031	0,888	1,013
	3	0,917	0,028	0,862	0,972
	4	0,929	0,030	0,870	0,989

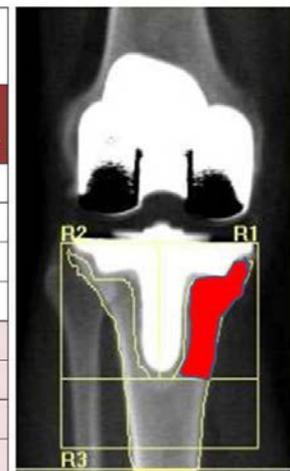
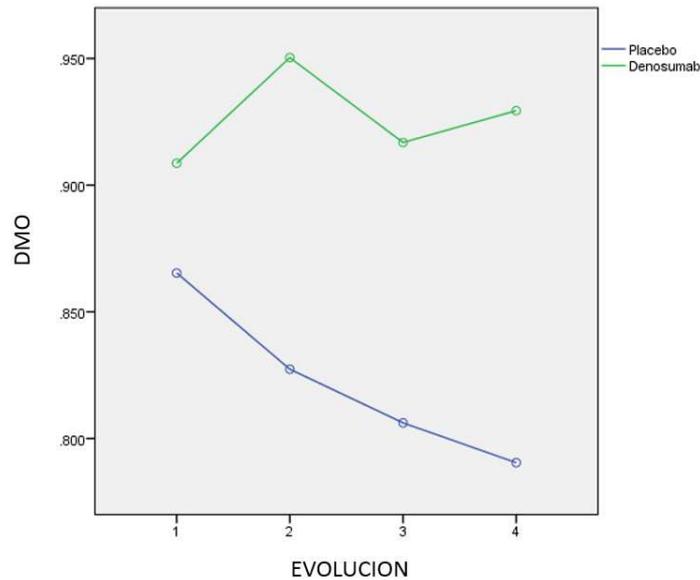


Tabla 5 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 1 frontal. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



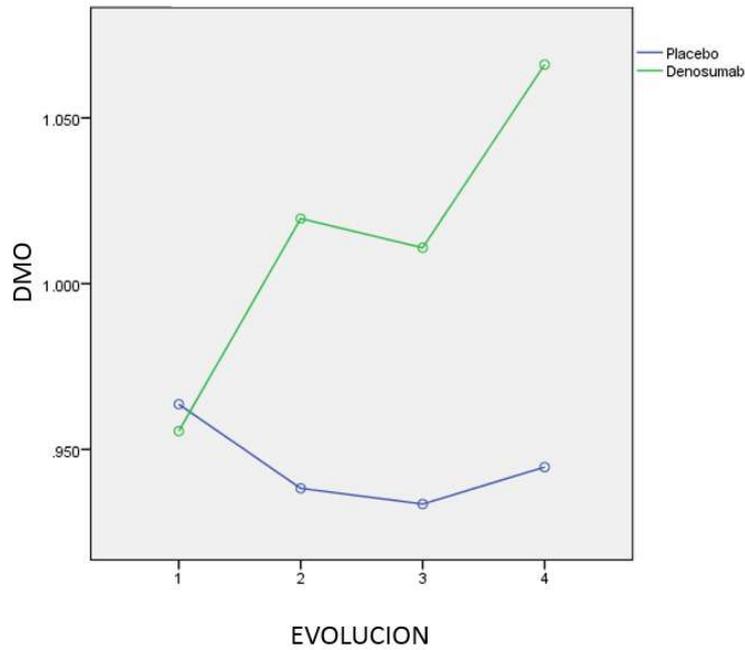
Gráfica 1 Evolución de la DMO en la región R1.

Región 2 frente

Se produce una disminución de la DMO en el grupo placebo del 2% y un aumento de la misma en el grupo denosumab del 11,5% ($p < 0.001$) (Tabla 6, Gráfica 2).

		Intervalo de confianza del 95%			
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,964	0,038	0,888	1,040
	2	0,938	0,040	0,857	1,019
	3	0,934	0,043	0,848	1,019
	4	0,945	0,038	0,869	1,021
Denosumab	1	0,956	0,037	0,882	1,029
	2	1,020	0,039	0,941	1,098
	3	1,011	0,041	0,929	1,093
	4	1,066	0,037	0,993	1,139

Tabla 6 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 2 frontal. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



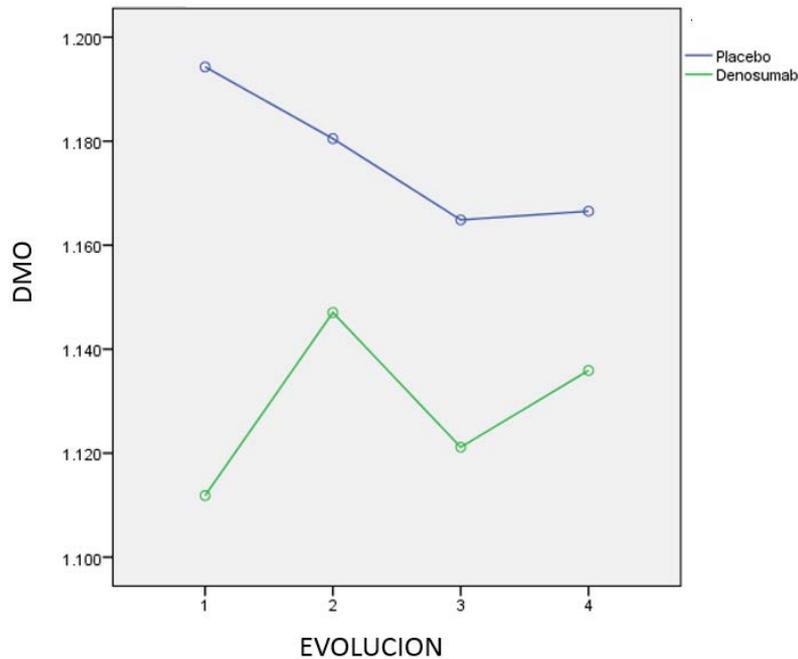
Gráfica 2 Evolución de la DMO en la región R2.

Región 3 Frente

Se produce una disminución de la DMO del 2% en el grupo placebo y aumento de la misma del 2% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 7, Gráfica 3).

<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	1,194	0,047	1,100	1,288
	2	1,180	0,048	1,083	1,278
	3	1,165	0,045	1,076	1,254
	4	1,167	0,046	1,075	1,258
Denosumab	1	1,112	0,045	1,021	1,203
	2	1,147	0,047	1,053	1,241
	3	1,121	0,043	1,035	1,207
	4	1,136	0,044	1,048	1,224

Tabla 7 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 3 frontal. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



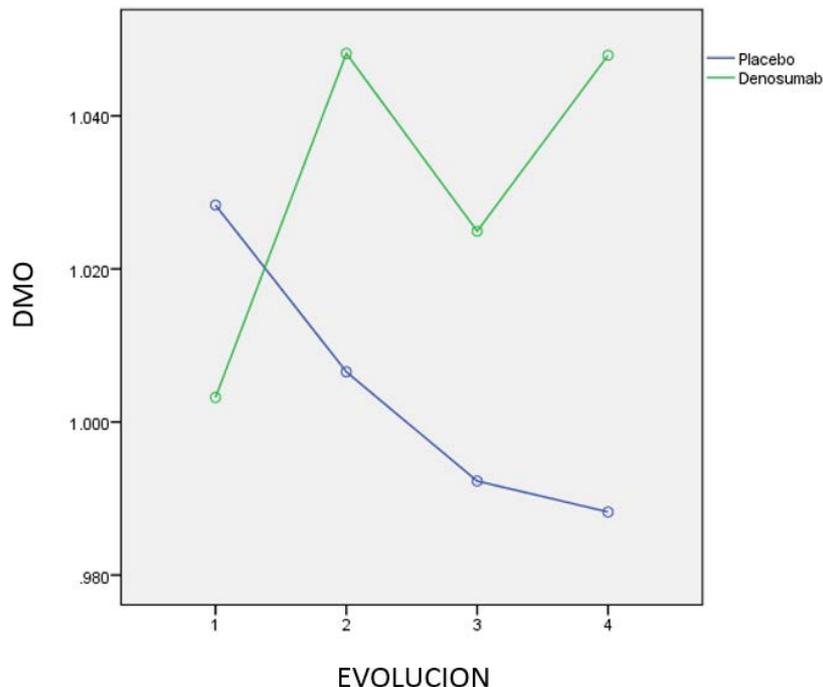
Gráfica 3 Evolución de la DMO en la región R3.

Región frontal total (R1 + R2 + R3)

Se produce una disminución de la DMO del 4% en el grupo placebo, y un aumento de la misma del 4,5% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 8, Gráfica 4).

TTO_0p1De	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	1,028	0,033	0,963	1,094
	2	1,007	0,033	0,939	1,074
	3	0,992	0,032	0,928	1,056
	4	0,988	0,032	0,924	1,053
Denosumab	1	1,003	0,032	0,940	1,066
	2	1,048	0,032	0,983	1,113
	3	1,025	0,031	0,963	1,087
	4	1,048	0,031	0,986	1,110

Tabla 8 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 3 de la región frontal total (R1 + R2 + R3). (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



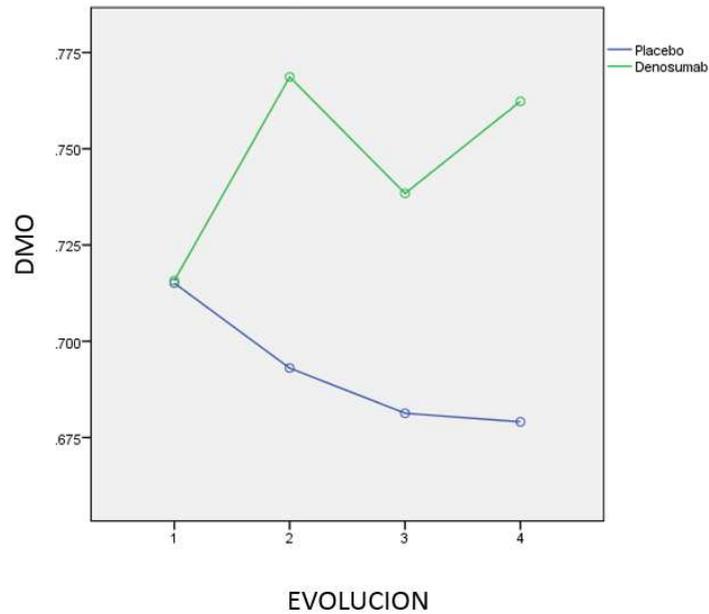
Gráfica 4 Evolución de la DMO en la región frontal total (R1 + R2 + R3).

Región 1 lateral

Se produce una disminución de la DMO del 5,1% en el grupo placebo y aumento de la misma del 6,4% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 9, Gráfica 5).

TTO_0pl1De	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,715	0,029	0,656	0,774
	2	0,693	0,032	0,629	0,757
	3	0,681	0,031	0,619	0,744
	4	0,679	0,032	0,615	0,743
Denosumab	1	0,716	0,029	0,658	0,774
	2	0,769	0,031	0,706	0,832
	3	0,738	0,031	0,677	0,800
	4	0,762	0,031	0,699	0,825

Tabla 9 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 1 lateral. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



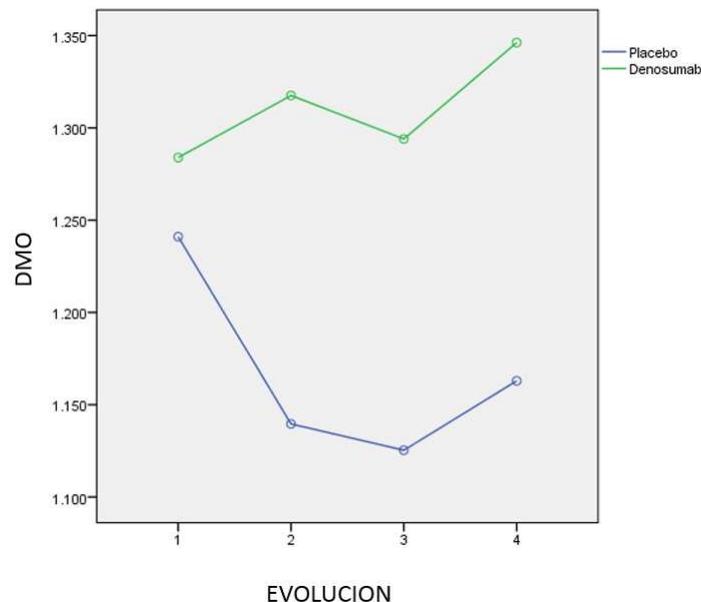
Gráfica 5 Evolución de la DMO en la región R1.

Región 2 lateral

Se produce una disminución de la DMO del 6,3% en el grupo placebo y aumento de la misma del 4,8% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 10, Gráfica 6).

TTO_0p1De	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	1,241	0,052	1,137	1,345
	2	1,140	0,054	1,031	1,249
	3	1,125	0,053	1,019	1,232
	4	1,163	0,051	1,060	1,266
Denosumab	1	1,284	0,051	1,182	1,386
	2	1,318	0,053	1,210	1,425
	3	1,294	0,052	1,190	1,398
	4	1,346	0,051	1,245	1,448

Tabla 10 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 2 lateral. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



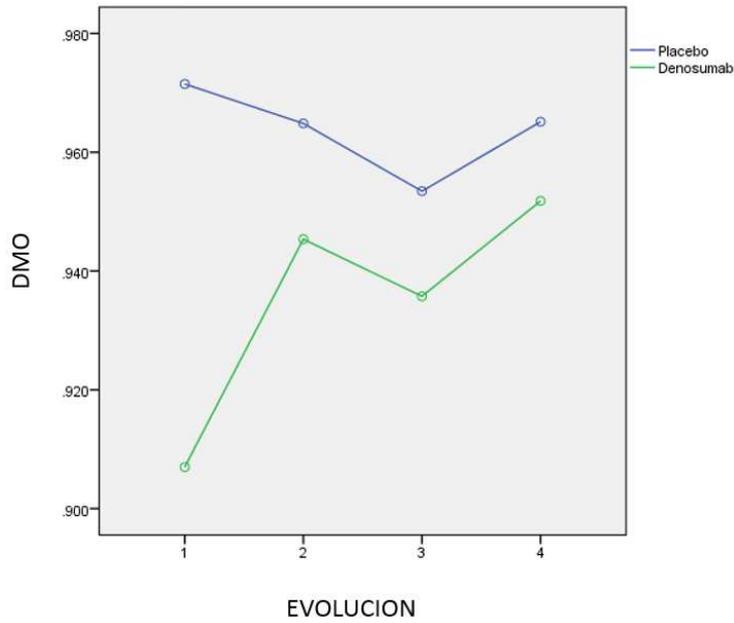
Gráfica 6 Evolución de la DMO en la región R2 lateral.

Región 3 lateral

Se produce una disminución de la DMO del 1% en el grupo placebo y un aumento de la misma del 5% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 11, Gráfica 7).

TTO_0pl1De	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,971	0,040	0,891	1,052
	2	0,965	0,041	0,882	1,047
	3	0,953	0,040	0,873	1,034
	4	0,965	0,039	0,888	1,042
Denosumab	1	0,907	0,039	0,820	0,986
	2	0,945	0,040	0,864	1,026
	3	0,936	0,040	0,856	1,015
	4	0,952	0,038	0,876	1,028

Tabla 11 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 3 lateral. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



Gráfica 7 Evolución de la DMO en la región R3 lateral.

Región lateral total (R1 + R2 + R3)

Se produce una disminución de la DMO del 2,8% en el grupo placebo y un aumento de la misma del 5,3 % en el grupo denosumab ($p < 0,001$) (Tabla 12, Gráfica 8).

TTO_0pl1De	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,951	0,034	0,883	1,019
	2	0,919	0,035	0,848	0,990
	3	0,910	0,034	0,842	0,979
	4	0,925	0,034	0,857	0,993
Denosumab	1	0,927	0,033	0,860	0,993
	2	0,969	0,035	0,900	1,039
	3	0,950	0,034	0,883	1,018
	4	0,976	0,033	0,909	1,043

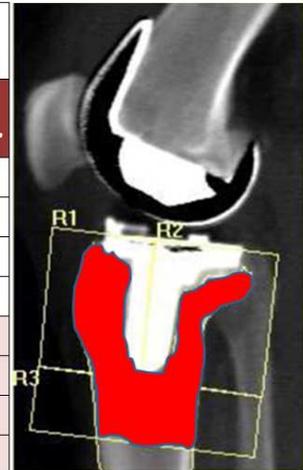
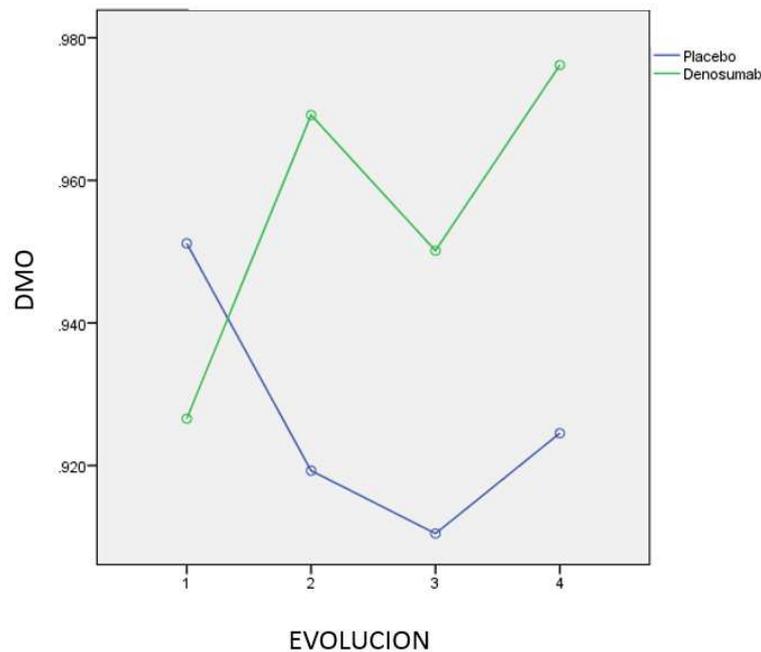


Tabla 12 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo con respecto a la región 3 lateral. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



Gráfica 8 Evolución de la DMO en la región lateral total (R1 + R2 + R3).

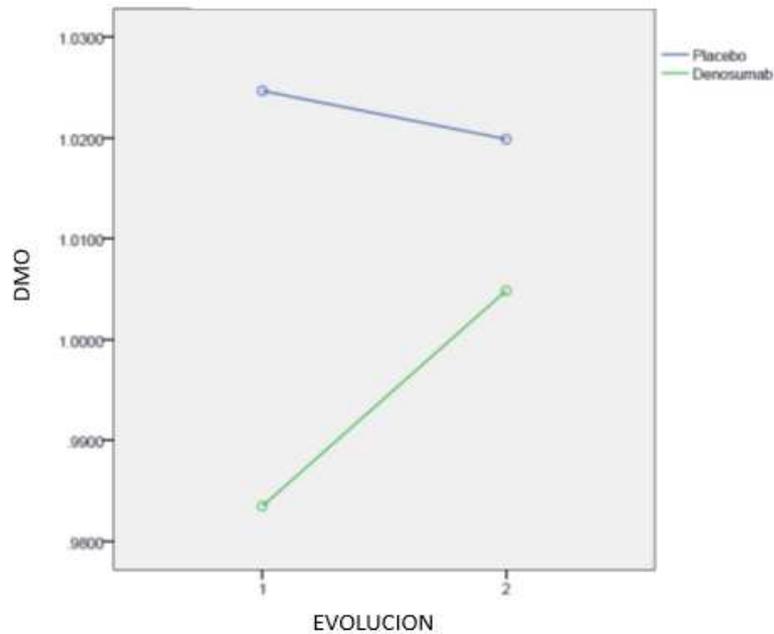
Y por lo que respecta a los valores de DMO en columna lumbar y cadera:

Columna lumbar

Se produce una disminución de la DMO del 0,5% en el grupo placebo y un aumento de la misma del 5% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 13, Gráfica 9).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	1,025	0,033	0,958	1,092
	2	1,020	0,031	0,957	1,082
Denosumab	1	0,983	0,033	0,918	1,049
	2	1,005	0,031	0,943	1,066

Tabla 13 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo (1) Visita basal. (2) Visita 12 meses.



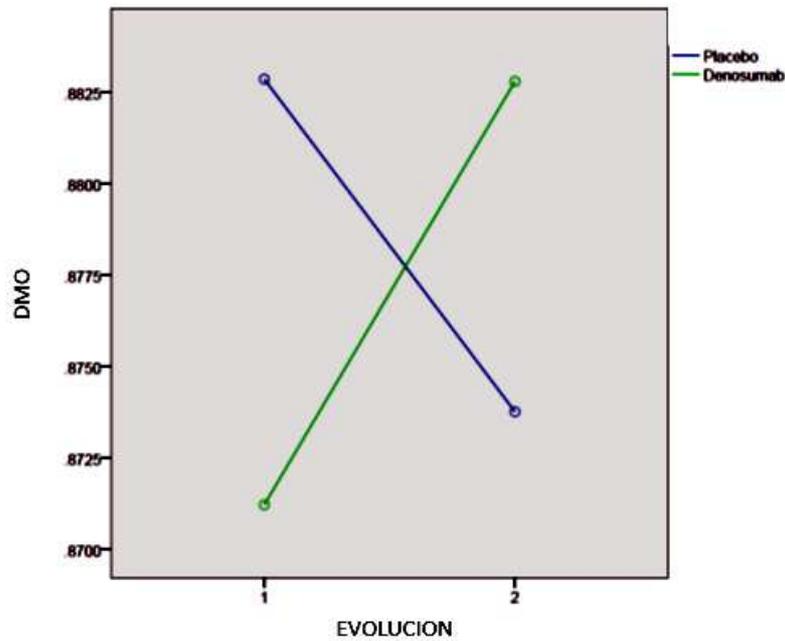
Gráfica 9 Evolución de la DMO en la columna lumbar. (1) Visita basal. (2) Visita 12 meses.

Cadera total

Se produce una disminución de la DMO del 1% en el grupo placebo y un aumento de la misma del 1,4% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 14, Gráfica 10).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,883	0,028	0,826	0,936
	2	0,874	0,029	0,816	0,931
Denosumab	1	0,871	0,028	0,816	0,927
	2	0,883	0,028	0,826	0,939

Tabla 14 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo en la cadera total. (1) Visita basal. (2) Visita 12 meses.



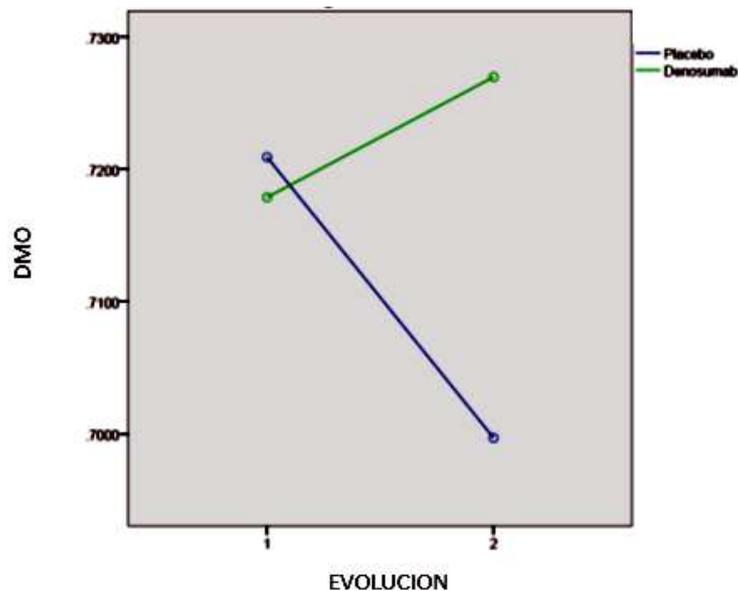
Gráfica 10 Evolución de la DMO en la cadera total. (1) Visita basal. (2) Visita 12 meses.

Cuello femoral

Se produce una disminución de la DMO del 3% en el grupo placebo y un aumento de la misma del 1,2% en el grupo denosumab ($p < 0.001$) (Tabla 15, Gráfica 11).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0p1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,721	0,024	0,673	0,768
	2	0,700	0,023	0,653	0,746
Denosumab	1	0,718	0,023	0,671	0,765
	2	0,727	0,023	0,681	0,773

Tabla 15 Valores de DMO entre el grupo denosumab y placebo en el cuello femoral. (1) Visita basal. (2) Visita 12 meses.



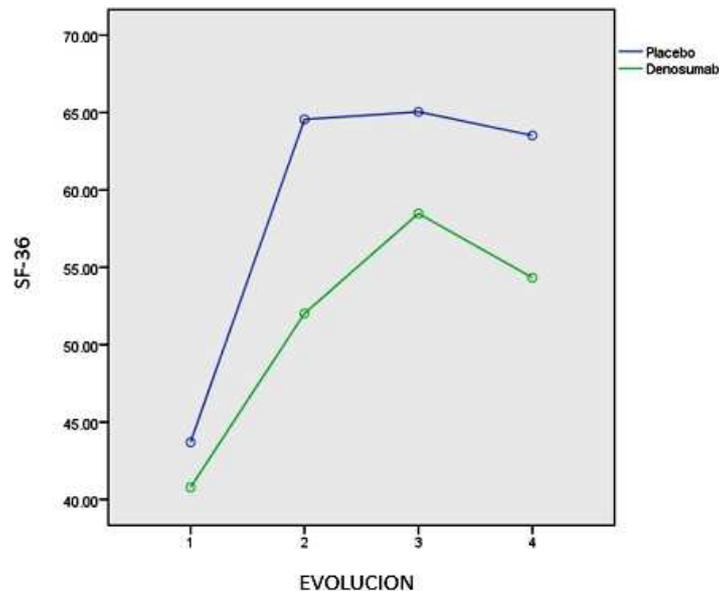
Gráfica 11 Evolución de la DMO en el cuello femoral. (1) Visita basal. (2) Visita 12 meses.

5.2. Cuestionario de salud SF-36

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.12$) (Tabla 16, Gráfica 12).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	43,690	3,252	37,166	50,213
	2	64,559	3,726	57,085	72,033
	3	65,049	3,835	57,358	72,740
	4	63,522	3,478	56,545	70,499
Denosumab	1	40,778	3,194	34,373	47,184
	2	52,013	3,659	44,673	59,352
	3	58,481	3,765	50,928	66,033
	4	54,329	3,416	47,478	61,180

Tabla 16 Evolución de los valores del cuestionario de salud SF-36 del grupo placebo y el grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



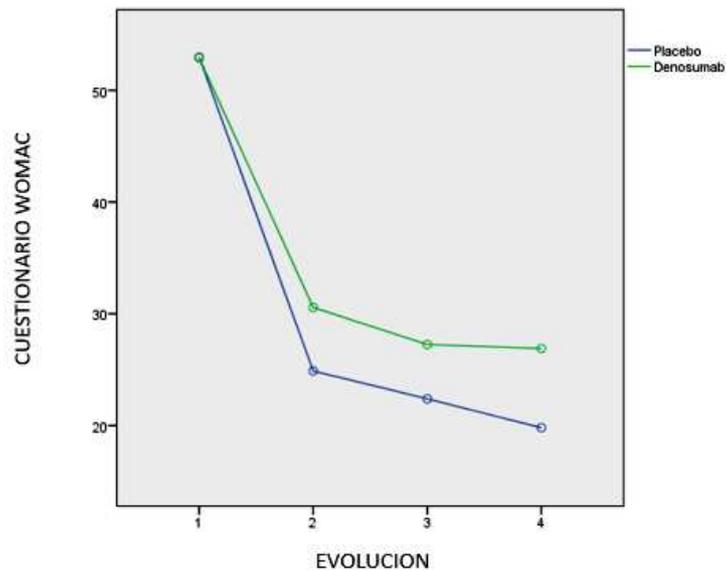
Gráfica 12 Evolución del cuestionario de salud SF-36. del grupo placebo y el grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.

5.3. Cuestionario de funcionalidad WOMAC

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.3$) (Tabla 17, Gráfica 13).

<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Intervalo de confianza del 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	52,962	2,697	47,549	58,374
	2	24,885	3,495	17,872	31,898
	3	22,385	2,892	16,581	28,188
	4	19,808	2,641	14,509	25,106
Denosumab	1	52,893	2,599	47,677	58,109
	2	30,571	3,368	23,814	37,329
	3	27,250	2,787	21,657	32,843
	4	26,893	2,544	21,787	31,999

Tabla 17 Evolución de los valores del cuestionario de funcionalidad Womac del grupo placebo y del grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



Gráfica 13 Evolución de los valores del cuestionario WOMAC en el grupo placebo y en el grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.

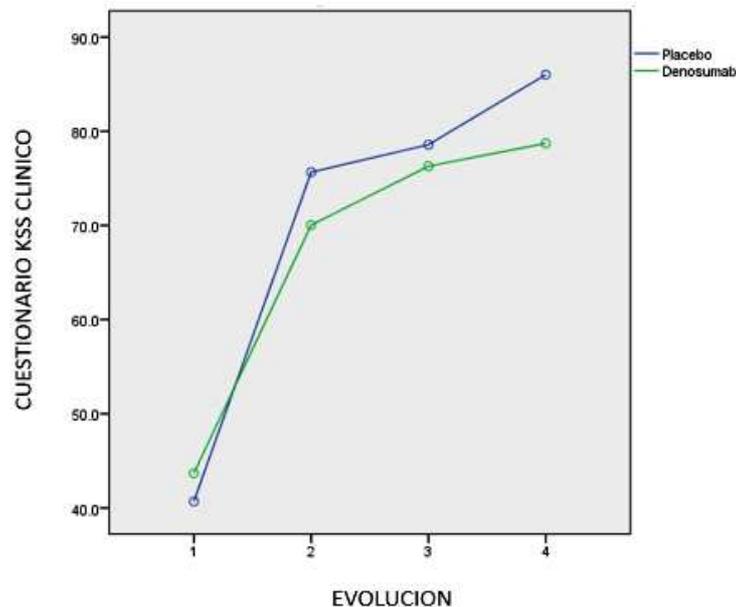
5.4. Cuestionario KSS

5.4.1. KSS clínico

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.10$) (Tabla 18, Gráfica 14).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	40,692	2,392	35,892	45,492
	2	75,654	2,825	69,984	81,323
	3	78,577	2,336	73,889	83,264
	4	86,000	2,809	80,363	91,637
Denosumab	1	43,679	2,305	39,053	48,304

Tabla 18 Evolución de los valores del cuestionario KSS clínico en el grupo placebo y en el grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



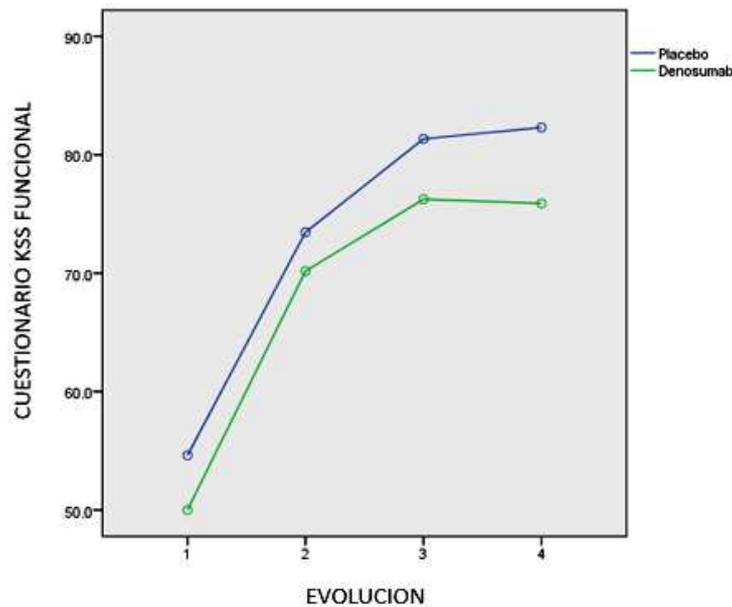
Gráfica 14 Evolución del cuestionario KSS clínico en el grupo placebo y en el grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.

5.4.2. KSS funcional

Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p < 0.9$) (Tabla 19, Gráfica 15).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	54,615	2,903	48,790	60,441
	2	73,462	3,316	66,808	80,115
	3	81,346	3,282	74,761	87,931
	4	82,308	3,785	74,713	89,902
Denosumab	1	50,000	2,798	44,386	55,614
	2	70,179	3,195	63,767	76,590
	3	76,250	3,162	69,905	82,595
	4	75,893	3,647	68,575	83,211

Tabla 19 Evolución de los valores del cuestionario KSS funcional en el grupo placebo y en el grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.



Gráfica 15 Evolución del cuestionario KSS funcional en el grupo placebo y en el grupo denosumab. (1) Visita basal. (2) Visita 3 meses. (3) Visita 6 meses. (4) Visita 12 meses.

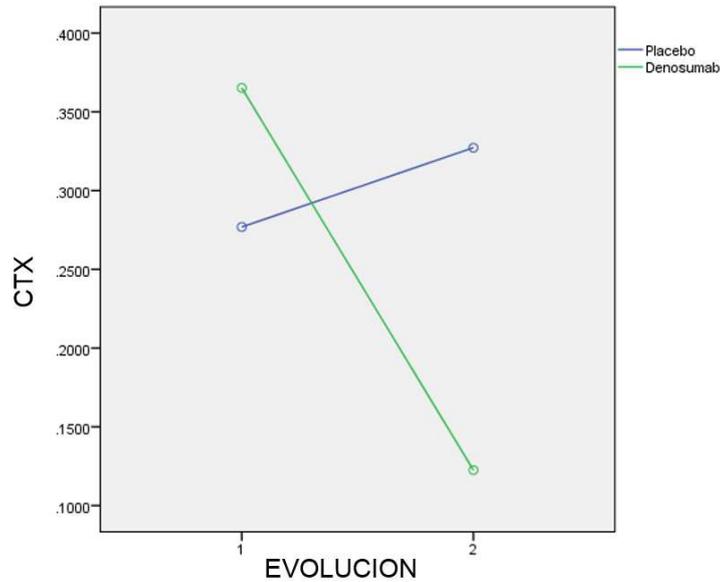
5.5. Marcadores de remodelado óseo

5.5.1. CTX

Se aprecia el efecto de inhibición de la resorción ósea en el grupo denosumab con una disminución del 65% en los valores de CTX mientras que en el grupo placebo se produce un aumento del 18% ($p < 0.001$) (Tabla 20, Gráfica 16).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	0,277	0,034	0,208	0,346
	2	0,327	0,029	0,269	0,386
Denosumab	1	0,365	0,035	0,295	0,435
	2	0,123	0,030	0,063	0,182

Tabla 20 Evolución de los valores de CTX, tanto en el grupo placebo como el denosumab. (1) Valor basal. (2) Valor a los 12 meses.



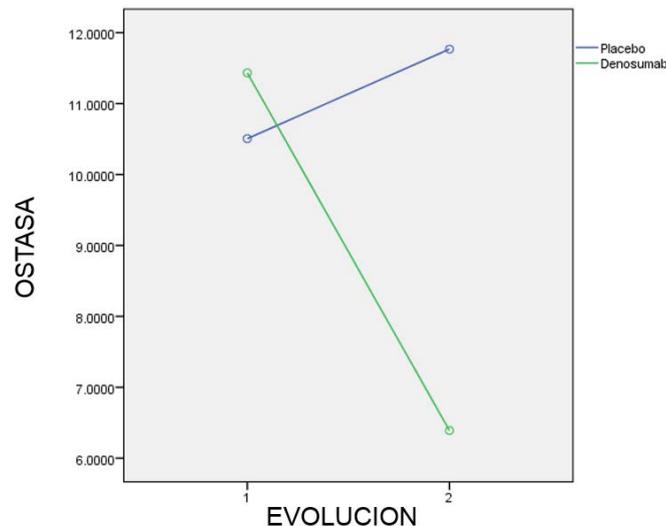
Gráfica 16 Evolución de los valores de CTX, tanto en el grupo placebo como el denosumab. (1) Valor basal. (2) Valor a los 12 meses.

5.5.2. Ostasa

También en este marcador de remodelado óseo se aprecia la disminución de un 44% en el grupo denosumab y un aumento de un 18% en el grupo placebo. ($p < 0.001$) (Tabla 21, Gráfica 17).

				Intervalo de confianza del 95%	
<i>TTO_0pl1De</i>	Evolución	Media	Error estándar	Límite inferior	Límite superior
Placebo	1	10,506	1,027	8,447	12,565
	2	11,769	0,783	10,198	13,340
Denosumab	1	11,434	1,045	9,337	13,531
	2	6,390	1,798	4,791	7,990

Tabla 21 Evolución de los valores de Ostasa, tanto en el grupo placebo como el denosumab. (1) Valor basal. (2) Valor a los 12 meses.



Gráfica 17 Evolución de los valores de Ostasa, tanto en el grupo placebo como el denosumab. (1) Valor basal. (2) Valor a los 12 meses.

5.6. Evolución de los valores de Calcio y Fosfatasa Alcalina

Los valores medios de Ca^{++} en sangre en la muestra fueron a los 3 meses de 9,72 mg/dl (8,56-10,88), a los 6 meses de 9,70 mg/dl (8,28-10,88) y a los 12 meses de 9,56mg/dl (8,72-10,96). En ningún caso se produjeron síntomas clínicos de hipocalcemia en los pacientes.

En cuanto a la fosfatasa alcalina, los valores medios a los 3, 6 y 12 meses, fueron de 75 (38-156), 74 (35-156) y 73,4 (46-143), respectivamente.

5.7. Valoración Radiológica

De los 56 pacientes, 44 presentaron desviaciones en varo y el resto 12 presentaron desviación en valgo. En el grupo Placebo (27) se encontraron 20 genu varo y 7 genu valgus con un eje mecánico femorotibial preoperatorio de $4,36^\circ$ de varo y en el grupo denosumab (29) se repartieron entre 24 genu varos y 5 genu valgus con un eje femorotibial preoperatorio de $5,08^\circ$ también de varo. El eje medio postoperatorio

del grupo placebo fue de 1,50° varo y en del grupo denosumab de 0,15° varo. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en estos valores entre ambos grupos tanto pre como postoperatoriamente ($p=0.064$). No se objetivaron radiolucencias óseas periprotésicas en los controles radiológicos realizados durante los 12 meses que duró el estudio.

	PREOP		POSTOP	
	Ángulo medio	Desv. Estándar	Ángulo medio	Desv. Estándar
Placebo	4,36° Varo	6,72°	1,50° Varo	3,12°
Denosum	5,08° Varo	7,78°	0,15° Varo	2,06°

Tabla 22 Ángulos pre y postoperatorios de ambos grupos

6. DISCUSIÓN

Según la literatura revisada, este es el primer ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, que compara denosumab versus placebo y evalúa la pérdida ósea periprotésica por medio de DXA en pacientes con ATR.

La hipótesis de la tesis es demostrar si el denosumab es capaz de aumentar la DMO en la zona periprotésica del implante tibial tras la colocación de una ATR. Al respecto, se pudo comprobar que, efectivamente, se produce un aumento estadísticamente significativo de la DMO en todas las regiones de la zona metafisaria proximal tibial periprotésica en el grupo denosumab. Así, en el plano frontal total, la ganancia fue del orden del 4,5 %, mientras que en la región lateral total fue del 5,3 %. En cambio, en el grupo Placebo, la DMO de la región frontal total disminuyó en un 4%, mientras que en la región lateral total disminuyó en un 2,8 % (Figura 11).

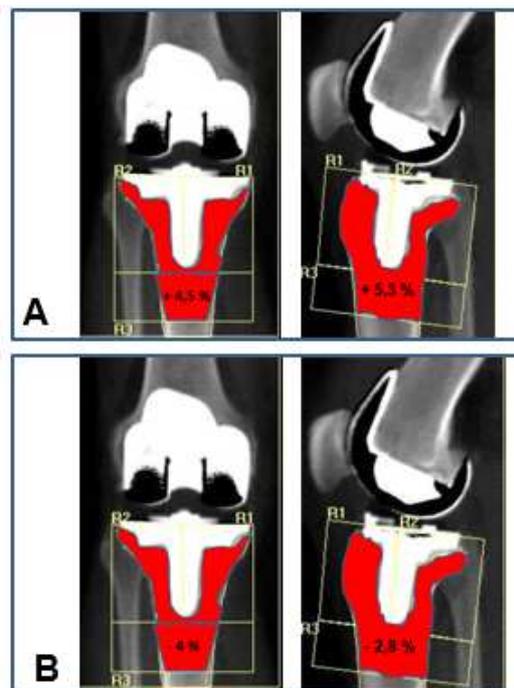


Figura 11 Porcentaje de ganancia de la DMO en el grupo denosumab (A) y de disminución en el grupo placebo (B), tanto en el plano frontal como lateral.

Al dividir toda la región metafisaria periprotésica en subregiones (R1, R2 y R3), también se pudo comprobar que estos aumentos se daban en cada una de las regiones por separado. En el plano frontal, la región en la que se observó un mayor aumento en la DMO fue la R2, es decir, la correspondiente al hueso periprotésico lateral del implante, mientras que en la visión lateral, fue la región R1, es decir, la correspondiente al hueso periprotésico anterior del implante (**Figura 12**).

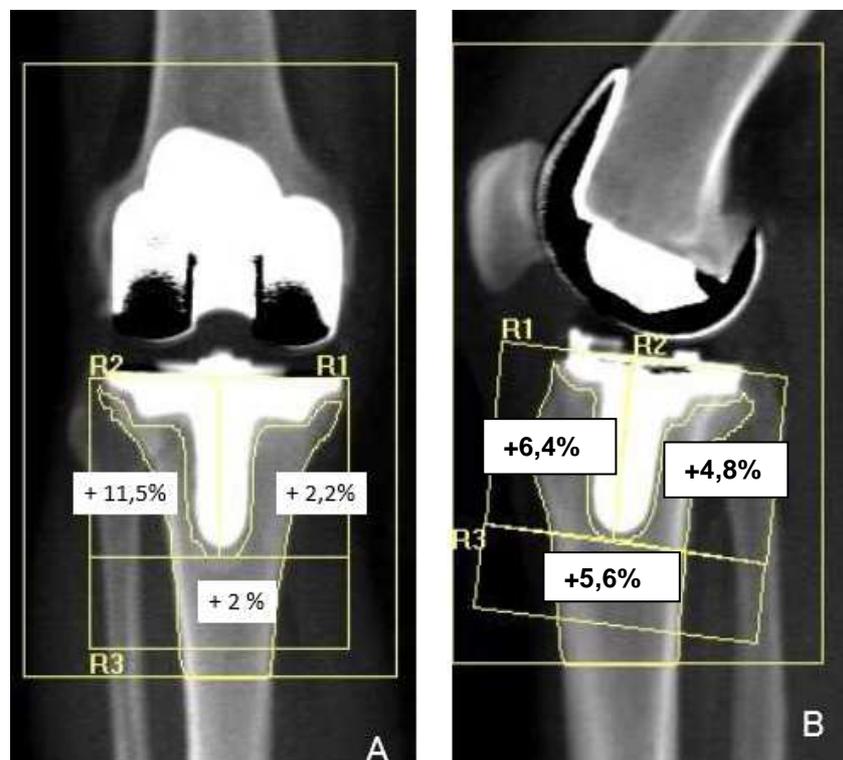


Figura 12 Diferencias en la DMO en el grupo tratado con denosumab, observadas en las diferentes subregiones objeto de estudio (R1, R2 y R3), tanto en el plano frontal (A) como lateral (B).

Por su parte, el grupo control experimentó pérdidas mayores en la región medial (ROI 1) en el estudio frontal y en la región posterior en la visión lateral (ROI 2). (**Figura 13**).

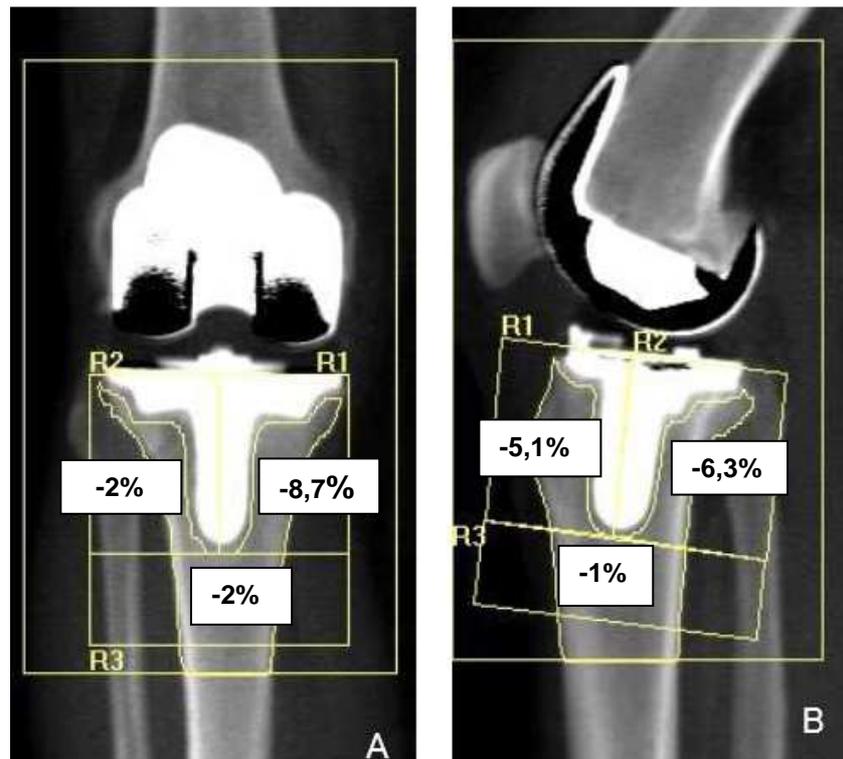


Figura 13 Diferencias observadas en la DMO del grupo control en la visión frontal y lateral.

Con respecto a los bifosfonatos y su eficacia sobre el aflojamiento aséptico periprotésico, en 2005, apareció un primer meta-análisis sobre el tema⁴⁹, sugiriendo que estos fármacos podrían prevenir dicha pérdida ósea hasta el año después de la cirugía tanto de cadera como de rodilla, siendo más evidente en esta última articulación. Sin embargo, recientemente, y con los ensayos controlados aleatorizados, multicéntricos, internacionales, se hizo necesaria la actualización de los resultados anteriores para validar dicha hipótesis. Así, en 2013 se llevó a cabo un nuevo meta-análisis al respecto, observando que existe una evidencia moderada de la acción de los bifosfonatos⁵³, a corto y a medio plazo, sobre la pérdida ósea periprotésica después de una artroplastia, sin observar diferencias entre cadera y rodilla pero sí un mayor efecto en mujeres que en hombres. A diferencia del primer meta-análisis, donde la acción de los bifosfonatos era máxima entre los 3 y 6

meses, en el segundo meta-análisis el periodo de acción superaba los 12 meses e incluso podía llegar a mantenerse varios meses después de suspender el tratamiento. Probablemente, estas diferencias se debieron a que no en todos los estudios, el bifosfonato empleado fue el mismo, ni tampoco su duración, sin poder asegurar la adherencia al tratamiento que según la literatura es muy baja con este tipo de fármacos³⁴. En este sentido, se han administrado todo tipo de bifosfonatos (alendronato, risedronato, clodronato y etidronato), y en cuanto a la duración del tratamiento, éste ha variado entre las 2 y las 50 semanas. Vemos pues, que la heterogenicidad de los estudios que hacen difícil extraer conclusiones totalmente fiables. A pesar de ello, sí que se ha demostrado su beneficio en la estabilidad primaria del implante al aumentar la DMO del hueso periprotésico.

Sea como sea, se cumple perfectamente el principal objetivo de la hipótesis, cual es, el aumento de la masa ósea alrededor del implante tibial, con lo que se favorece la estabilidad primaria de la misma.

Estos resultados son muy similares a los observados cuando, con la misma metodología, se utilizó el alendronato, tanto a nivel de la rodilla^{47,48} como la cadera^{104,105}. Soninvaara et al.⁴⁶ utilizan alendronato y calcio oral en un grupo intervenido de ATR cementada frente a otro grupo tratado únicamente con calcio oral y aprecian que el grupo de alendronato mantiene la DMO hasta los 12 meses que dura el estudio, frente a la pérdida que experimenta el grupo tratado sólo con calcio. Estos autores únicamente miden la MOP alrededor del componente femoral protésico y no realizan mediciones en la zona tibial. Wang et al.⁴⁷ llevan a cabo un estudio tras administrar alendronato oral o placebo desde el segundo día

postoperatorio hasta los primeros seis meses postoperatorios a dos grupos de pacientes intervenidos de Prótesis Total de Rodilla y observan un incremento de la masa ósea periprotésica del 9,4% y 5,4% a los 6 y 12 meses postoperatorios en el grupo de tratamiento con alendronato y una disminución de entre -6,5% y -3,6% en el grupo control a los 6 y 12 meses respectivamente. Por regiones de interés, aprecian un mayor aumento en la región lateral de la tibia tanto a los 6 (+14,6%) como a los 12 meses (+15,6%), seguida por la región distal a la bandeja tibial con aumentos de +12% a los 6 meses y de +11,5% a los 12 meses. Los mismos autores posteriormente recuperan los pacientes a los 36 meses⁴⁸ y observan que las diferencias que se apreciaban a los 6 y 12 meses en cuanto a la masa ósea han desaparecido. En nuestro estudio coincidimos con estos resultados ya que también apreciamos un mayor aumento de la DMO en la zona lateral de la tibia a los 12 meses en la visión frontal y también un aumento en la región anterior en la visión lateral. Las diferentes ganancias de DMO en cada subregión de la zona metafisaria periprotésica tibial, tanto en el plano frontal como lateral, muy probablemente estén relacionadas con fuerzas asimétricas de compresión/tensión a que está sometida la interfase entre la bandeja tibial de la prótesis y el hueso metafisario. Es por ello, que es muy importante a la hora de la colocación de la prótesis, conseguir la normoalineación de la misma, es decir, evitar que el eje femorotibial quede en un varo o valgo excesivos. Se ha demostrado que se produce una alteración en la distribución fisiológica de las cargas mediolaterales con aumento del estrés y tensión en la zona metafisaria medial cuando la prótesis queda en varo, mientras que en la zona metafisaria lateral se produce una disminución del estrés y al contrario en el caso de quedar en valgo que acaban produciendo un aflojamiento del implante¹⁰⁶. Se produce pues, un remodelado de la zona metafisaria protésica por debajo de la

bandeja tibial, el cual se halla tanto más equilibrado cuanto más se corrija el eje mecánico de la prótesis hacia la neutralidad, es decir, sin ningún grado de varo o valgo. En nuestro estudio, durante los 12 meses de seguimiento, no se identificó ningún fracaso de implantes ni tampoco cirugías de revisión debido a problemas tibiales por una mala alineación de la prótesis, pues en nuestra serie se consiguió una alineación media del ángulo fémoro-tibial protésico de 0.84° en varo, ángulo muy próximo al neutro.

No existen hasta el momento otros estudios que midan la masa ósea periprotésica de rodilla tras administrar denosumab, pero Ledin et al.⁸⁷ publican recientemente una disminución de la migración protésica por estereoisometría en pacientes tratados con denosumab frente a placebo a los 24 meses post administración. Esta disminución de la movilidad inicial protésica se podría explicar por el efecto protector sobre la DMO en la zona tibial por nosotros demostrado. Coincidimos con estos autores en que puede ser una vía de prolongar la viabilidad de los implantes articulares en un futuro.

Así mismo y como era de esperar por ensayos con el Denosumab en pacientes osteoporóticos^{107,60}, también se obtuvieron aumentos de la DMO en las otras regiones estudiadas. En la columna lumbar, se observó un incremento del 5% en el grupo denosumab, en comparación con la DMO observada en el grupo Placebo, en el que se produjo una disminución de la DMO del 0,5 %. En cuanto a la cadera, tanto en su totalidad como a nivel del cuello femoral, se observaron también aumentos estadísticamente significativos de la DMO en el grupo denosumab, del orden del 1,4 % y 1,2 %, respectivamente, mientras que en el grupo placebo se observaron

valores negativos del orden del 1% y del 3 %, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que el denosumab actúa a nivel de todo el esqueleto y que en aquellos pacientes con osteoporosis asociada, tiene un efecto beneficioso. Este efecto se ve aumentado en las regiones de interés donde hay mayor aumento de la ganancia de masa ósea periprotésica por haber una actividad ósea mayor en relación a la intervención quirúrgica de la zona y por tanto mayor remodelación ósea.

Dentro de los objetivos secundarios, observamos que tanto el cuestionario de salud SF-36 como los correspondientes al WOMAC y al KSS, no se observaron diferencias estadísticamente significativas de sus valores cuando se compararon ambos grupos (placebo y denosumab). De hecho, era lo esperado, por cuanto en el primer año de la cirugía, no suelen observarse migraciones del implante suficientemente importantes como para dar sintomatología o alterar la función de la rodilla, tanto si se administra denosumab como si no. En cualquier caso, estas observaciones pueden servir de punto de partida para nuevas valoraciones en años sucesivos. Zhu et al.⁵³ presentan pocos estudios que publiquen resultados de seguimiento clínico de los pacientes, con poca potencia estadística y únicamente son ensayos en prótesis de cadera. Informan de un empeoramiento clínico y funcional entre 2 y 5 años en los pacientes tratados con bifosfonatos aunque sin llegar a la significación estadística. En el caso del denosumab, Ledin et al.⁸⁷ realizan un seguimiento funcional de los pacientes con prótesis de rodilla y evalúan síntomas, función y la escala Knee Osteoarthritis Score (KOOS) preoperatoriamente y a los 12 y 24 meses sin encontrar diferencias entre ambos grupos. Explican estos resultados con el poco número de pacientes estudiados y los pocos síntomas que produce en la fase inicial el aflojamiento protésico.

En cuanto a los resultados de los marcadores óseos para valorar la remodelación ósea tras la administración de denosumab, observamos que, efectivamente, tanto la CTX como la ostasa, disminuyen significativamente en el grupo denosumab con respecto al grupo Placebo. Wang et al.⁴⁷ observan una disminución significativa en la fosfatasa alcalina en suero y la deoxipiridinolina en orina (marcadores de remodelado óseo usados en ese momento por los autores) a los 12 meses del inicio del estudio entre el grupo control y el grupo de tratamiento con alendronato por vía oral. Los valores de CTX disminuyen en un 65 % con respecto a las del grupo Placebo que disminuyen del orden de un 18%. También en los valores de ostasa (fosfatasa alcalina específica), se observó una disminución estadísticamente significativa (44 %) en el grupo denosumab con respecto al grupo placebo (18 %). Estos valores, tanto para la CTX como para la ostasa, indican claramente la capacidad del denosumab de inhibir el remodelado óseo, es decir, disminuir la resorción y formación ósea, tanto en el hueso cortical como trabecular⁶⁰.

Por último y de suma importancia, era verificar la seguridad del denosumab en el cuerpo humano. En este sentido, no hubo que lamentar ningún efecto adverso relacionado con el fármaco, ni ninguna alteración en los parámetros bioquímicos de seguridad. Asimismo, los valores de calcio y de fosfatasa alcalina séricas, se mantuvieron dentro de la más completa normalidad, sin que encontráramos casos de hipocalcemia, hallazgo que ha sido descrito previamente en muchos ensayos clínicos con denosumab.

Por último, señalar que al no estar la muestra estratificada por sexo, siendo ésta una variable importante de cara a la DMO (variable principal), se ha realizado una

ampliación del análisis estadístico añadiendo el sexo como factor de corrección (ANOVA de 3 factores) sin que variara la significación estadística de los resultados de la DMO en las regiones de interés.

Limitaciones del estudio

Este estudio presenta una limitada cantidad de pacientes (n) y es así que Lin et al.⁵² y Zhu et al.⁵³ en sus meta-análisis reconocen que, específicamente los resultados en prótesis de rodilla se deben tomar con precaución debido al número escaso de pacientes analizados. Únicamente 2 de los 17 ensayos clínicos analizados correspondían a pacientes intervenidos de ATR, siendo el resto ensayos con prótesis de cadera. Por otro lado, el estudio densitométrico de la DMO alrededor de la prótesis de rodilla no está protocolizado ni con respecto a la posición del paciente ni en cuanto a las regiones de interés descritas. Otra limitación del estudio sería la no utilización de alendronato, que ya ha demostrado su eficacia en ensayos previos, como grupo control frente al denosumab, si bien es verdad que tampoco está indicado para la pérdida ósea periprotésica. Otro factor limitante es el corto periodo de seguimiento (un año) de los pacientes del estudio. Se podrán realizar futuros seguimientos sobre estos pacientes para valorar si esta pérdida de DMO periprotésica tendrá en un futuro influencia sobre la incidencia de complicaciones con respecto a la alteración de la misma (fracturas periprotésicas, aflojamientos, etc). A pesar de haber realizado la misma técnica quirúrgica, anestésica y de cementación protésica, puede ser un factor de sesgo el hecho de haber participado 5 cirujanos aunque la mayoría (44 de 56, un 78%) hayan sido intervenidos por el investigador principal.

7. CONCLUSIONES

7.1. Tras la colocación de una ATR, la administración de denosumab aumenta la DMO periprotésica del componente tibial, de forma estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo.

7.2. La administración de denosumab no ha tenido ningún efecto sobre los cuestionarios clínicos de salud SF-36, ni tampoco sobre los correspondientes a la función de la rodilla (WOMAC y KSS) en el primer año postoperatorio de ATR.

7.3. La administración de denosumab produce una disminución estadísticamente significativa en los marcadores de remodelado óseo (ostasa y CTX) en comparación con placebo.

7.4. La administración de denosumab es segura en la ATR ya que no altera ninguno de los parámetros sanguíneos de la función hepática y renal, al igual que el placebo.

7.5. Los pacientes en tratamiento con denosumab para la pérdida ósea periprotésica en la ATR, no presentaron ningún acontecimiento adverso, al igual que los pacientes en el grupo placebo.

CONFLICTO DE INTERESES

El investigador principal y doctorando de esta tesis doctoral, declara no tener ningún conflicto de intereses en este ensayo clínico realizado.

8. BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Ranawat CS. History of total knee replacement. *J Southern Orthop Assoc.* 2002; 11(4): 218-226.
- ² Gunston FH. Polycentric knee arthroplasty: prosthetic simulation of normal knee movement. *J Bone Joint Surg Br.* 1971; 53B (2): 272-7.
- ³ Camacho JG, Fernandez JMV. Sir John Charnley (1911-1982). *Acta Ortop Mex.* 2006; 20 (1): 37-9.
- ⁴ Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Apr; 89(4):780-5.
- ⁵ Froimson MI. Reconstrucción y prótesis de rodilla. *Orthopaedic Knowledge Update. Home Study Sillabus. Edición en español. AOOS* 2006; 8:73-84
- ⁶ Purdue PE, Koulouvaris P, Nestor BJ, Sculco TP. The central role of wear debris in periprosthetic osteolysis. *HSS J.* 2006 Sep; 2(2): 102-13.
- ⁷ Georgeanu V, Atasiei T, Gruionu L. Periprosthetic bone remodelling in total knee arthroplasty. *Maedica(Buchar).* 2014Mar; 9(1): 56-61.
- ⁸ Sadoghi P, Liebensteiner M, Agreiter M, Leithner A, Bohler N, Labeck G. Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication based analysis using worldwide arthroplasty registers. *J Arthroplasty.* 2013Sep 28(8):1329-32.
- ⁹ Van Loon CJ, De Waal Malefijt MC, Buma P, Verdonschot N, Veth RP. Femoral bone loos in total knee arthroplasty. A review. *Acta Orthop Belg.* 1999Jun; 65(2):154-63.
- ¹⁰ Toksvig-Larsen S, Franzén H, Ryd L. Cement interface temperature in hip arthroplasty. *Acta Orthop Scand.* 1991 Apr; 62 (2): 102-5.
- ¹¹ Mau-Moeller A, Behrens M, Felser S, Bruhn S, Mittelmeier W, Bader R, Skripitz R. Modulation and predictors of periprosthetic bone mineral density following total knee arthroplasty. *Biomed Resarch Int.* 2015; 2015: 418168.
- ¹² Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayasi T, Kohno K, Ito M, Takeshita S, Ikeda K. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab.* 2007 Jun; 5(6):464-75.
- ¹³ Pijls BG, Valstar ER, Nouta KA, Plevier JW, Fiocco M, Middeldorp S, Nelissen RG. Early migration of tibial components is associated with late revision: a systematic review and meta-analysis of 21,000 knee arthroplasties. *Acta Orthop.* 2012 Dec; 83(6): 614-24.

-
- ¹⁴ Jaroma A, Soininvaara T, Kröger H. Periprosthetic tibial bone mineral density changes after total knee arthroplasty. A 7-year follow-up of 86 patients. *Acta Orthop.* 2016 Jun; 87(3): 268-73.
- ¹⁵ Petersen MM, Jensen NC, Gehrchen PM, Nielsen PK, Nielsen PT. The relation between trabecular bone strength and bone mineral density assessed by dual photon and dual energy X-ray absorptiometry in the proximal tibia. *Calcif Tissue Int.* 1996 Oct;59(4):311-4.
- ¹⁶ Tagil M, Hansson U, Sigfusson R, Carlsson A, Johnell O, Lidgren L, ToksvigLarsen S, Ryd L. Bone morphology in relation to the migration of porouscoated anatomic knee arthroplasties : A roentgen stereophotogrammetric and histomorphometric study in 23 knees. *J Arthroplasty.* 2003 Aug; 18(5): 649-53.
- ¹⁷ McClung MR. The relationship between bone mineral density and fracture risk. *Current Osteoporos. Rep.* 2005 Jun; 3(2):57–63.
- ¹⁸ McGraw P, Kumar A. Periprosthetic fractures of the femur after total knee arthroplasty. *J Orthop Traumatol.* 2010 Sep;11(3):135–41.
- ¹⁹ Aspenberg P. Biphosphonates and implants. An overview. *Acta Orthop.* 2009 Feb;80(1): 119-23.
- ²⁰ Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanism of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20Pt2):6222s-6230s.
- ²¹ Ebetino FH, Fleisch H, Canfield RE, Russell RGG. Bisphosphonate antiresorptive structure-activity relationships. IN: Bijvoet OLM. *Bisphosphonate on Bones.* ed. Elsevier, Amsterdam 1995; 139-153.
- ²² Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998 Feb;19(1):80-100.
- ²³ Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep.* 2003 Feb;5(1):65-74.
- ²⁴ Tani-hishii N, Tsunoda A, Teranaka T, Umemoto T. Autocrine regulation of osteoclast formation and bone resorption by IL-1 alpha and TNF alpha. *J Dent Res.* 1999 Oct;78(10):1617-23.
- ²⁵ Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest.* 1991 Dec;88(6):2095-105.

-
- ²⁶ Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, Lu SB, Peng J. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years?. *J Transl Med.* 2013 Dec 11;11:303.
- ²⁷ Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Connexin 43 is required for the antiapoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo. *J Bone Miner Res.* 2008 Nov;23(11):1712-21.
- ²⁸ Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2): CD001347.
- ²⁹ Frith JC, Monkkonen J, Auriola S, Monkkonen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and anti-inflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001 Sep;44(9):2201-10.
- ³⁰ Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, Perrone MH. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res.* 1992 Nov;33(11):1657-63.
- ³¹ Sun K, Liu JM, Sun Hx, Lu N, Ning G. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):279-86
- ³² Wark JD, Bensen W, Recknor C, Ryabitsseva O, Chiodo J 3rd, Mesenbrink P, de Villiers TJ. Treatment with acetaminophen/ paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int.* 2012 Feb;23(2):503-12.
- ³³ Black DM, Delmas PD, Eastell R, autalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May;356(18):1809-22.
- ³⁴ Maraka S, Kennel K. Bisphosphonates for the prevention and treatment of Osteoporosis. *BMJ.* 2015 Sep 2;351:h3783.
- ³⁵ Solomon DH, Mercer E, Woo SB, Avorn J, Schneeweiss S, Treister N. Defining the epidemiology of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: prior work and current challenges. *Osteoporos Int.* 2013 Jan;24(1):237-44.
- ³⁶ Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum, L, Silverman SL, VVan Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task

force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007 Oct;22(10):1479-91.

³⁷ Shane E, Burr D, Abrahamsen B, AM, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R, Dempster DW, Ebeling, Einhorn TA, Genant HK, Geusens P, Klaushofer K, Lane JM, McKiernan F, McKinney R, Ng A, Nieves J, O'Keefe R, Papapoulos S, Howe TS, van der Meulen MC, Weinstein RS, Whyte MP. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):1-23.

³⁸ Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, Whelan DB, Weiler PJ, Laupacis A. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011 Feb;305(8):783-9.

³⁹ Namba RS, Inacio MC, Cheetham TC, Dell RM, Paxton EW, Khatod MX. Lower Total Knee Arthroplasty Revision Risk Associated With Bisphosphonate Use, Even in Patients With Normal Bone Density, *J Arthroplasty.* 2016 Feb;31(2):537-41.

⁴⁰ Xue DT, Li FC, Chen G, Yan S, Pan Z. Do bisphosphonates affect bone healing? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthopaed Surg Res.* 2014 Jun 5;9:45.

⁴¹ Update of safety review follow-up to the October 1, 2007 early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates. 2013. Food and Drug Administration. www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm136201.htm.

⁴² Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and ocular inflammation. *N Engl J Med.* 2003 Mar 20;348(12):1187-8.

⁴³ Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med.* 2005 Feb 14;165(3):346-7.

⁴⁴ Hilding M, Ryd L, Toksvig-Larsen S, Aspenber P. Clodronate prevents prosthetic migration. A randomized study of 50 total knee patients. *Acta Orthop Scand.* 2000 Dec;71(6): 553-7.

⁴⁵ Hilding M, Aspenberg P. Postoperative clodronate decreases prosthetic migration: 4-year follow-up of a randomized radiostereometric study of 50 total knee patients. *Acta Orthopaedica* 2006 Dec;77(6):912-6.

⁴⁶ Soininvaara TA, Jurvelin JS, Miettinen HJ, Suomalainen OT, Alhava EM, Kroger PJ. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: a one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcif Tissue Int.* 2002 Dec;71(6):472-7.

-
- ⁴⁷ Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Chen HS. The effect of alendronate on bone mineral density in the distal part of the femur and proximal part of the tibia after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Nov;85-A(11):2121-6.
- ⁴⁸ Wang CJ, Wang JW, Ko JY, Weng LH, Huang CC. Three year changes in bone mineral density around the knee after a six month course of oral alendronate following total knee arthroplasty. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am.* 2006 Feb;88(2):267-72.
- ⁴⁹ Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, Griffith L, Busse JW, Schunemann H, Einhorn TA. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Feb;87(2):293-301.
- ⁵⁰ Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: A randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthopaedica.* 2007 Dec;78(6):795-9.
- ⁵¹ Hansson U, Toksvig-Larsen S, Ryd L, Aspenberg P. Once-weekly oral medication with alendronate does not prevent migration of knee prostheses *Acta Orthopaedica* 2009 Feb;80(1):41-5.
- ⁵² Lin T, Yan SG, Cai XZ, Ying ZM. Bisphosphonates for periprosthetic bone loss after joint arthroplasty: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2012; 23(6):1823-34.
- ⁵³ Zhu L, Zheng W, Zhao FC, Guo Y, Meng BY, Liu HT, Guo KJ. A meta-analysis of bisphosphonates for periprosthetic bone loss after total Joint arthroplasty. *J Orthop Sci.* 2013 Sep;18(5):762-73.
- ⁵⁴ Trevisan C, Nava V, Mattavelli M, Parra CG. Bisphosphonate treatment for osteolysis in total hip arthroplasty. A report of four cases. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013 Jan;10(1):61-4.
- ⁵⁵ Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C, Arden NK. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2011 Dec 6;343:d7222.
- ⁵⁶ Teng S, Yi C, Krettek C, Jagodzinski M. Bisphosphonate Use and Risk of Implant Revision after Total Hip/Knee Arthroplasty: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.* 2015 Oct 7;10(10):e0139927.
- ⁵⁷ Prieto-Alhambra D, Lalmohamed A, Abrahamsen B, Arden NK, de Boer A, Vestergaard P, de Vries F. Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant

survival: validation of results in an external population-based cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3233–40.

⁵⁸ Thillemann TM, Pedersen AB, Mehnert F, Johnsen SP, Søballe K. Postoperative use of bisphosphonates and risk of revision after primary total hip arthroplasty: a nationwide population-based study. *Bone.* 2010 Apr;46(4):946-51.

⁵⁹ Salari P, Abdollahi M. Long term bisphosphonate use in osteoporotic patients; a step forward, two steps back. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(2):305–317.

⁶⁰ Törring O. Effects of Denosumab on bone density mass and strength in women with postmenopausal osteoporosis. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2015 Jun;7(3) 88-102.

⁶¹ Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature.* 1997 Nov 13;390(6656): 175–9.

⁶² Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997 Apr 18;89(2): 309-19.

⁶³ Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998 Apr 17;93(2):165-76.

⁶⁴ Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998 Mar 31;95(7): 3597–602.

⁶⁵ Li J, Sarosi I, Yan X, Morony S, Capparelli C, Tan HL, McCabe S, Elliott R, Scully S, Van G, Kaufman S, Juan SC, Sun Y, Tarpley J, Martin L, Christensen K, McCabe J, Kostenuik P, Hsu H, Fletcher F, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000 Feb 15;97(4):1566–71.

⁶⁶ Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol.* 2005 Dec;5(6):618–25.

-
- ⁶⁷ Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004 Jul 28;292(4):490-5.
- ⁶⁸ Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2005 Dec;20(12):2275-82.
- ⁶⁹ Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, Ebeling PR, Franek E, Yang YC, Egbuna OI, Boonen S, Miller PD. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011 Aug;26(8):1829-35.
- ⁷⁰ Choi HJ. New antiresorptive therapies for postmenopausal osteoporosis. *J Menopausal Med*. 2015 Apr;21(1):1-11.
- ⁷¹ McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):821-31.
- ⁷² Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA; AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22(12):1832-41.
- ⁷³ Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, Bone HG. 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 Jan;24(1):153-61.
- ⁷⁴ McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, Bolognese MA, Peacock M, Weinstein RL, Ding B, Rockabrand E, Wagman RB, Miller PD. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int*. 2013;24(1): 227-35.
- ⁷⁵ Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C;FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug;361(8): 756-65.
- ⁷⁶ Boonen S, Adachi JD, Man Z, Cummings SR, Lippuner K, Topping O, Gallagher JC, Farrerons J, Wang A, Franchimont N, San Martín J, Grauer A, McClung M. 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.

⁷⁷ Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. 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.

⁷⁸ McClung MR, Boonen S, Törring O, Roux C, Rizzoli R, Bone HG, Benhamou CL, Lems WF, Minisola S, Halse J, Hoek HC, Eastell R, Wang A, Siddhanti S, Cummings SR. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2012 Jan;27(1): 211-8.

⁷⁹ Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwinski E, Franek E, Lakatos PL, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh N, Wang A, Gavin M, Wagman RB, Bone HG. Eight years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the first five years of the freedom extension. *World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2014 Apr 2-5; Séville. Godalming: Springer Science & Business Media; 2014. p. OC21.*

⁸⁰ Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, Maasalu K, Bolognese MA, Woodson G, Bone H, Ding B, Wagman RB, San Martin J, Ominsky MS, Dempster DW; Denosumab Phase 3 Bone Histology Study Group. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. *J Bone Miner Res.* 2010 Oct;25(10):2256-65. doi: 10.1002/jbmr.149.

⁸¹ Brown JP, Reid IR, Wagman RB, Kendler D, Miller PD, Jensen JE, Bolognese MA, Daizadeh N, Valter I, Zerbini CA, Dempster DW. Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension. *J Bone Miner Res.* 2014 Sep;29(9): 2051-6.

⁸² Keaveny TM, McClung MR, Genant HK, Zanchetta JR, Kendler D, Brown JP, Goemaere S, Recknor C, Brandi ML, Eastell R, Kopperdahl DL, Engelke K, Fuerst T, Radcliffe HS, Libanati C. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):158-65.

⁸³ Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013 Jul 6;382(9886):50-6.

-
- ⁸⁴ Geller M, Wagman RB, Ho PR, Siddhanti S, Stehman-Breen C, Watts NB, Papapoulo S. Early findings from Prolia post-marketing safety surveillance for atypical femoral fracture, osteonecrosis of the jaw, severe symptomatic hypocalcemia, and anaphylaxis. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; 2014 Apr 2-5; Séville. Godalming: Springer Science & Business Media; 2014. p. OC40.
- ⁸⁵ Aspenberg P, Agholme F, Magnusson P, Fahlgren A. Targeting RANKL for reduction of bone loss around unstable implants: OPG-fc compared to alendronate in a model for mechanically induced loosening. *Bone*. 2011Feb;48(2):225–30.
- ⁸⁶ Bernhardsson M, Sandberg O, Aspenberg P. Anti-RANKL treatment improves screw fixation in cancellous bone in rats. *Injury*. 2015; 46(6): 990–5.
- ⁸⁷ Ledin H, Good L, Aspenberg P. Denosumab reduces early migration in total knee replacement. *Acta Orthop*. 2017 Jun;88(3):255-258.
- ⁸⁸ Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual. Boston: The Health Institute; 1994.
- ⁸⁹ Batlle-Gualda E, Esteve-Vives J, Piera MC, Hargreaves R, Cutts J. Traducción y adaptación al español del cuestionario WOMAC específico para artrosis de rodilla y cadera. *Revista Española de Reumatología*. 1999; 26(2):38-45.
- ⁹⁰ Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res*. 1989 Nov;248:13-4.
- ⁹¹ Iolascon G, Di Pietro G, Capaldo A, Gioia C, Gatto S, Gimigliano F. Periprosthetic bone Density as outcome of therapeutic response. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2010 Jan;7(1):27-31
- ⁹² Mazess RB, Barden HS. Measurements of bone by dualphoton absorptiometry (DPA) and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Ann Chir Gynaecol*. 1988;77(5-6):197–203.
- ⁹³ Windisch C, Windisch B, Kolb W, Kolb K, Grutzner P, Roth A. Osteodensitometry measurements of periprosthetic bone using dual energy X-ray absorptiometry following total knee arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2012;132:1595-601.
- ⁹⁴ Trevisan C, Bigoni M, Denti M, Marinoni EC, Ortolani S. Bone assessment after total knee arthroplasty by dual energy X-ray absorptiometry: analysis protocol and reproducibility. *Calcif Tissue Int*. 1998 Apr;62(4):359–61.
- ⁹⁵ Tjornild M.; Soballe K.; Bender T.; Stilling M. Reproducibility of BMD Measurements in the Prosthetic Knee Comparing Knee-Specific Software to Traditional DXA Software: A Clinical Validation. *J Clin Densitom*. 2011Apr-Jun;14(2):138-48.

-
- ⁹⁶ Stilling M, Soballe K, Larsen K, Andersen NT, Rahbek O. Knee flexion influences periprosthetic BMD measurement in the tibia. Suggestions for a reproducible clinical scan protocol. *Acta Orthop*. 2010 Aug;81(4):463-70.
- ⁹⁷ Therbo M, Petersen MM, Schroder HM, Nielsen PK, Zerahn B, Lund B. The precision and influence of rotation for measurements of bone mineral density of the distal femur following total knee arthroplasty: a methodological study using DEXA. *Acta Orthop Scand*. 2003 Dec;74(6): 677-82.
- ⁹⁸ Parchi PD, Cervi V, Piolanti N, Ciapini G, Andreani L, Castellini I, Poggetti A, Lisanti M. Densitometric evaluation of periprosthetic bone remodeling. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 Sep;11(3):226-31.
- ⁹⁹ Robertson DD, Mintzner CM, Weissman BN, Ewald FC, LeBoff M, Spector M. Distal loss of femoral bone following total knee arthroplasty: measurement with visual and computer-processing of roentgenograms and dual-energy x-ray absorptiometry. *J Bone Joint Surg Am*. 1994 Jan;76(1):66-76.
- ¹⁰⁰ Soininvaara TA, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM, Kröger HP. Periprosthetic femoral bone loss after total knee arthroplasty: 1-year follow-up study of 69 patients. *Knee*. 2004 Aug;11(4):297-302.
- ¹⁰¹ Soininvaara TA, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM, Kröger HP. Periprosthetic tibial bone mineral density changes after total knee arthroplasty: one-year follow-up study of 69 patients. *Acta Orthop Scand*. 2004 Oct;75(5):600-5.
- ¹⁰² Abu-Rajab RB, Watson WS, Walker B, Roberts J, Gallacher SJ, Meek RM. Peri-prosthetic bone mineral density after total knee arthroplasty. Cemented versus cementless fixation. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 May;88(5):606-13.
- ¹⁰³ Kamath S, Chang W, Shaari E, Bridges A, Campbell A, McGill P. Comparison of peri-prosthetic bone density in cemented and uncemented total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg*. 2008 Jun;74(3):354-9.
- ¹⁰⁴ Wilkinson JM, Stockley I, Peel NF, Hamer AJ, Elson RA, Barrington NA, Eastell R. Effect of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2001 Mar;16(3):556–564.
- ¹⁰⁵ Venesmaa PK, Kroger HP, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhav EM. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res*. 2001 Nov;16(11):2126–31.
- ¹⁰⁶ Halder A , Kutzner I , Graichen F , Heinlein B , Beier A , Bergmann G . Influence of limb alignment on mediolateral loading in total knee replacement: in vivo measurements in five patients. *J Bone Jt Surg Am*. 2012;94:1023–9.

¹⁰⁷ Min YK. Update on denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Mar 27;30(1):19-26.