

Pero otra explicación es posible: tal vez la exposición a estrógenos-progestágenos tienen un mayor efecto diferencial en tumores preexistentes, siendo la causa de la detección temprana de una lesión menos agresiva. Por ejemplo, en un estudio de cohorte de Southern California, se observó una disminución del riesgo de morir de cáncer de mama solamente en usuarias de estrógenos más progestinas, no con los estrógenos solos².

Desde mi punto de vista, la pregunta crítica no contestada es si los datos epidemiológicos indican un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama asociado con terapia hormonal posmenopáusica o si hay un impacto importante sobre tumores pre-existentes. Ojalá los epidemiólogos puedan sacar el diseño de un estudio para contestar esta pregunta.

MENOPAUSIA AL DÍA

Respuesta al *First to Know* de abril 17 de 2006: el anticuerpo monoclonal humano denosumab es efectivo para la osteoporosis

For the AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2006; 354: 821-831.

MCCLUNG MR, LEWIECKI EM, COHEN SB, ET AL.

Nivel de Evidencia I

El anticuerpo monoclonal humano denosumab (llamado anteriormente AMG 162) aumenta la densidad ósea y disminuye la resorción mineral, de acuerdo a este estudio financiado por el fabricante, randomizado, controlado con placebo de 12 meses para un total de 412 mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea (DMO), definida como un T score -1.8 a -4.0 en la columna lumbar o -1.8 a -3.5 en el fémur proximal. Ellas recibieron denosumab subcutáneo a de una a tres dosis cada tres meses (6, 14 o 30 mg) o seis meses (14, 60, 100 o 200 mg); alendronato oral 70 mg semanal; o placebo. La edad promedio de las participantes fue de 63 años; 85% eran blancas, 11% hispanas, y 3% negras. El objetivo primario fue el porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar a los 12 meses.

El recambio óseo se valoró por mediciones en suero y orina de telopéptidos y fosfatasa alcalina

Referencias

1. Chen WY, Hankinson SE, Schnitt SJ, et al. Association of hormone replacement therapy to estrogen and progesterone receptor status in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 101: 1490-1500.
2. Chen W, Petitti DB, Geiger AM. Mortality following development of breast cancer while using oestrogen or oestrogen plus progestin: a computer record-linkage study. *Br J Cancer* 2005; 93: 392-398.

Leon Speroff, MD
Professor of Obstetrics and Gynecology
Oregon Health and Science University
Portland, OR
Member, NAMS Board of Trustees

específica para el hueso. Las inyecciones de denosumab aumentaron la DMO de la columna de 3.0% a 6.7% mientras el alendronato y el placebo se asociaron con un aumento del 4.6% y una pérdida del 0.8%, respectivamente. La DMO de la cadera total aumentó de 1.9% a 3.6% con denosumab, comparada con un aumento de 2.1% con alendronato y un 0.6% de pérdida con placebo. La DMO del tercio distal del radio aumentó de 0.4% a 1.3% con denosumab, comparado con una pérdida de 0.5% con alendronato y 2.0% con placebo.

Los marcadores óseos de suero y orina indicaron que la supresión de la resorción ósea ocurría dentro de los tres días de la inyección de denosumab, y que la duración de la supresión fue dependiente de la dosis.

Con relación a los efectos adversos, denosumab parece ser bien tolerado. La observación más notoria fue la mayor ocurrencia de dispepsia con alendronato que con denosumab o placebo.

Comentario. Dada la alta prevalencia de osteoporosis y el importante perjuicio personal y comercial causado por las fracturas por fragilidad, han aparecido nuevos enfoques para tratar esta condición. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor activador del factor K β ligando (RANKL). El RANKL se expresa en las células estómales osteoblásticas y media la resorción ósea. Al unir el RANKL con alta afinidad, el denosumab reduce la resorción ósea.

Aunque las hormonas y los bisfosfonatos efectivamente previenen la osteoporosis y sus fracturas en mujeres posmenopáusicas, muchas pacientes no se adhieren al tratamiento. Los resultados de este importante estudio nos dan apoyo para el futuro desarrollo del denosumab, un agente novedoso que parece que rápido y de forma reversible inhibe la resorción ósea y aumenta la DMO con inyecciones subcutáneas cada tres a seis meses.

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Assistant Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida Health Science
Center at Jacksonville.
Director, Menopause and Gynecologic
Services. Medicus Women's Diagnostic
Center. Jacksonville, FL

Respuesta del autor

Me interesó leer el comentario en el número de abril 17 de *First to Know*®, acerca del artículo del cual fui autor (McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 821-831), describiendo el efecto del denosumab para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. El comentario incluye peque-

ños pero importantes malentendidos, principalmente que el denosumab es un anticuerpo humanizado del RANKL. De hecho, la droga es un anticuerpo humano total. Los anticuerpos humanizados contienen pequeñas cantidades de material no humano, mientras los anticuerpos humanizados completos, como el denosumab, no los tienen.

Adicionalmente, en el resumen del artículo, se nota que la ocurrencia de dispepsia con el alendronato fue mayor que con denosumab o placebo. Estos hallazgos deben ser cualificados, puesto que el alendronato se administró de una manera abierta dentro de la cohorte de sujetos randomizados. Así, no es posible determinar si la frecuencia de dispepsia fue mayor en los sujetos tratados con alendronato que en los otros.

Michael R. McClung, MD
Director Oregon Osteoporosis Center
Portland, OR

Respuesta del comentarista

Aprecio mucho los comentarios del Dr. McClung en su corrección acerca de que el denosumab es un anticuerpo humano total. Desafortunadamente mi terminología incorrecta se tomó del editorial acerca de este artículo que apareció en el mismo número (Whyte MP. *N Engl J Med* 2006; 354: 860-863).

Con relación a la dispepsia, mi comentario refleja con seguridad los hallazgos del estudio, pero estoy de acuerdo con que el diseño del estudio hace imposible asegurar la validez de esta observación. – Andrew M. Kaunitz, MD.