

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-controles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej. estudios cross sectional e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

El anticuerpo monoclonal denosumab aumenta la densidad mineral ósea

Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2149-2157.

BONE HG, BOLOGNESE MA, YUEN CK, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

El denosumab aumenta significativamente la densidad ósea (DO) en mujeres posmenopáusicas con baja masa ósea, y reduce los marcadores de recambio óseo, de acuerdo a este estudio de fase 3 de este anticuerpo monoclonal en investigación. El estudio randomizado doble ciego controlado con placebo fue realizado en 21 centros de Canadá y EUA para evaluar la eficacia de denosumab para aumentar la DMO y disminuir el recambio óseo en mujeres en la posmenopausia temprana y tardía con baja masa ósea quienes no llenaban los criterios para osteoporosis. El denosumab inhibe el activador de receptor del factor ligando nuclear kappa B (RANKL), un mediador esencial de la formación, función y sobrevivencia del osteoclasto.

El estudio incluyó 332 mujeres posmenopáusicas (mitad casos y mitad controles, edad promedio 59.4 años) con DMO lumbar con T score entre -1.0 y -2.5, quienes fueron asignadas de manera randomizada a recibir 60 mg de denosumab subcutáneamente cada seis meses, o placebo. Las mujeres fueron estratificadas por el tiempo desde la menopausia (≤ 5 años o > 5 años). El objetivo primario fue el porcentaje de cambio de la línea de base en la DMO en la

cadera total, el cuello femoral y 1/3 del radio, como también el cuerpo total y el porcentaje de cambio en la DMO volumétrica trabecular, cortical y total del radio distal a los 24 meses.

Adicionalmente, se midió el porcentaje de cambio en los marcadores óseos y se realizó el análisis estructural de la cadera.

El denosumab aumentó significativamente la DMO lumbar comparado con el placebo (6.5% frente a -0.6%; $p < 0.0001$). Este también redujo significativamente. Los marcadores de recambio óseo: C-telopéptido I se redujo en un 80% de la línea de base y el procolágeno N-terminal propéptido se redujo en cerca del 70%.

Comentario. La mayoría de los médicos están familiarizándose con varios anticuerpos monoclonales ("mabs"). Estas drogas son usadas contra los neoplasmas, enfermedades autoinmunes y ahora en osteoporosis. El denosumab está en la última etapa de evaluación como una nueva clase de drogas antiresortivas para parar la pérdida ósea y reducir el riesgo de fractura. ¿Qué sabemos nosotros y qué necesitamos saber acerca de esta droga?

¿Qué sabemos?

1. Previniendo la función y diferenciación del osteoclasto, este agente reduce el recambio

* Traducido del inglés: Gustavo Gómez T. MD.

óseo al menos tanto como los bifosfonatos (incluyendo alendronato, risedronato y zoledronato). De hecho, el 70% al 80% de reducción se observaron en este y otros estudios de denosumab que son considerablemente más de lo que usualmente se alcanza con estrógenos o bisfosfonatos. Como resultado, las ganancias en la DMO son muy impresionantes: cerca del 6% al 7% en dos años en la columna y más de la mitad de esto en la cadera. Aun la DMO del radio y la DMO total (la mayoría en hueso cortical) aumenta con el tratamiento de denosumab. Tales cambios no se han visto con bisfosfonatos.

2. Puesto que se administrará por vía subcutánea una vez cada seis meses, el denosumab ofrece una conveniente vía para asegurar que la no adherencia no interfiera con los beneficios del tratamiento.
3. El denosumab tiene reversibilidad y no produce el crecimiento del esqueleto en la forma como lo hacen los bisfosfonatos. Esto asegura que los efectos adversos en el esqueleto vistos con los bisfosfonatos no van a ocurrir con el denosumab.

¿Qué necesitamos saber?

¿Prevendrá el denosumab las fracturas? Se está terminando un estudio largo a tres años y los resultados serán dados en el 2008-10-29². ¿Hay preocupaciones de seguridad? El RANKL opera en otros tejidos diferentes al esqueleto, la posible interferencia del denosumab con el RANKL alterará la inmunidad celular. En estos dos años de estudio de Bone y col. y en otro reporte después de un seguimiento por un año¹; dos años, dos y cuatro años³, hubo más infecciones que requirieron hospitalización. En un estudio¹, hubo más neoplasias en mujeres recibiendo denosumab comparadas con el placebo. Sin embargo, los números de eventos fueron bajos, no hubo un patrón particular de neoplasias y los tipos de infección encontrados fueron inusuales. En otros estudios de denosumab entre mujeres con artritis reumatoidea⁴ y con cánceres metastáticos de mama⁵ no hubo un imbalance entre infecciones o neoplasias entre activos y placebo; sin embargo, el número estudiado fue relativamente pequeño. Está pendiente el estudio de eficacia en

fractura que va en tres años y pronto tendremos esos estudios de seguridad.

¿Cuándo estará disponible la droga?

Se espera que la Food and Drug administration la apruebe para finales del 2009.

En resumen, todas las “personalidades del hueso” están muy excitadas con esta nueva droga de rápida acción, poderosa, de administración fácil y libre de retenciones en el esqueleto óseo. Esta es la clase de “maravilloso anticuerpo” como droga, una nueva clase de tratamiento. Como médicos esperamos que también será bueno para nuestros pacientes.

Bruce Ettinger, MD
Clinical Professor of Medicine and Radiology
University of California, San Francisco
San Francisco, CA
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Engl J Med* 2006; 354: 821-831.
2. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, et al. Two year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1832-1841.
3. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term, continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008 Apr 26; [Epub ahead of print].
4. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1299-1309.
5. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4431-4437.