

Denosumab para osteoporosis postmenopáusicas

Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756-765. Level of evidence: I.

Abstract copyright © Massachusetts Medical Society. All rights reserved. Used with permission.

CUMMINGS SR, SAN MARTIN J, MCCLUNG MR, ET AL, FOR THE FREEDOM TRIAL.

Antecedentes. El denosumab es un anticuerpo monoclonal completo del receptor activador ligando el factor nuclear κ B (RANKL) que bloquea su unión al RANK inhibiendo el desarrollo y actividad del osteoclasto, disminuyendo la resorción ósea y aumentando la densidad ósea. Dada su acción única, el denosumab puede ser útil en el tratamiento de osteoporosis.

Métodos. Se reclutaron 7.868 mujeres entre 60 y 90 años de edad quienes tenían un T-score de densidad ósea de menos de -2.5 pero no menos de -4.0 en la columna lumbar y en la cadera total. Los sujetos se randomizaron a recibir 60 mg de denosumab o placebo subcutáneamente cada mes por 36 meses. El objetivo primario fue nuevas fracturas vertebrales. Los secundarios fueron fracturas no vertebrales y de cadera.

Resultados. Comparados con placebo, el denosumab redujo el riesgo de nuevas fracturas radiográficas vertebrales, con una incidencia acumulativa de 2.3% en el grupo de denosumab, versus 7.2% en el grupo placebo (RR, 0.32; IC 95%, 0.26-0.41; $p < 0.001$)- una disminución relativa del 68%. El denosumab redujo el riesgo de fractura de cadera, con una incidencia acumulativa del 0.7% en el grupo denosumab, versus 1.25 en el grupo placebo (RR, 0.60; IC 95%, 0.37-0.97; $p = 0.04$)- una disminución relativa del 40%. Denosumab también reduce el riesgo de fracturas no vertebrales, con una incidencia acumulativa del 6.5% en el grupo denosumab, versus 8.0% en el grupo placebo (RR, 0.80; IC 95%, 0.67-0.95; $p = 0.01$)- una disminución relativa del 20%. No hubo aumento en el riesgo de cáncer, infección, enfermedad

cardiovascular, demora en la reparación de fractura o hipocalcemia y no hubo casos de osteonecrosis de mandíbula ni reacciones adversas a la inyección de denosumab.

Conclusiones. El denosumab dado subcutáneamente dos veces al año por 36 meses se asoció con reducción en el riesgo de fracturas vertebral, no vertebral y de cadera en mujeres con osteoporosis.

Comentario. Nuestro armamentario para prevenir fracturas en mujeres postmenopáusicas incluye agentes antirresortivos (bisfosfonatos, raloxifeno y estrógenos) también como el agente anabólico teriparatide. El bisfosfonato intravenoso ácido zoledrónico y el teriparatide parecen representar los agentes más efectivos en estos grupos. Si el denosumab recibe la aprobación de la Food and Drugs Administration, ¿qué papel irá a jugar en el manejo de la osteoporosis postmenopáusica?

Como un editorial lo puntualiza,¹ el denosumab parece tan efectivo como el ácido zoledrónico y el teriparatide y tal vez más efectivo que los bisfosfonatos orales. Desde una perspectiva de seguridad, el efecto secundario raro pero serio asociado con el uso a largo plazo de los bisfosfonatos, incluyendo la osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas de los huesos largos, están generando cada vez más atención. Agentes de corta acción incluyendo el denosumab no parece que estén asociados con este tipo de morbilidad. Debido a que el denosumab es un anticuerpo, su impacto potencial en el sistema inmune merece escrutinio. Aunque el actual gran estudio no encuentra una tasa significativa de infecciones oportunistas o cáncer en el grupo de denosumab, la alta inci-

dencia de celulitis requiriendo hospitalización remarca la importancia de vigilancia de este innovativo agente para la prevención de fracturas, si es aprobado.

Dado que la adherencia a largo plazo de la terapia con bisfosfonatos orales es a menudo pobre, una estrategia efectiva para prevenir fracturas es aquella de aplicar una inyección subcutánea en el consultorio o en la casa cada 6 meses, lo cual facilitaría la adherencia en algunas pacientes. Finalmente, aunque los bisfosfonatos endovenosos como el tereparatide son drogas costosas, los alendronatos orales semanales están disponibles como genéricos poco costosos. Por lo tanto, el costo del denosumab

seguro va a jugar un papel clave en cómo se va a usar clínicamente.

Andrew M. Kaunitz, MD
Professor and Associate Chairman
Department of Obstetrics and Gynecology
University of Florida
College of Medicine-Jacksonville
Jacksonville, FL

Referencia

1. Khosla S. Increasing options for the treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:818-820.