

MENOPAUSIA AL DÍA

El anticuerpo monoclonal humano, Denosumab, es efectivo para el tratamiento de la osteoporosis

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. FOR THE AMG 162 BONE LOSS STUDY GROUP.

Nivel de Evidencia: I

El anticuerpo monoclonal, denosumab (conocido anteriormente como AMG 162), aumenta la densidad ósea y disminuye la resorción ósea de acuerdo a este estudio con fondos del fabricante, randomizado, controlado con placebo por 12 meses.

Un total de 412 mujeres posmenopáusicas con densidad mineral ósea (DMO), baja, definida como un T score de -1.8 a -4.0 en la columna lumbar y de -1.8 a -3.5 en el fémur proximal, recibieron denosumab subcutáneo de una a tres dosis cada tres meses (6, 14, o 30 mg.) o seis meses (14, 60, 100, o 200 mg.); alendronato oral 30 mg. semanales; o placebo en tabletas. La edad promedio de las participantes fue de 63 años; 85% fueron blancas y 11% hispanas y 3% negras. El objetivo primario fue el porcentaje de cambio en la DMO en la columna lumbar a los doce meses.

El recambio óseo se determinó midiendo telopeptidos séricos y urinarios y fosfatasa alcalina específica del hueso. Las inyecciones de denosumab aumentaron la DMO de la columna lumbar en un 3% a 6%, mientras el alendronato y placebo se asociaron con un aumento del 4.6% y una pérdida de 0.8% respectivamente. La DMO de la cadera total aumentó de 1.9% a 3.6% con denosumab, comparado con un aumento del 2.1% con alendronato y una pérdida de 0.6% con placebo.

Los marcadores séricos y urinarios indicaron que la supresión de resorción ósea ocurrió dentro de los tres días de la inyección de denosumab, y que la duración de esta supresión fue dosis dependiente. Con relación a los efectos adversos, el denosumab parece bien tolerado. La observación más importante fue la alta ocurrencia de diarrea con alendronato que con denosumab o placebo.

Comentario. Dada la alta prevalencia de osteoporosis y el importante gasto de personal y dinero causado por las fracturas por fragilidad ósea, nuevos enfoques de esta condición son importantes. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humanizado del receptor activador del factor nuclear κ B ligando (RANKL). El RANKL es expresado por las células estromales osteoblásticas y media la resorción ósea. Unién-

dose al RANKL de alta afinidad, el denosumab reduce la resorción ósea.

Aunque la terapia hormonal y por bifosfonato previene efectivamente las fracturas en mujeres posmenopáusicas, muchas pacientes no se adhieren al tratamiento. Los resultados de este importante estudio soportan el futuro desarrollo de denosumab, un innovativo agente que parece que de forma rápida y 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

Estuve interesado en leer los comentarios del número de abril 17 de 2006, de "First to Know" acerca del artículo que escribió McClung y col. (McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. N Engl J Med 2006; 354: 821-831) describiendo los efectos del denosumab para el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. Los comentarios, un pequeño pero importante error, principalmente que el denosumab es un anticuerpo humanizado del RANKL. En realidad la droga es un anticuerpo humano completo. Los anticuerpos humanizados contienen una pequeña cantidad de material no humano, mientras los anticuerpos humanos completos, como el denosumab, no. Adicionalmente, en el resumen del artículo, se hace notar que la ocurrencia de diarrea con alendronato fue más grande que con denosumab y placebo. Este hallazgo debe ser cualificado, puesto que el alendronato fue administrado en una forma abierta-marcada a una cohorte randomizada de sujetos. Así pues, no es posible determinar si la frecuencia de la diarrea fue actualmente mayor en el grupo tratado con alendronato que en los otros sujetos.

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

Respuesta al comentarista

Agradezco a los comentarios del Dr McClung corrigiendo acerca de que el denosumab es un anticuerpo humano

MENOPAUSIA AL DÍA

Glucosamina con condroitina puede ser efectiva para el dolor de la rodilla en osteoartritis moderada a severa

Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006; 354: 795-808.

CLEGG DO, REDA DJ, HARRIS CL, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Glucosamina y sulfato de coindritina solos o en combinación no reducen el dolor de rodilla en general pero pueden ser efectivos en un subgrupo de pacientes con dolor moderado o severo, de acuerdo a este estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo y con celecoxib, multicéntrico financiado por la NIH (Glucosamine/ chondroitin Arthritis Intervention Trial o GAIT). Un total de 1.583 pacientes recibieron 1.500mg. de glucosamina diariamente; 1.200 mg. de condroitin sulfato diario; ambos, glucosamina y condroitin sulfato, 200 mg. de celecoxib diario; o placebo por 24 semanas. Los pacientes fueron al menos de 40 años de edad y tenían dolor de rodilla por al menos seis meses; dos tercios fueron mujeres.

El objetivo primario fue 20% de disminución en el puntaje sumado de la escala de dolor WOMAC, de base y a la semana 24.

Los pacientes se clasificaron en grupos de dolor de rodilla leves (n 1.229) y moderado a severo (n 354). En el grupo total la glucosamina y el condroitin sulfato no fueron significativamente mejores que el placebo en aliviar el dolor al 20%. La tasa de respuesta al placebo fue del 60%; la respuesta a glucosamina fue 3.9% mayor ($p = 0.30$), con condroitin sulfato fue 5.3% más alto ($p = 0.17$), al tratamiento combinado fue 6.5% mayor ($p = 0.09$). La terapia combinada tenía una mayor tasa de respuesta que el placebo en el grupo de dolor moderado a severo sobre la línea de base, con una diferencia estadísticamente significativa (79.2% vs. 54.3%; $p = 0.002$). Dado lo conflictivo de los resultados en el estrato de moderado a severo, debe ser confirmado por otros estudios.

completo. Desafortunadamente, mi terminología incorrecta fue tomada de un editorial acerca de este artículo que apareció en el mismo número donde se publicó el artículo (Whyte MP. N Engl J Med 2006; 354: 860- 863). Acerca de la dispepsia, mi comentario seguramente refleja los hallazgos del estudio, pero estoy de acuerdo con que el diseño del estudio hace imposible medir la validez de esta observación.

Comentario. Aunque el tratamiento no farmacológico (ejercicio, y pérdida de peso) y farmacológico [analgésicos simples, y agentes antiinflamatorios no esteroideos ciclooxigenasa no selectivo y selectivos y terapia intra-articulares (corticoides y hialuronanos)] son efectivos en muchos pacientes, se ha extendido el uso de los llamados agentes nutraceuticos, el más popular de ellos la glucosamina y el condroitin sulfato. Aunque el GAIT fue diseñado rigurosamente, varias fallas se pueden anotar.

Primero, la tasa de placebo de aproximadamente 60% es cerca del doble de lo que usualmente se ve en estudios clínicos de osteoartritis; la razón de esto no se sabe.

Segundo, la glucosamina hidrocloreto más que la glucosamina sulfato fue utilizada en el estudio; el sulfato tiene un efecto positivo sobre el metabolismo del cartílago. La observación que en un análisis exploratorio en un grupo a priori de individuos con dolor moderado a severo mostró una respuesta estadísticamente significativa es de interés y consonante con estudios con otros agentes donde se muestra que individuos con alto dolor al inicio tienen respuesta clínica más rápida. Al momento hay datos suficientes en la literatura con respecto a estudios bien hechos, de glucosamina y condroitin sulfato, para tener en cuenta su alivio del dolor en pacientes con osteoartritis. Los resultados del estudio GAIT con componentes modificados en su estructura, deben en algún momento de este año, ser mirados con interés.

Roland W. Moskowitz, MD
Professor of Medicine
Case Western Reserve University School of
Medicine, University Hospitals
Cleveland, OH