Artículo de Revisión

Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG: perfil de acción de Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis

CAMILO RUEDA BELTZ*, SANTIAGO PALACIOS**

Resumen

La osteoporosis posmenopáusica se considera la cuarta causa de morbi-mortalidad en la mujer mayor de 65 años. Es trascendente en la actualidad conocer los nuevos conceptos relacionados con la patogénesis de esta enfermedad así como la aplicación de este conocimiento en la prevención de esta patología y de sus principales consecuencias: las fracturas por fragilidad. Hoy se sabe que en el proceso de remodelado del hueso intervienen varios procesos inmunológicos, endocrinológicos, tanto locales como sistémicos, que interactúan entre sí. El conocimiento del sistema RANK/RANKL/OPG ha sido uno de los mayores avances recientes de la fisiopatología de la osteoporosis. Derivado de este concepto han surgido nuevas moléculas que ejercen su función antirresortiva a través de los mecanismos moleculares activadores y represores de las células en la matriz ósea. Denosumab, un isotipo de la inmunoglobulina IgG2 altamente afín por el RANKL, reduce la diferenciación y la actividad de los osteoclastos. Los estudios clínicos que ha desarrollado esta molécula han demostrado un amplio espectro de acción, siendo eficaz tanto en la disminución del remodelado óseo, como en el incremento de la densidad mineral ósea y de igual manera en la prevención de las fracturas tanto a nivel vertebral como no vertebral y de cadera. Esta revisión pretende, además de profundizar en los nuevos conceptos relacionados con la fisiopatología de la osteoporosis, mostrar el mecanismo de acción, la evidencia clínica y las aplicaciones que el Denosumab ofrece al clínico, como una nueva alternativa dentro de las amplias ofertas terapéuticas actuales.

Palabras clave: osteoporosis posmenopáusica, fisiopatología, Denosumab.

Summary

Postmenopausal osteoporosis is considered the fourth leading cause of morbidity and mortality in women over 65 years. It is important to know about new concepts related to the pathogenesis of this disease and the application of this knowledge in the prevention of this disease and its main consequences: fragility fractures. It's known that in the remodeling bone process several immunological and endocrine process not only systemic but also local are involved. The RANK / RANKL / OPG system has been one of the greatest advances on pathophysiology of osteoporosis. To party of this concept there are new molecules that makes their antiresorptive function through different molecular mechanisms (activators and repressors). Denosumab is an immunoglobulin IgG2 isotype highly affine for the RANKL receptors, reducing not only activation but also differentiation of osteoclasts. Clinical trials have shown that this molecule has a wide spectrum of action, being both effective in decreasing bone

* Médico ginecólogo. Universidad de la Sabana. Santiago Palacios. Instituto Palacios de Investigación y Salud de la Mujer. Madrid, España.
** Instituto Palacios de Investigación y Salud de la Mujer. Madrid, España.

turnover, such as increasing bone mineral density and likewise in preventing both vertebral fractures as non-vertebral and hip fractures. This review aims at analyzing new concepts related to the pathophysiology of osteoporosis, show the mechanism of action, clinical evidence and applications that provides clinicians that denosumab is a new alternative within the different therapeutic options.

Keywords: Postmenopausal osteoporosis, pathophysiology, Denosumab.

Introducción

De acuerdo con la definición propuesta en el 2001 por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE. UU., la osteoporosis (OP) es un trastorno esquelético caracterizado por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas[1].

Los problemas clínicos más importantes de la OP son las fracturas y sus complicaciones. Las fracturas pueden evolucionar hacia una recuperación completa o, por el contrario, ser causa de dolor crónico, discapacidad o incluso de un incremento de la mortalidad[2]. Para las fracturas de cadera, esta mortalidad se ha estimado en un 10 a 20 % en un año[3].

Dada la importancia y la trascendencia de esta enfermedad en el mundo moderno, el conocimiento de su patogénesis serviría para el desarrollo de la prevención y tratamiento, por lo que a lo largo de este artículo se revisará esa patogénesis, empezando por el proceso de remodelado óseo y cómo se imbrican en él procesos mecánicos y factores endocrinos y locales, hasta llegar al efector final más recientemente descrito: el sistema RANK/RANKL/OPG. Su descubrimiento ha dado lugar al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento de esta enfermedad. Revisaremos también los datos obtenidos de una nueva opción terapéutica, el Denosumab (DMAB).

Teoría clásica del remodelado óseo

La fragilidad ósea puede ser resultado de un fallo en la formación del hueso, de un exceso de resorción o de una inadecuada formación de hueso en respuesta a un aumento de la resorción[4]. El remodelado óseo es el mecanismo fisiológico por el que el hueso adulto se renueva constantemente a partir de la activación de las unidades básicas multicelulares (UBM), con el fin de reparar las microfisuras causadas por la fatiga y mantener intacta su estructura y funcionalidad[5]. Las UBM constituyen morfológica y funcionalmente el tejido óseo. Contienen todos los elementos necesarios para su remodelado y actúan de forma integrada y secuencial con la participación de los osteoclastos (derivados de células hematopoyéticas de la línea monocito/macrofágica) y los osteoblastos (de origen mesenquimal).

Los componentes celulares de la UBM, osteocitos, osteoclastos y osteoblastos, actúan de forma orquestada completando cada ciclo de remodelado óseo[6] . El proceso de destrucción es más rápido que el de regeneración, por lo que cualquier aumento en el ritmo de remodelado resultará en una pérdida de masa ósea. Así mismo, un exceso de resorción puede producir la pérdida de estructuras trabeculares, dejando al hueso sin patrón para una nueva formación de hueso[6].

Regulación hormonal del metabolismo óseo

De entre los factores no mecánicos involucrados en el metabolismo del hueso, las hormonas juegan un papel primordial. La regulación hormonal del metabolismo fosfo-cálcico se realiza mediante tres hormonas principales: la hormona paratiroidea (PTH), el 1-25 OH colecalciferol (metabolito activo de la vitamina D3) (figura 1) y, en menor medida, la calcitonina y otras hormonas más: hormona del crecimiento (GH), tiroxina, glucocorticoides y esteroides sexuales. Revisamos a continuación brevemente el papel de cada una.

1. **PTH**, producida en las glándulas paratiroideas, es la hormona hipercalcemiante por excelencia. Realiza su acción en tres niveles: directamente sobre el hueso, estimulando los osteoclastos y favoreciendo la resorción ósea, una acción ligada a la

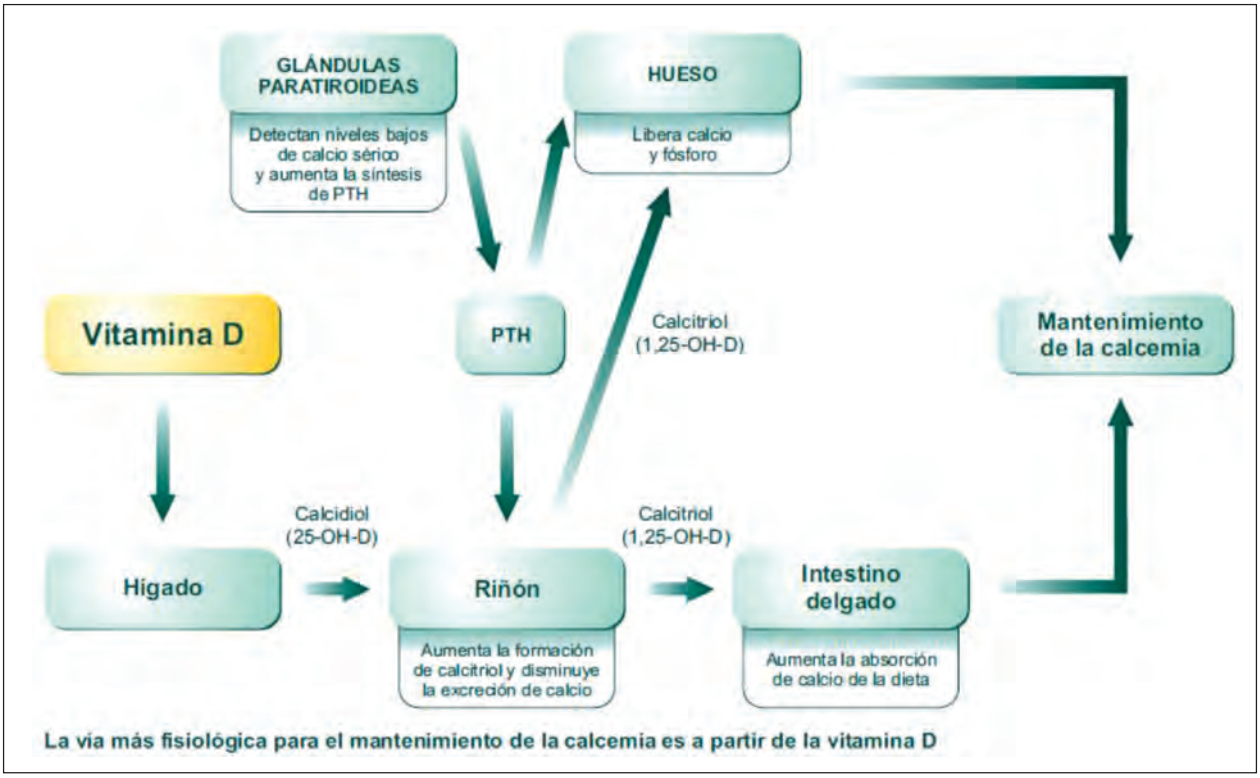


Figura 1. Regulación del metabolismo fosfocálcico por la PTH y la vitamina D

presencia de vitamina D; en el riñón, incrementando la reabsorción tubular distal de calcio; e indirectamente sobre el intestino, estimulando la síntesis de 1-25 OH colecalciferol que, a su vez, aumenta la absorción de calcio.

2. **Calcitonina**. Su papel fisiológico es controvertido. A dosis farmacológicas, la calcitonina posee una actividad inhibidora de la resorción ósea al reducir el número y actividad de los osteoclastos, por lo que se puede considerar una hormona protectora del tejido óseo[7].

3. La **vitamina D3** es aportada muy escasamente por la alimentación o sintetizada por la piel, gracias a la acción de la radiación ultravioleta solar. Se transforma en 25 (OH) colecalciferol (calcidiol) en el hígado y en 1-25 (OH) colecalciferol (calcitriol) en el riñón, forma biológicamente activa. En el intestino delgado, favoreciendo la absorción de calcio dietético. En el riñón aumenta la reabsorción tubular proximal de calcio.

4. La **GH** se sintetiza en la hipófisis y también actúa directamente sobre receptores de los osteoblastos, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina.

5. Las **hormonas tiroideas** son esencialmente hipercalcemiantes, al aumentar la resorción ósea. A nivel de hueso actúan estimulando los osteoclastos para que aceleren la velocidad del recambio óseo. Así, el hipertiroidismo condiciona riesgo de OP.

6. Los **glucocorticoides** disminuyen la actividad de los osteoblastos e inducen una pérdida ósea condicionando una OP secundaria.

7. Las **hormonas sexuales** juegan un papel importante sobre el hueso. Los estrógenos actúan sobre los osteoblastos, directamente, modulando su proliferación y diferenciación, y aumentando la secreción de citoquinas que, a su vez, actuarían de forma paracrina estimulando o inhibiendo la actividad de los osteoclastos. Por otra

parte, también tienen acción directa sobre los osteoclastos modulando su actividad (figura 2)[8]. Más recientemente se ha comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína inhibidora de la resorción producida por los osteoblastos, por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis[8]. Por su parte, los andrógenos tienen un efecto fundamentalmente anabólico, de forma que facilitan la acción osteoblástica y actúan como prehormona al ingresar al hueso y metabolizarse a estrógenos.

Factores locales reguladores del remodelado óseo

Uno de los avances conceptuales más significativos fue reconocer el papel regulador de muchas citoquinas en la regulación fisiopatológica de la resorción ósea[9]. Actualmente se sabe que el hueso contiene células que pueden producir prostaglandinas, óxido nítrico, factores de crecimiento así como citoquinas, cuyas interacciones son complejas[10]. En la tabla 1 se esquematizan los principales factores locales y su acción principal sobre la formación o la resorción ósea.

Teoría de la convergencia: El sistema rank-rankl-opg

La remodelación ósea está a cargo de la acción combinada de los osteoclastos y los osteoblastos en una acción secuencial y antagónica aunque independiente, ambos estimulados y modulados por diferentes factores (mecánicos, hormonales, locales).

Tan solo desde finales de los noventa se conocen los efectores finales de todo este proceso: el ligando del receptor activador del factor nuclear κβ (RANKL), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina (OPG), todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF). El RANK estimula la fusión de los preosteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis[11,12]. La OPG es, a su vez, una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando su apoptosis[12] (figura 3). La «teoría de la convergencia» considera que

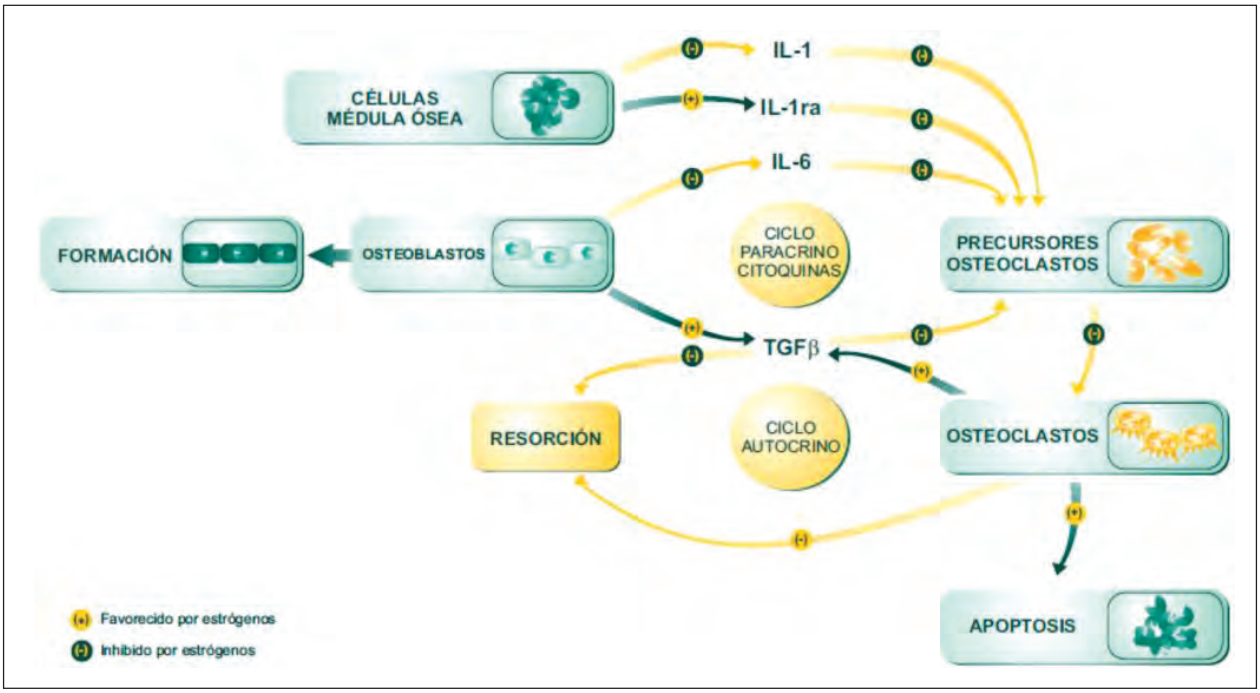


Figura 2. Acciones moleculares y celulares de los estrógenos en la regulación del remodelado óseo (adaptado de Riggs[18])

Tabla 1. Principales factores locales reguladores del remodelado óseo (adaptado de[16,20])

		Estímulo de la resorción	Inhibición de la resorción	Aumento de la formación
Citoquinas				
Interleuquinas	IL-1	+		
	IL-4		+	
	IL-6	+		
	IL-11	+		
Factor de necrosis tumoral	TNFα	+		
Factor estimulante de colonias	GM-CSF	+		
	M-CSF	+		
Interferón γ	IFN-γ		+	
Prostaglandinas	PGE	+		
Factores de crecimiento				
Tipo insulínico	IGF-I y II			+
Transformador β	TGF-β			+
Fibroblásticos	FGF	+		
Derivados de plaquetas	PDGF	+		
Proteínas morfogénicas óseas	BMPs			+
Leucotrienos		+		
Óxido nítrico	NO			+

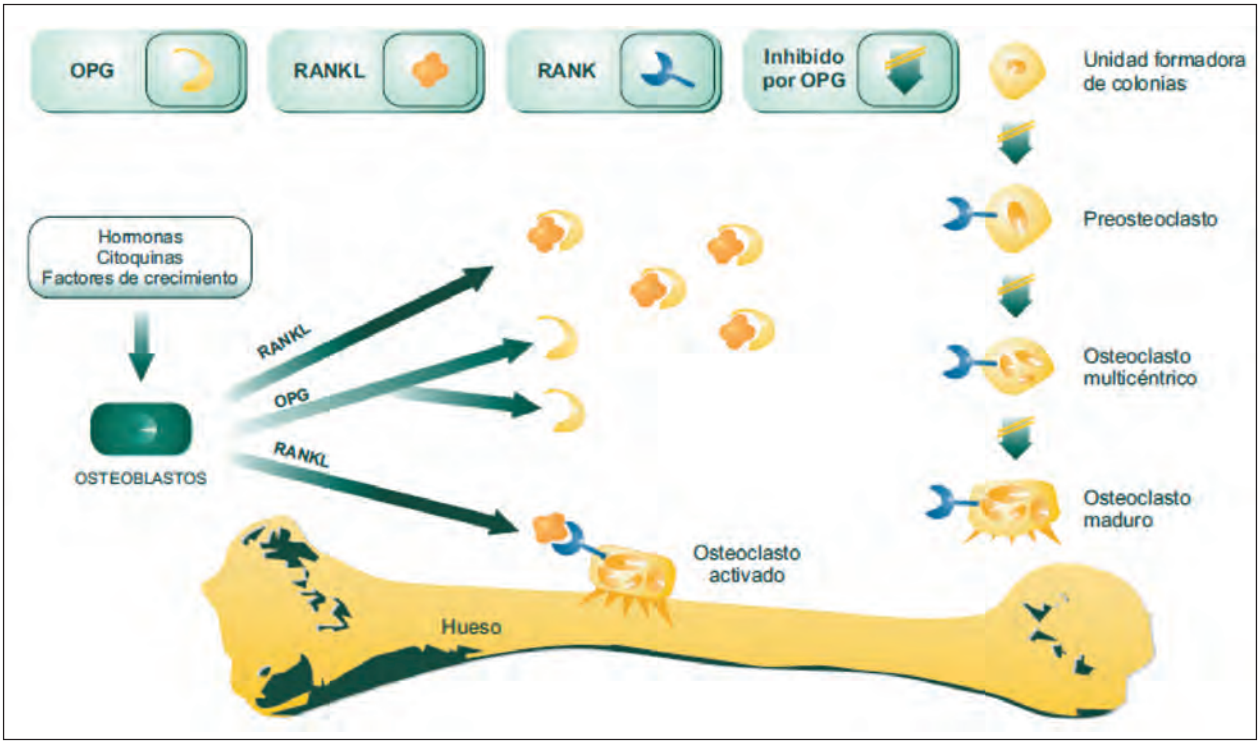


Figura 3. Regulación de la osteoclastogénesis por el sistema RANKL/RANK: el ligando del RANK se une a su receptor RANK provocando la maduración de los osteoclastos prefusionados hacia osteoclastos multinucleados y, finalmente, hacia osteoclastos activados.

el sistema RANK/RANKL/OPG es el efector final de la mayoría de los factores reguladores del remodelado óseo (figura 4)[19,23].

El principal papel fisiológico del sistema RANK/RANKL/OPG es la regulación del remodelado óseo, interviniendo en un amplio rango de enfermedades óseas en las que se produce un desequilibrio entre formación y resorción[13]. También se ha visto cómo las células cancerosas en metástasis óseas son capaces de aumentar el ratio RANKL/OPG, lo que estimula la resorción ósea y permite a las células cancerosas disponer de espacio para crecer dentro del hueso. Lo mismo que ocurre en el mieloma múltiple, cuyas células son incluso más destructivas para el hueso[12].

Acción farmacológica sobre el sistema RANK-RANKL-OPG. Denosumab

El tratamiento farmacológico de OP incluye fármacos antirresortivos como los estrógenos, los bisfosfonatos, el raloxifeno (y otros SERM) y la calcitonina, fármacos anabólicos como la teriparatida o la molécula completa de PTH recombinante o fármacos de acción dual como el ranelato de estroncio[14]. Todos ellos han sido ensayados durante sus desarrollos clínicos con diversas dosis de calcio y vitamina D como suplementos farmacológicos. A partir del conocimiento del sistema RANK/RANKL/OPG se han propuesto distintas formas de regularlo[15,16]:

Sobre el RANKL.

- Inhibición de su expresión. Por medio de 17β-estradiol.
- Bloqueo del RANKL. Por medio de OPG o proteínas OPG-like, aplicación de proteínas neutralizantes o de anticuerpos anti-RANKL o generación de anticuerpos por autovacunación.

Sobre el RANK.

- Mediante la interrupción de su unión con RANKL o por supresión de la señal post receptor (por 17β-estradiol).

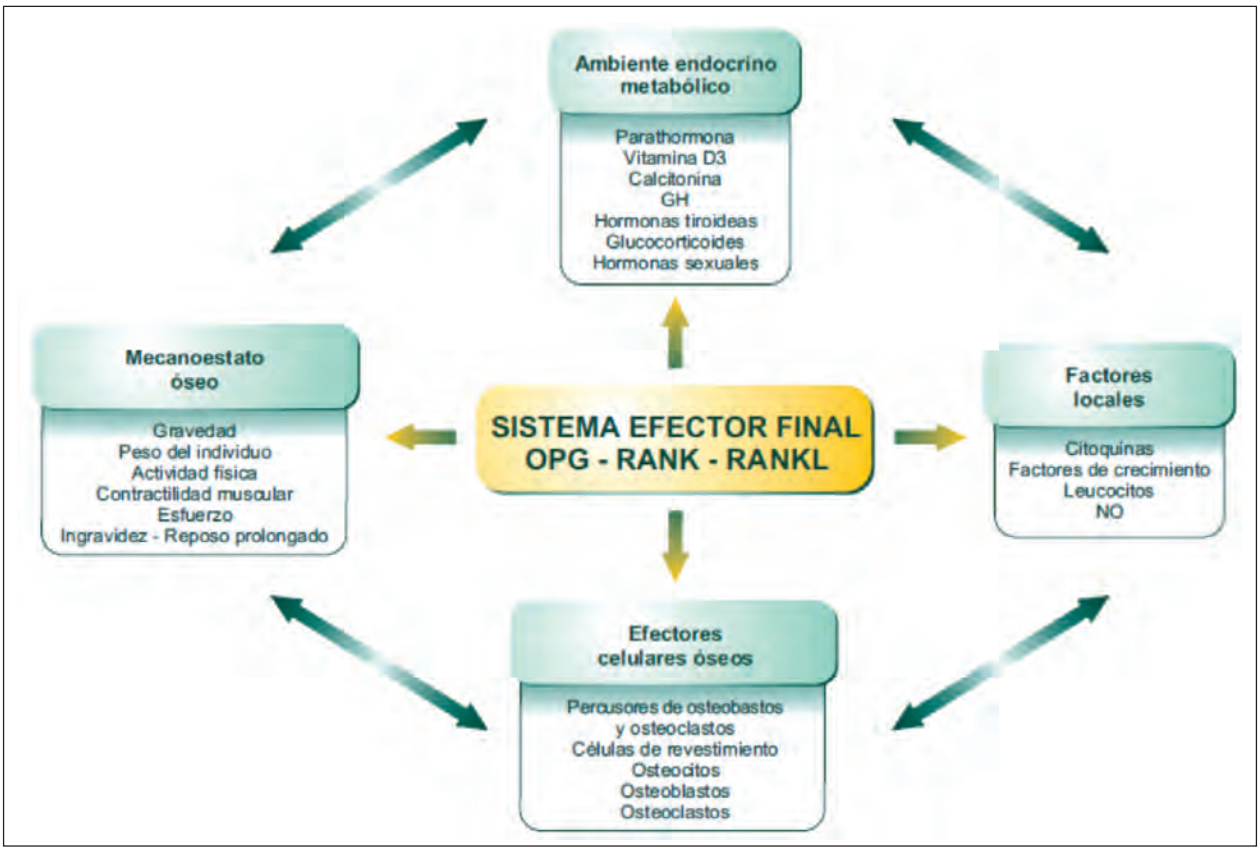


Figura 4. Teoría de la convergencia: confluencia de los factores moduladores del remodelado óseo en el sistema efector final (adaptado de Fiter[19])

Sobre la OPG.

- Mediante el aumento de su producción endógena (por 17β-estradiol, raloxifeno, bisfosfonatos...), por sobre-expresión transgénica de OPG o por la administración de OPG o proteínas OPG-like.

Dentro de esta línea de desarrollo se encuentra Denosumab (AMG 162) (DMAB), un anticuerpo monoclonal anti-RANKL que previene su acción al impedir que se acople con su receptor RANK.

DMAB es un isotipo de la inmunoglobulina IgG_2 plenamente humano, con alta afinidad y especificidad por RANKL[17] y que actúa de forma similar a la OPG; esto es, previene la interacción entre RANKL y RANK y reduce la diferenciación, actividad y supervivencia de los osteoclastos, inhibiendo por tanto la resorción ósea.

Farmacocinética y farmacodinamia de DMAB (Estudios preclínicos)

DMAB es probablemente absorbido por el sistema linfático y drenado posteriormente al sistema vascular[18]. Su biodisponibilidad estaría entre el 50 y el 100 %, con una distribución similar al volumen plasmático y un aclaramiento dependiente del sistema retículo-endotelial[18].

La acción de DMAB es rápida, prolongada y reversible. La larga duración de su efecto puede atribuirse a su vida media y a su efecto inhibidor de los osteoclastos. Modelos preclínicos sugieren que el retraso en la recuperación de los osteoclastos tras la suspensión de la inhibición de RANKL parece debido al tiempo necesario para su regeneración a partir de las células precursoras[18] . Sin embargo, una vez el fármaco ha sido eliminado y los osteoclastos se han regenerado, su efecto anti rresortivo desaparece rápidamente. Esta reversibilidad distingue a DMAB de los bisfosfonatos, ya que a diferencia de ellos, no se incorpora en la matriz del hueso[19] .

Eficacia clínica de DMAB (Estudios clínicos fases I, II y III)

La eficacia y seguridad de DMAB se evaluaron inicialmente en un estudio de fase 2, aleatorizado y doble ciego, de búsqueda de dosis, en el que 412 mujeres posmenopáusicas recibieron durante 12 meses DMAB por vía subcutánea cada 3 meses (a dosis de 6, 14 o 30 mg) o cada 6 meses (a dosis de 14, 60, 100 y 210 mg), tratamiento no enmascarado con alendronato semanal (a dosis de 70 mg) o placebo[20]. El tratamiento con DMAB se asoció a un rápido aumento de la densidad mineral ósea en columna, cadera y tercio distal del radio que fue superior al observado con placebo y similar o incluso superior (en cadera y extremo distal del radio) al encontrado con 70 mg de alendronato semanal[20]. A partir de este estudio, las dosis que se consideraron óptimas fueron 30 mg/3 meses y 60 mg/6 meses, siendo esta última la elegida para el desarrollo posterior[20].

La eficacia de DMAB ha sido confirmada posteriormente en cuatro estudios de fase 3 en mujeres con osteopenia u OP. En un ensayo clínico con aleatorización estratificada en función de la duración de la menopausia (mayor de 5 años o menor o igual a 5 años), doble-ciego, de 2 años de duración, realizado en 332 mujeres posmenopáusicas con baja DMO (T en columna lumbar [CL] entre -1,0 y -2,5), se comparó la eficacia de DMAB 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses con la de placebo[21]. DMAB aumentó de forma significativa la DMO en CL a los 2 años, en comparación con placebo (6,5 % vs. -0,6 %, $p < 0,0001$), y lo hizo de forma independiente del tiempo pasado desde la menopausia[22].

En otro estudio aleatorizado, doble-ciego con doble simulación, realizado en 1.189 mujeres posmenopáusicas con una puntuación T de -2,0 o inferior en columna lumbar o cadera total, se comparó la eficacia de DMAB a la misma dosis con la de alendronato a dosis de 70 mg semanales[21]. En este estudio, tras un año de tratamiento, DMAB fue superior a alendronato en el aumento de la DMO en cadera total (3,5 % vs. 2,6 %, $p < 0,0001$) y en el resto de localizaciones óseas, y ambos fármacos mostraron un perfil similar de seguridad.

Dentro de lo que ha sido el desarrollo clínico de DMAB en el tratamiento de la OP cabe destacar un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, el estudio FREEDOM [23] En él se incluyeron 7.868 mujeres de 60 a 90 años con T por debajo de -2,5 pero no inferior

a -4,0 a las que se administró DMAB a dosis de 60 mg cada 6 meses durante 3 años. En comparación con placebo, DMAB redujo significativamente el riesgo de fracturas vertebrales (reducción relativa del riesgo [RRR] de un 68 %), no vertebrales (RRR 20 %) y de fractura de cadera (RRR 40 %) (figura 5). También se asoció el tratamiento con DMAB con un aumento relativo de la densidad mineral en CL y cadera así como con un aumento de los marcadores de formación ósea, de forma significativa en comparación con placebo[23]. Los autores concluyeron que DMAB, por su mecanismo de acción como inhibidor del RANKL, reduce la resorción ósea y aumenta la densidad mineral ósea, por lo que ofrece una alternativa válida en el tratamiento de la OP[23].

Seguridad clínica

Debido a la interferencia de DMAB sobre el sistema RANK/RANKL/OPG y teniendo en cuenta que el RANKL se expresa tanto en las células óseas como en las células inmunitarias[21], merece especial atención la posible incidencia de infecciones y neoplasias con este fármaco. Sin embargo, en los estudios clínicos publicados hasta la fecha no se han observado diferencias significativas entre DMAB, placebo y alendronato en relación con los efectos adversos graves notificados, tanto en cuanto a infecciones como a neoplasias.

En el estudio FREEDOM[23], anteriormente mencionado, no se observó un aumento del riesgo de cáncer, infecciones, enfermedad cardiovascular, retraso en la consolidación de las fracturas o hipocalcemia, ni se comunicaron casos de osteonecrosis de mandíbula luego de 36 meses seguidos de empleo de DMAB; los acontecimientos adversos más frecuentes o relevantes del estudio FREEDOM se presentan en la tabla 2.

Perfiles de paciente indicados para denosumab

- ***Mujer osteoporótica posmenopáusica mayor de 65 años:***

  Teniendo en cuenta que la resistencia ósea se va alterando con el paso de los años y que uno de los factores de riesgo mayores para la fragilidad del hueso es la edad, el mayor riesgo de fracturas se presenta en la población mayor de 65 años. En este grupo poblacional Denosumab ha demostrado amplia evidencia antifractura.[23] De otra manera, las mujeres con baja masa ósea o con osteoporosis antes de los 65 años se encuentran en una etapa de su vida en donde es más factible realizar prevención y la manera más integral de lograrla puede ser el uso de estrógenos o SERM.

- ***Mujer con baja masa ósea y riesgo de fractura:***

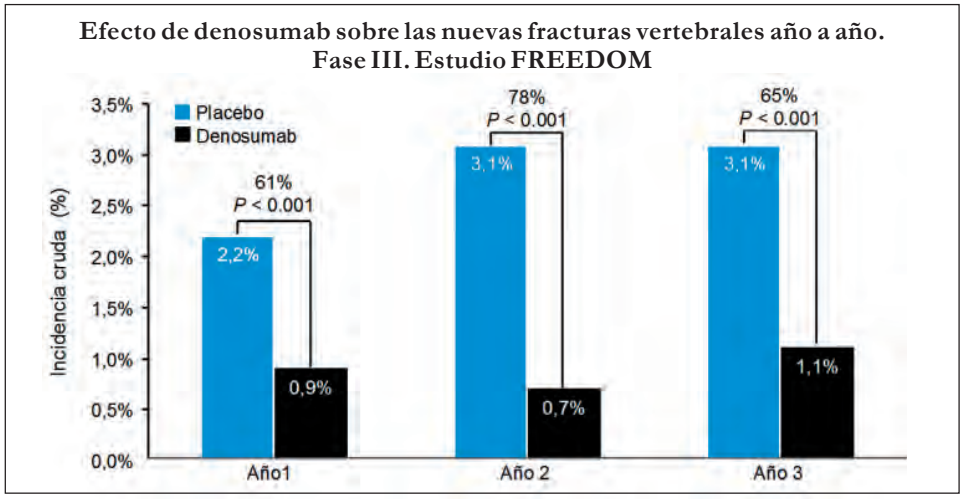
  Anteriormente se consideraba a la osteoporosis como una enfermedad en donde solo existía una disminución de la masa ósea que conllevaba a un mayor riesgo de fractura. Hoy se sabe que el problema cardinal de la osteoporosis radica en la baja resistencia del hueso, la cual está condicionada directamente tanto por la calidad como por la cantidad ósea. Este último aspecto cobra gran relevancia cuando hablamos de riesgo de fractura. En mujeres con factores de riesgo clínicos y baja masa ósea, Denosumab ha demostrado incrementar en una mayor proporción y de manera más rápida la densidad mineral ósea respecto a bisfosfonatos como alendronato.[20]

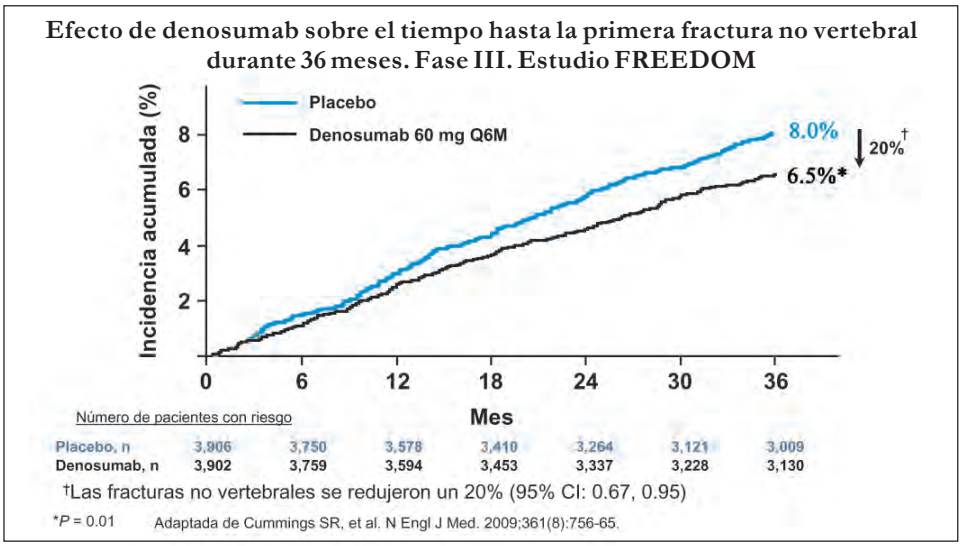
- ***Mujeres con alto riesgo de fracturas por fragilidad:***

  Las mujeres con fracturas osteoporóticas prevalentes constituyen el grupo de mayor riesgo de refractura y por lo tanto más morbimortalidad asociadas con la osteoporosis. Denosumab demostró en el estudio FREEDOM su capacidad de disminuir el riesgo de refracturas vertebrales en aquellas mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, así como de reducir el riesgo de fracturas no vertebrales, incluyendo la cadera, en este grupo poblacional considerado de «alto riesgo»[23].

- ***Pacientes con uso crónico de bisfosfonatos y riesgo de fractura:***

  Uno de los dilemas actuales en el manejo de la osteoporosis es saber hasta «cuándo» tratarla. Los antirresortivos más utilizados





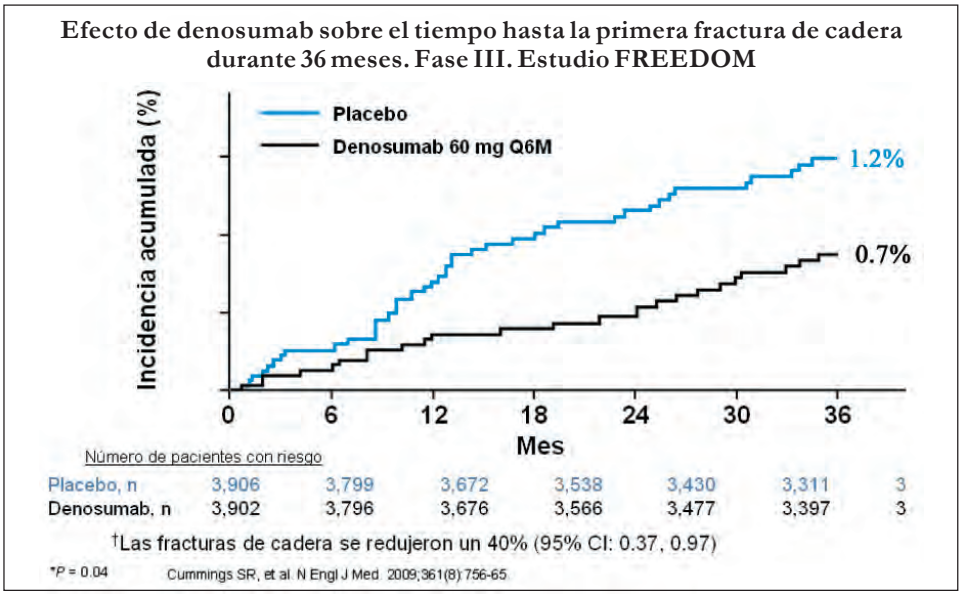


Figura 5. Tiempo hasta la primera fractura de cadera con DMAB frente a placebo (adaptado de Cummings et al.[43])

Tabla 2. Acontecimientos adversos con denosumab en el estudio FREEDOM
(adaptada de Cummings et al.[43])

	Placebo (n = 3.876)	Denosumab 60 mg cada 6 m (n = 3.886)	*p*-valor
Acontecimientos adversos			
Infección	2.108 (54,4)	2.055 (52,9)	NS
Proceso tumoral	166 (4,3)	187 (4,8)	NS
Reacción en el lugar de inyección	26 (0,7)	33 (0,8)	NS
Hipocalcemia sintomática	3 (0,1)	0 (0)	NS
Recuperación tardía de la fractura	4 (0,1)	2 (0,05)	NS
Fractura de la diáfisis femoral	3 (0,1)	0 (0)	NS
Fractura de húmero (no en el lugar de unión)	1 (0,03)	0 (0)	NS
Osteonecrosis mandibular	0 (0)	0 (0)	NS
Acontecimientos adversos con una incidencia ≥ 2 % y $p \leq 0,05$ en comparación con placebo			
Eczema	65 (1,7)	118 (3,0)	< 0,001
Caídas*	219 (5,7)	175 (4,5)	0,02
Flatulencias	53 (1,4)	84 (2,2)	0,008
Acontecimientos adversos graves			
Proceso tumoral	125 (3,2)	144 (3,7)	NS
Infección	133 (3,4)	159 (4,1)	NS
Eventos cardiovasculares	178 (4,6)	186 (4,8)	NS
Infarto	54 (1,4)	56 (1,4)	NS
Enfermedad coronaria	39 (1,0)	47 (1,2)	NS
Enfermedad vascular periférica	30 (0,8)	31 (0,8)	NS
Fibrilación auricular	29 (0,7)	29 (0,7)	NS
Acontecimientos adversos graves con una incidencia ≥ 0,1% y $p \leq 0,01$ en la comparación con placebo			
Celulitis (incluye erisipelas)	1 (< 0,1)	12 (0,3)	0,002
Conmoción	11 (0,3)	1 (< 0,-1)	0,004

* Se excluyen caídas sucedidas el mismo día de la fractura.

como son los bisfosfonatos, si bien generan una curva progresiva de ganancia de densidad mineral ósea, con los años de uso, en general, demuestran que la ganancia de masa ósea se «desacelera» y en algunas mujeres se estanca. Este fenómeno está relacionado directamente con su mecanismo de acción, en donde su larga vida media sobre el hueso genera una menor respuesta metabólica ósea, debido al bloqueo que generan estas moléculas sobre las unidades de remodelado.[15,16]

Denosumab por su acción directa sobre el complejo RANK-LIGANDO-OSTEOPROTEGERINA no se deposita crónicamente en el hueso como sí lo hacen los bisfosfonatos. Pruebas clínicas de evidencia han demostrado cómo mujeres que vienen siendo tratadas con bisfosfonatos como alendronato, al hacer el «switch»(CAMBIO) a Denosumab obtienen una mayor ganancia de densidad mineral ósea.[21]

Comentarios finales

El metabolismo óseo comporta toda una serie de fenómenos mucho más complejos que la simple interacción entre una célula destructora de hueso y una formadora de nuevo material de recambio, como se pensaba hace unas décadas. Así, el remodelado óseo depende de múltiples instancias, no solo celulares, sino endocrinológicas, de diversa índole (estrógenos, vitamina D, PTH, calcitonina, corticoides incluso, así

como auto y paracrinas con varios factores de crecimiento, interleuquinas y leucotrienos, entre otros) que, conjuntamente con un auténtico mecanostato óseo, confluyen todas en un sistema efector final común regulador del equilibrio entre formación y resorción, que es el sistema RANK-RANKL-OPG.

DMAB ha demostrado en múltiples ensayos clínicos bien diseñados (aleatorizados, controlados con placebo, prospectivos y multicéntricos) notables incrementos en DMO en todas las localizaciones medidas y en los tipos principales de hueso, cortical y trabecular, siempre mayores que lo observado en el brazo placebo. Igualmente, cuando se comparó DMAB con un brazo de tratamiento activo con alendronato.

La demostrada reversibilidad de sus efectos óseos, una vez suprimida la administración del fármaco, así como el buen perfil de seguridad farmacológica global, es comparable a placebo y a alendronato; este último, paradigma de la farmacopea clásica contra la osteoporosis, en función precisamente de su experiencia acumulada hoy, de más de trece años. Su cómoda posología con administración por vía subcutánea dos veces al año lo hace teóricamente un buen candidato para el abordaje de una patología crónica como es la OP.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Eliana Mesa y Fernando Rico-Villademoros su asistencia editorial en la preparación de esta publicación.

Referencias

1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA. 2001; 285: 785-795.
2. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, 2008.
3. US Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004. [Citado el 3 de septiembre de 2009]. Disponible en: www.hhs.gov/surgeongeneral/library/bonehealth/.
4. Lawrence G. Raisz. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. Clin Invest. 2005; 115: 3318-3325.
5. Caeiro JR. Factores de riesgo. Cálculo del riesgo de fractura –Actualización en el abordaje de la osteoporosis posmenopáusica, 2009. [Citado el 6 de septiembre de 2009]. Disponible en: www.diariomedico.com
6. Woitge HW, Seibel MJ. Risk assessment for osteoporosis. II. Biochemical markers of bone turnover: bone resorption indices. Clin Lab Med. 2000; 20: 503- 525.
7. Fernández-Tresguerres I, Alobera Gracia MA, Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. Med. oral patol. oral cir.bucal (Internet) [revista en Internet]. 2006 Abr; 11(2): 151-157. Citado 12.09.2009. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16986946 2006000200012&lng=es
8. Riggs BL, Spelsberg TC. Mechanisms of estrogen action on bone cells. In: Papapoulus SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD (eds.). Osteoporosis. New York: Elsevier, 1996. p. 241-250.
9. Kanczler JM, Sahinoglu CR, Stevens CR, Blake DR. The complex influences of reactive oxygen species. In Hukkanen M, Polak J, Hughes S. Nitric oxide in bone and joint disease. Cambridge University Press. 1998.
10. Mundy GR, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S, et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. Bone. 1995; 17 Suppl 2: 71S-75S.
11. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. Curr Opin Pharmacol. 2005; 5: 618-625.
12. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. Endocr Rev. 2008; 29: 155-192.
13. Vega D, MaaloufNM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92: 4514-4521.

14. Sweet MG, Sweet JM, Jeremiah MP, Galazka SS. Diagnosis and treatment of osteoporosis. Am Fam Physician. 2009; 79: 193-200.

15. Lewiecki EM. Denosumab - an emerging treatment for postmenopausal osteoporosis. Expert Opin Biol Ther. 2010; 10: 467-476.

16. Hofrauer LC, Schoppet MS. Clinical implications of the osteoprotegerin/ Rankl/ Rank system for bone and vascular diseases. JAMA. 2004; 292: 490-495.

17. Kamolmatyakull S, Chen W, Lil Y. Interferon ã Down-regulates Gene Expression of Cathepsin K in Osteoclasts and Inhibits Osteoclast Formation. J Dent Res. 2001; 80: 351-355.

18. Capparelli C, Morony S, Warmington K, Adamu S, Lacey D, Dunstan CR, et al. Sustained antiresorptive effects after a single treatment with human recombinant osteoprotegerin (OPG): a pharmacodynamic and pharmacokinetic analysis in rats. J Bone Miner Res. 2003; 18: 852-858.

19. Lewiecki EM. Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. Biologics. 2008; 2: 645-653.

20. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. 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; 24: 153-161.

21. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning from Alendronate Therapy. J Bone Miner Res. 2010; 25: 72-81.

22. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 2149-2157.

23. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009; 361: 756-765.