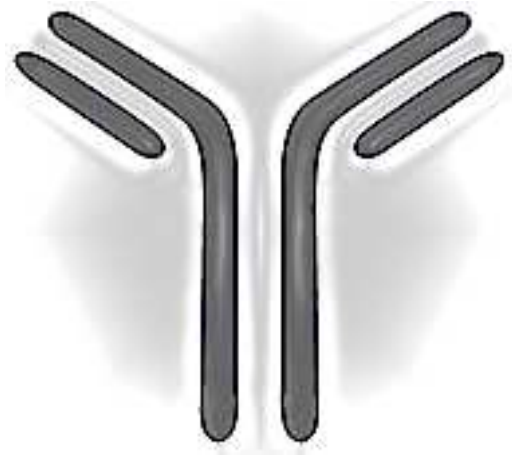


PRIMER ANTICUERPO MONOCLONAL PARA TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

RESUMEN.-



Denosumab es el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Su desarrollo se entronca en un programa de investigación básica llevado a cabo durante la década de 1990 que permitió pergeñar la vía de señalización molecular que subyace en la maduración de los osteoclastos, estirpe celular responsable de la remoción ósea a escala microscópica. Más concretamente, Denosumab es el anticuerpo frente al RANKL (que constituye el antígeno).

La actividad osteoclástica neta depende de la unión al receptor RANK de dos ligandos:

RANKL (*Receptor Activator Nuclear κ B Ligand*) y **OPG** (*OsteoProteGerin*).

De la interacción [RANKL \Leftrightarrow RANK] resulta la activación (des-represión) de ciertos genes, cuya expresión (transcripción y traducción) hace posible la síntesis de enzimas involucradas en la osteoclastogénesis.

Por el contrario, la interacción [OPG \Leftrightarrow RANK] mantiene al receptor (RANK) en una conformación inactiva, de lo que resulta la inhibición de la osteoclastogénesis.

Denosumab (como otros anticuerpos monoclonales) se ajusta a un comportamiento cinético no-lineal.

Su vida plasmática media es prolongada: 32 días, tomando como punto de partida la $C_{M\acute{A}X}$ (la vida plasmática media es función de la dosis en los modelos cinéticos no-lineales). Su prolongada vida plasmática media, unida a una inhibición mantenida de la osteoclastogénesis, permite la administración semestral de una dosis de 60mg, inyectada por vía subcutánea.

Los estudios clínicos han demostrado una disminución de la incidencia de fracturas (vertebrales y no-vertebrales) en mujeres postmenopáusicas. Y todo ello sin evidencia (estudios fase II y III) de aumento del riesgo de infecciones, neoplasias; o retardamiento en la consolidación de fracturas.

Denosumab, según una primera valoración, es un prometedor tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica; siendo posiblemente útil para la prevención o retardación del desarrollo de metástasis óseas en los tumores que más frecuentemente las producen.

ABSTRACT.-

Denosumab is the first monoclonal antibody for the treatment of menopausal women with osteoporosis. It has been developed by Amgen in the middle of decade of 1990 as part of a project of basic investigation, to puzzle out the steps of maturing the osteoclasts. This lineage of cells works to remove the bone in a microscopic scale.

*Denosumab is the antibody to **RANKL** (acronym of **R**eceptor **A**ctivator **N**uclear **k**appa **L**igand), which to bind with their receptor (RANK); this interaction (RANKL \Leftrightarrow RANK) conduct the remove of bone (osteoclastic activity).*

*However, RANK can link both, RANKL or **OPG** (acronym of **O**steo**P**rote**G**erin). The interaction RANKL \Leftrightarrow RANK trigger the osteoclastic activity; whereas the interaction OPG \Leftrightarrow RANK inhibits the osteoclastic activity.*

Binding, RANKL \Leftrightarrow RANK, will change the RANK conformation, unleashing the gens that encoding the synthesis of several enzymes to remove the surface of bones.

Binding, OPG \Leftrightarrow RANK, will not change RANK conformation; and osteoclastic activity is inhibited.

Denosumab, as others monoclonal antibody, adjust no-lineal kinetic model. Their half-life is 32 hours, to start from C_{MAX} (half-life is function of concentration in no-lineal pharmacokinetic models). Indeed, Denosumab inhibits deeply the lineage from pre-osteoclasts to osteoclasts. Both features make possible the administration of 60mg each six months, subcutaneously.

Clinical Trials have demonstrated reduction of vertebral and no-vertebral fractures in postmenopausal women. Likewise, there are not observed increase of infections, cancer, or delay in consolidation of fractures.

Not only Denosumab is an encouraging drug for the treatment of menopausal women with osteoporosis, but possibly effective in prevent the arising of metastasis in breast or prostate cancer, and myeloma multiple.

CONSIDERACIONES PRELIMINARES.-

Una vez terminado el desarrollo, los huesos experimentan un proceso microscópico de remodelación que implica su micro-destrucción, seguida de su micro-reconstrucción. A esta remodelación también se le denominada con el anglicismo “turnover”; y en ella intervienen dos estirpes celulares: osteoclastos, que se unen a la matriz ósea formando una vacuola (*Howship lacunae*), a la que son liberadas enzimas líticas y otros productos ácidos que destruyen hueso; proceso que es seguido en el tiempo por la reconstrucción, llevado a cabo por otra estirpe celular: los osteoblastos.

La descompensación mantenida entre las actividades osteoclástica y osteoblástica da lugar a estados patológicos: osteopetrosis (predominio de actividad osteoblástica); y osteoporosis (cuando existe una preponderancia neta de actividad osteoclástica). La osteoporosis es un proceso fisiológico asociado a la menopausia en más de la mitad de las mujeres; pero es también un signo clínico que acompaña a diversas enfermedades, tales como la enfermedad periodontal, enfermedad de Paget, osteoartritis (artritis reumatoide), mieloma múltiple; así como en las metástasis óseas derivadas de algunos procesos cancerosos, sobre todo tumores de mama y próstata.

Los osteoclastos derivan de la línea hematopoyética: células pluripotenciales de la médula ósea \rightarrow monocitos \rightarrow macrófagos \rightarrow pre-osteoclastos \rightarrow osteoclastos. El conocimiento de la diferenciación de monocitos/macrófagos hasta osteoclastos maduros ha derivado del descubrimiento del Factor de Necrosis Tumoral (TNF, de su acrónimo en inglés). Si bien el Factor de Necrosis Tumoral es una proteína cuyo

aislamiento, purificación y estructura se terminó de desentrañar en 1984 (investigadores de [Genentech Inc](#), [Universidad Estatal de Gante](#), y [Biogen SA](#)), hoy día se usa el término en sentido genérico para referirse a un conjunto de moléculas (proteínas y glucoproteínas) que regulan diversos aspectos del crecimiento y diferenciación celular.

Durante la década 1990, investigadores de [Amgen](#) desentrañaron una nueva vía de señalización celular en los osteoclastos que permitía explicar las últimas fases de la diferenciación y activación de los osteoclastos. Esta nueva vía de señalización estaba constituida por tres moléculas: **OPG (OsteoProteGerina)**, **RANK (Receptor Activator of Nuclear κ B)**, y **RANKL** (ligando del receptor RANK). Todas pertenecen a la superfamilia del **Factor de Necrosis Tumoral**. La vía de señalización celular, que denominamos OPG/RANKL/RANK, permite explicar cómo diversas señales fisiológicas o fisiopatológicas regulan la osteoclastogénesis y, en última instancia, la resorción del hueso, la remodelación del esqueleto y el control de la masa ósea.

BREVES CONSIDERACIONES SOBRE LA OSTEOCLASTOGÉNESIS.-

Los osteoclastos son macrófagos polinucleados derivados de los monocitos. La osteoclastogénesis precisa de un contacto estrecho entre la membrana basal del tejido óseo (estroma) y los osteoclastos inmaduros. Se infiere de ello que algunas moléculas producidas por el estroma estimulan este proceso. De estas moléculas, se han descifrado dos, ambas relacionadas con el Factor de Necrosis Tumoral. Estos dos factores son: **RANKL** y **CSF-1**, acrónimos de: **Receptor Activator Nuclear κ B Ligand (RANKL)**; y **Colony-Stimulating Factor-1 (CSF-1)**. Ambos factores (proteínas) son necesarios, y parece ser que suficientes, para que se desencadene la osteoclastogénesis. La interacción ligando \leftrightarrow receptor (**RANKL \leftrightarrow RANK**) modifica la conformación del receptor (**RANK**); y mediante una cascada de interacciones moleculares, la señal llega al núcleo (más precisamente, núcleos), donde tiene lugar la des-represión de ciertos genes, cuya expresión (transcripción y traducción) hace factible la síntesis de determinadas citoquinas, necesarias para la maduración de los osteoclastos. ¿Qué genes se activan (o más precisamente, se des-reprimen)?: TRAP (Fosfatasa alcalina resistente al tartrato), CATK (Catepsina-K), Receptor para la calcitonina, e Integrina β_3 . Estos genes codifican enzimas que son liberados a la vacuola (*Howship lacunae*) formada entre el osteoclasto y la membrana basal del hueso. Y estas enzimas (y tal vez otras no conocidas) destruyen la superficie ósea a una escala microscópica. Los productos de degradación (fragmentos de colágeno y sales solubles de calcio y fosfato) son procesados en el interior del osteoclasto, liberándose a la circulación. Su determinación en orina es un parámetro de la actividad osteoclástica. Así pues, el ligando RANKL, interaccionando con su receptor (RANK), desencadena la maduración (diferenciación y activación) de los osteoclastos. Esta activación osteoclástica es dosis-dependiente (estudios *in vitro*).

La supervivencia de los osteoclastos maduros y su participación en sucesivas rondas de resorción está regulada por hormonas y citoquinas. Tanto **RANKL** como otra citoquina, **IL1** (interleucina-1) incrementan el tiempo de supervivencia de los osteoclastos tanto *in vitro* como *in vivo*; hecho que es mediado por la capacidad de activar la actividad del Factor Nuclear κ B, que intermedia en la activación (des-represión) de genes específicos.

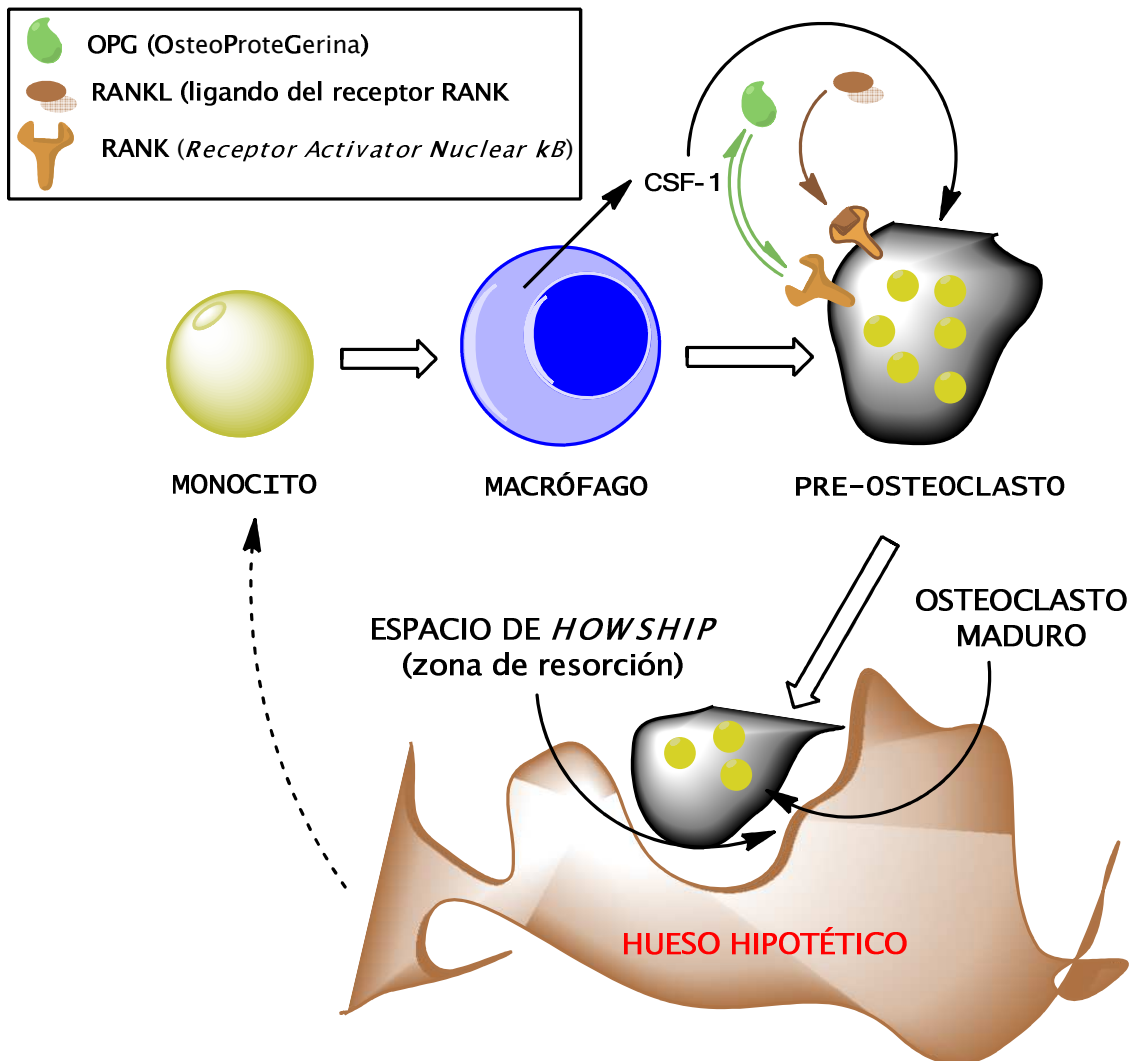
VÍA DE SEÑALIZACIÓN RANKL/RANK/OPG.-

Un avance trascendente para comprender cómo opera la osteoclastogénesis, fue la identificación de otro factor: **OPG (OsteoProteGerina)**, una proteína soluble que ha

mostrado bloquear la formación de osteoclastos *in vitro*; e inhibir la resorción ósea *in vivo*. **OPG** también ha demostrado bloquear la resorción ósea patológica en varios modelos animales.

El efecto de **OPG** es opuesto al del **RANKL**. Resumiendo: el receptor **RANK** puede unirse a dos ligandos: **OPG** y **RANKL**. De su unión a **OPG** (OsteoProteGerina) (**OPG** ↔ **RANK**) resultará una inhibición de la actividad osteoclástica y una inhibición de la resorción ósea. Pero la otra interacción (**RANK** ↔ **RANKL**) conduce a un incremento de la actividad osteoclástica; y, en última instancia, un aumento de la resorción ósea.

La sobre-expresión de **OPG** (OsteoProteGerina) bloquea la osteoclastogénesis, conduciendo a osteopetrosis (experimentos llevados a cabo en ratones). Por el contrario, la delección de **OPG** da lugar a un aumento de la remodelación ósea y osteoporosis. Así pues, la expresión relativa de estas dos citoquinas (**OPG** y **RANKL**) regula la resorción ósea y la densidad mineral ósea positiva o negativamente, por medio de su interacción con el receptor **RANK**.



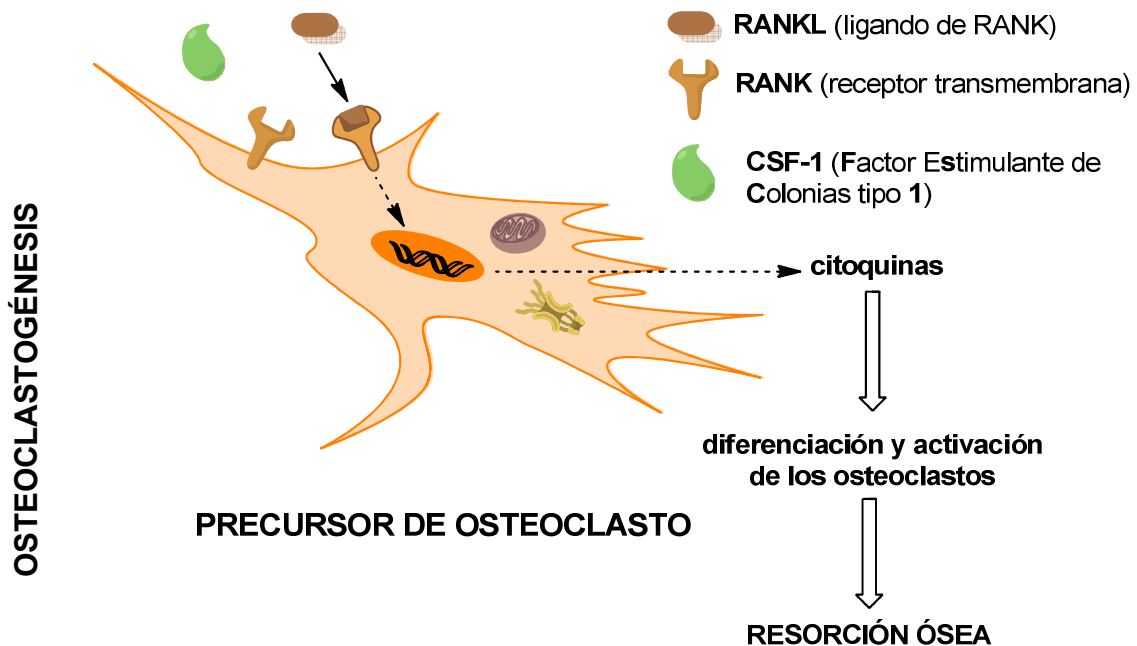
DENOSUMAB.-

Denosumab, como puede inferirse del sufijo **-mab** (*monoclonal antibody*), es un anticuerpo monoclonal humano (no quimérico) del isotipo IgG₂. Se trata de un anticuerpo específico del péptido activador del receptor nuclear κ B, más conocido como **RANKL** (acrónimo en inglés de: **R**eceptor **A**ctivador **N**uclear **F**actor **κ** **L**igand). **RANKL** constituye, pues, el antígeno del **Denosumab** (anticuerpo).

Denosumab es producido por una estirpe de xenoratonos, recientemente adquirida por **Amgen** (*Applied Molecular Genetics*) a la empresa californiana **Abgenix Inc** de *Freemont*, USA. Esta estirpe de ratones, manipulada genéticamente, solo produce anticuerpos humanos, no murinos.

Se ha demostrado en mujeres postmenopáusicas que la terapia con estrógenos incrementa la síntesis de **OPG**, de lo que se deriva una menor pérdida de masa ósea.

Por otra parte, **OPG** se sintetiza, no solo en los precursores de los osteoclastos, sino también en los osteoblastos. Y esta síntesis osteoblástica de **OPG** aumenta como respuesta compensatoria frente a diversos factores bioquímicos que se sabe incrementan la resorción del hueso, tales como la vitamina D₃, los péptidos relacionados con la hormona para-tiroidea, y los glucocorticoides. Su expresión también aumenta en las células T activadas (particularmente Th1); así como por diversas citoquinas pro-inflamatorias.

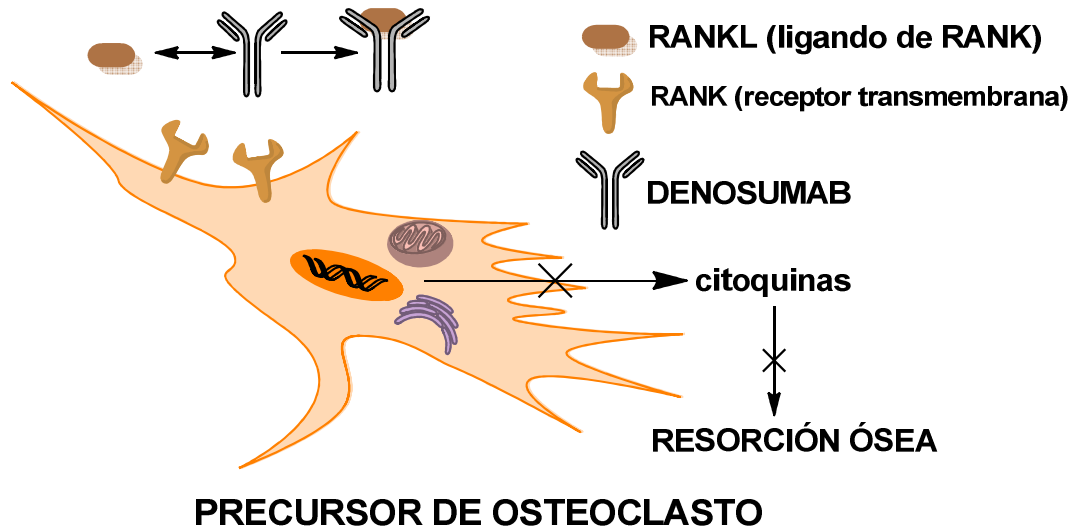


RANK: Receptor Activated Nuclear κ B

RANKL: Receptor Activated Nuclear κ B Ligand

RANK como CSF-1 son necesarios para la osteoclastogénesis

INHIBICIÓN DE LA OSTEOCLASTOGÉNESIS



APROBACIÓN DE DENOSUMAB.-

Denosumab fue autorizado por la [FDA con fecha 1 de junio de 2010](#), solo una semana más tarde de la aprobación por la Agencia Europea del Medicamento ([EMEA](#), de su acrónimo en inglés). La autorización norteamericana se adelantó casi dos meses, ya que tanto el fabricante y comercializador (Amgen) como los analistas financieros esperaban la decisión para finales del mes de julio.

Denosumab ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis diagnosticada en mujeres postmenopáusicas.

Los analistas estiman unas ventas globales de 3,3 billones de dólares (1 billón de \$ equivale a mil millones de €) en el año 2014. Hay que tener en cuenta que casi la mitad de las mujeres de más de 50 años de edad tendrán osteoporosis en el resto de sus vidas.

No obstante, la secuencia temporal de autorización por la *Food and Drug Administration* norteamericana del primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de la osteoporosis fue, de manera resumida, la siguiente: Denosumab fue estudiado por uno de los comités que asesoran a la FDA. [Sandra Carson](#), profesora de [Obstetricia y Ginecología en la universidad Brown](#), presidía dicho comité. Se acordó, durante los primeros días de agosto de 2009, por unanimidad (15 votos a favor, ninguno en contra), que Denosumab debía autorizarse para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Pero se rechazaron (3 votos a favor, 12 en contra), otras indicaciones para Denosumab, tales como la prevención de la osteoporosis en mujeres con osteopenia; así como la prevención de la fragilidad ósea que es consecuencia de los tratamientos de cánceres de mama y próstata. Algunos miembros del comité manifestaron su preocupación acerca del posible incremento de infecciones y cáncer durante el tratamiento crónico con Denosumab.

La FDA suele seguir las recomendaciones de sus comités asesores. Y así ha sido también en este caso.

Para *Amgen* la aprobación de este fármaco es importante. *Amgen* compite con *Genentech* por el primer puesto entre las empresas biotecnológicas. Y, últimamente, *Amgen* había quedado algo rezagada: las ventas de sus productos contra la anemia (Epoetina, Darbepoetina) han disminuido, por la aparición de sucedáneos genéricos; otros productos (Neulasta®, Neupogen®) para la prevención de las infecciones durante los tratamientos quimioterápicos, se han estancado comercialmente; y Enbrel® (un fármaco para la osteoartritis) debe competir con otros similares.

Amgen comercializa directamente Denosumab en todo el mundo, excepto en Japón, donde vendió sus derechos a [Daiichi Sankyo](#), la segunda empresa farmacéutica japonesa, detrás de [Takeda](#). A esta última, *Amgen* vendió los derechos de comercialización de varias moléculas con potencial utilidad clínica en un futuro inmediato. Así mismo, *Takeda* está en proceso de adquisición de la subsidiaria japonesa de *Amgen*, denominada [Amgen KK](#). En el acuerdo entre *Takeda* y *Amgen*, la compañía japonesa pagará a *Amgen* 200 millones de dólares por adelantado; y compartirá hasta 340 millones de dólares para ayudar al desarrollo de nuevos medicamentos en los próximos años en todo el mundo, contribuyendo a sufragar los estudios clínicos de potenciales nuevos fármacos en Estados Unidos y Europa.

CINÉTICA.-

La farmacocinética del Denosumab, al igual que sucede con otros anticuerpos monoclonales humanos (no quiméricos), se ajusta a modelos no-lineales, de notable complejidad matemática, que trascienden una revisión clínica.

Tras su administración subcutánea, Denosumab se distribuye en el sistema linfático, desde donde drena al sistema vascular.

La biodisponibilidad del Denosumab se infiere a partir de la información lograda con otros anticuerpos monoclonales, estimándose entre un 50% y casi un 100%.

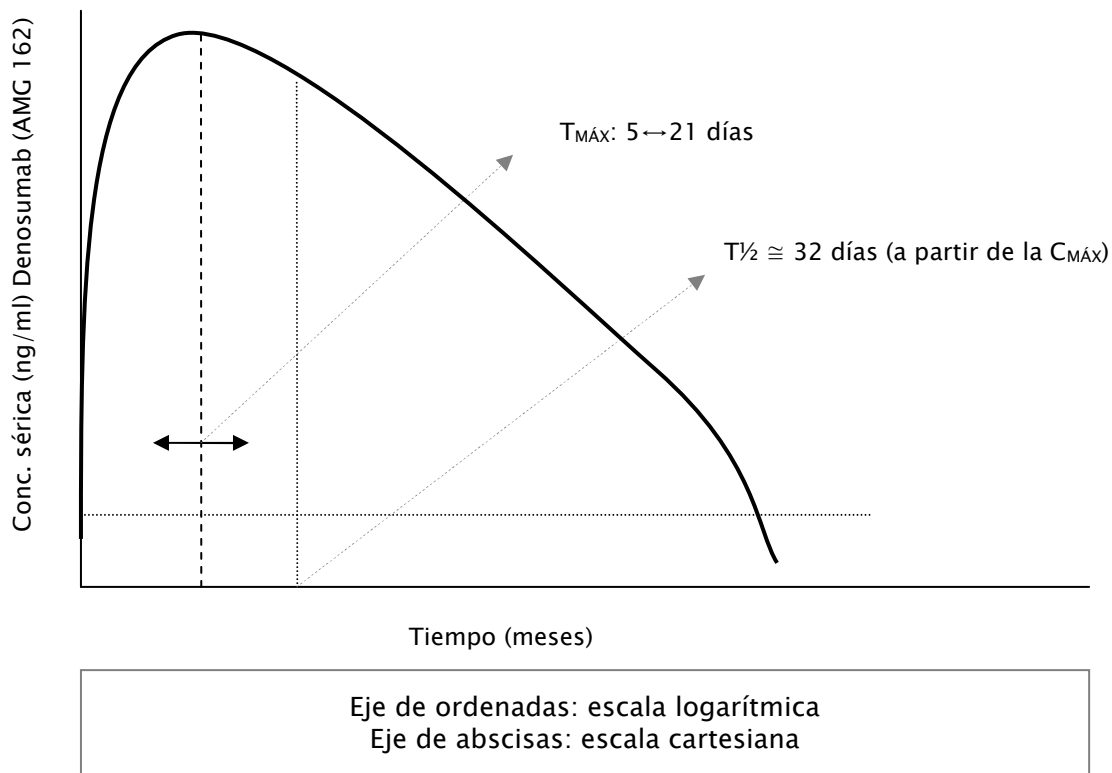
El Volumen Aparente de Distribución es del mismo orden que el volumen plasmático, lo cual no es consecuencia de que se confine al sistema circulatorio, sino debido a un rápido catabolismo tisular.

El aclaramiento ("clearance") se lleva a cabo en gran medida por el sistema mononuclear fagocitario (antes denominado: sistema retículoendotelial).

Como consecuencia de su tamaño molecular, Denosumab prácticamente no filtra a través de los glomérulos renales, salvo en caso de proteinuria. La eliminación se lleva a cabo principalmente por catabolismo tisular.

Tras la inyección subcutánea de Denosumab en voluntarias (mujeres postmenopáusicas sanas) se disciernen tres fases:

- Fase de absorción prolongada: $C_{MÁX}$ observada entre 5 días y 21 días tras la inyección subcutánea.
- Fase de eliminación lenta: con una $T_{1/2}$ de 32 días, tomando como punto de partida la $C_{MÁX}$ (la $T_{1/2}$ es función de la concentración en los modelos cinéticos no-lineales).
- Fase de eliminación rápida.



Denosumab ha sido aprobado en una formulación para administración subcutánea (Prolia®) en dosis de 60mg. Administrando 60mg cada semestre para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, el tiempo requerido para se alcance la concentración máxima (T_{MÁX}) es de 26 días (rango: 3↔32 días). Con Denosumab se logra una acción anti-reabsorción ósea superior y con una duración de acción equivalente a la conseguida con OPG-F_c (proteína de fusión entre OPG, OsteoProteGerina y F_c, fragmento constante de la IgG). Considérese que la OPG se estudió como posible fármaco, pero problemas de tipo galénico dieron al traste con esa posibilidad.

La prolongada duración de acción de Denosumab es consecuencia de dos aspectos: de un lado, su prolongada vida media (T_{1/2} ≅ 32 días); pero también de su efecto inhibitor a largo plazo del reclutamiento y activación de los macrófagos polinucleados precursores de los osteoclastos. Y ello es consecuencia del tiempo necesario para la síntesis de nuevo ligando (RANKL). Téngase en cuenta que el ligando (RANKL) se sintetiza en las células precursoras de los osteoclastos; pero también en otras estirpes celulares: osteoblastos, células del estroma, células del mesénquima que tapizan el cartílago, condrocitos, linfocitos T activados y timocitos CD4/CD8.

Una diferencia importante entre Denosumab y los bisfosfonatos es que éstos se integran en la matriz ósea, mientras Denosumab no se incorpora en la estructura de hidroxapatita cálcica. Por consiguiente, el efecto de Denosumab es reversible cuando el tratamiento se interrumpe, bien es verdad que con la parsimonia derivada de su prolongada duración de acción.

ESTUDIOS CLÍNICOS ACERCA DE SU EFICACIA.-

Estudios fase II.-

El principal estudio fase II tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Denosumab en mujeres postmenopáusicas con baja densidad mineral ósea. Los valores densitométricos iniciales antes de iniciar el estudio se hallaban en los siguientes rangos: región lumbar (entre -1,8 y -4,0); cabeza de fémur (entre -1,8 y -3,5). El estudio fue controlado frente a placebo o Alendronato (bisfosfonato patrón); y se realizó con distribución aleatoria de las pacientes y con escalonamiento de dosis en los diferentes subgrupos de tratamiento.

Con las 412 mujeres (rango de edad: 61 años a 65 años) incluidas en el estudio, se llevó a cabo una distribución aleatoria (para evitar el sesgo étnico y/o geográfico) en nueve grupos de entre 41 y 54 mujeres en cada uno. Se establecieron los siguientes grupos de tratamiento:

- 1) Denosumab: 6mg (vía subcutánea) / 3 meses
- 2) Denosumab 14mg (vía subcutánea) / 3 meses
- 3) Denosumab 30mg (vía subcutánea) / 3 meses
- 4) Denosumab 14mg (vía subcutánea) / 6 meses
- 5) Denosumab 60mg (vía subcutánea) / 6 meses
- 6) Denosumab 100mg (vía subcutánea) / 6 meses
- 7) Denosumab 210mg (vía subcutánea) / 6 meses
- 8) Alendronato 70mg *per os* / semana
- 9) Placebo

El 85% de las mujeres eran de raza blanca (caucasiana); un 11% eran hispanas; y un 3% eran de raza negra.

Como puntos finales primarios del estudio:

- a) Variación (Δ) porcentual en los valores densitométricos al cabo de 12 meses en relación con los valores basales.
- b) Cambio en el “turnover” óseo, determinado mediante:
 - a. **CTx** (telopéptido del colágeno sérico).
 - b. **NTx** (extremo N-terminal del telopéptido en orina).
 - c. **BSAP** (Fosfatasa alcalina específica del hueso – **Bone Specific Alkaline Phosphatase**).

Resultados:

El tratamiento con Denosumab dio lugar a un incremento de la densidad mineral ósea en la región lumbar de entre un 3,0% y un 6,7%, en tanto que se produjo un disminución del 0,8% en el grupo placebo ($p < 0,001$). En la cabeza de fémur, el aumento de la densidad mineral se hallaba en el rango 1,9% a 3,6%, que debe compararse con una disminución del 0,6% en el grupo placebo (con idéntico intervalo de confianza, $p < 0,001$).

En relación con Alendronato (Fosamax®) – el bisfosfonato patrón –, los regímenes de Denosumab (30mg / 3 meses; y: 60mg / 6 meses) lograron resultados similares que los obtenidos con la pauta establecida de Alendronato, en la mejora de la densidad mineral en la región lumbar; y resultados más favorables para Denosumab cuando se valoró la densidad mineral en la cabeza de fémur y la región distal del radio.

Los indicadores de la actividad de remodelación ósea (CTx, NTx, BSAP) también mejoraron en los grupos tratados con Denosumab en relación al grupo placebo. La supresión del “turnover” óseo resultó ser dosis-dependiente, rápida, sostenida y reversible.

De este estudio fase II se concluye que los mejores resultados con Denosumab se consiguen con los siguientes regímenes de tratamiento: 30mg / 3 meses; ó: 60mg / 6 meses. Estos protocolos de tratamiento consiguen un beneficio máximo con una mínima exposición al anticuerpo monoclonal. Uno de los objetivos de los estudios fase II es seleccionar la posología del futuro medicamento. En el caso de Denosumab, la pauta de administración seleccionada para iniciar los ensayos clínicos fase III fue: 60mg / 6 meses.

Estudios fase III.-

En el más importante estudio fase III llevado a cabo con Denosumab se incluyeron a 7.868 mujeres con una edad comprendida entre los 60 años y los 90 años. Al inicio del estudio, todas tenían una densidad mineral ósea, tanto en la región lumbar como en el conjunto de la cadera, comprendida entre -2,5 y -4,0 (promedios compensados), en relación a la basal para su edad.

Se establecieron dos grupos de tratamiento:

1. Denosumab: 60mg / 6 meses x 3 años.
2. Placebo: una dosis / 6 meses x 3 años.

La administración se llevaba a cabo por inyección subcutánea, tanto en el grupo tratado con Denosumab como en el grupo control (tratado con placebo).

Se consideraron dos cortes en el estudio para la valoración de los resultados:

- a. La aparición de una fractura vertebral que no se hubiese producido con anterioridad.
- b. La aparición de fracturas no-vertebrales y/o fracturas de cadera.

Resultados.-

Las mujeres tratadas con Denosumab tuvieron una incidencia acumulada de fracturas vertebrales, con confirmación radiológica, de 2,3%, *versus*, 7,2% en el grupo placebo. La incidencia acumulada de fractura de cadera fue del 0,7% (grupo tratado con Denosumab), *versus*, 1,2% en el grupo placebo. Dicho de otra manera, se produjo un descenso porcentual de la incidencia de fracturas en el grupo tratado con Denosumab de: 68% (fracturas vertebrales); y 40% (fractura de cadera).

Por lo que respecta a las fracturas no-vertebrales, también se observó una reducción de su incidencia en el grupo tratado con Denosumab *versus* grupo tratado con placebo (6,5% vs 8,0%); (disminución porcentual: 20%).

Durante este ensayo clínico fase III no hubo diferencias entre el grupo tratado con Denosumab y el grupo placebo en los siguientes aspectos: riesgo de cáncer, infección, enfermedad cardiovascular, retraso en la consolidación de fracturas, e hipocalcemia.

No se notificaron casos de osteonecrosis de mandíbula, un efecto adverso descrito durante los tratamientos con bisfosfonatos.

Se concluye, pues, que la administración semestral de 60mg de Denosumab, durante 36 meses (duración del ensayo fase III), da lugar a una disminución del riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis.

Una diferencia importante entre Denosumab y los bisfosfonatos es que éstos se unen a la estructura de hidroxapatita cálcica, bloqueando la función y supervivencia de los osteoclastos, en tanto que Denosumab bloquea la maduración de los pre-osteoclastos hasta osteoclastos funcionales.

Fracturas vertebrales.- La reducción del riesgo de fracturas vertebrales con Denosumab fue similar a la lograda con la infusión intravenosa de ácido Zoledrónico (Zometa®); siendo superior a la conseguida con otros bisfosfonatos administrados *per os*.

Fracturas no-vertebrales.- Teniendo en cuenta importantes limitaciones metodológicas (falta de coherencia en el modelo de fractura considerado, variación de los grupos de población estudiados), se considera que la reducción del riesgo de fracturas no-vertebrales fue similar con Denosumab en relación a los bisfosfonatos Alendronato, Risedronato y ácido Zoledrónico.

Durante los 3 años del estudio clínico fase III, las pacientes tratadas con Denosumab aumentaron la densidad mineral ósea, un 9% en la región lumbar; y un 6% en la cadera en su conjunto.

Durante el tratamiento con Denosumab, se observó una disminución de la resorción ósea del 86% al cabo de 1 mes de la inyección. Con ser muy importante, continúa existiendo una resorción residual que impide el desarrollo de lo que se ha venido a llamar “hueso congelado” (“frozen bone”), situación que aumenta la fragilidad ósea.

Con otros fármacos que inhiben la resorción del hueso se ha demostrado que existe una relación directa entre la disminución de la resorción y la reducción del riesgo de fractura. Aun cuando parece lógico pensar que esta aseveración sea extrapolable al Denosumab, es necesaria una demostración convincente.

La osteonecrosis de la mandíbula, un efecto yatrogénico asociado al tratamiento con bisfosfonatos, puede estar causada por una disminución de la resorción ósea. No se ha comunicado este efecto durante los ensayos clínicos con Denosumab.

El hecho de que tanto el receptor RANK, como su ligando RANKL, se expresen en una gran variedad de células del tejido linfoide (macrófagos, [células dendríticas](#), y otras) ha motivado un interés teórico sobre el plausible aumento del riesgo de cáncer e infecciones durante el tratamiento con Denosumab. Hasta ahora, esa presunción teórica no se ha confirmado. Pero será un tema a estudiar durante los estudios post-comercialización (fase IV).

La duración de los estudios fase III está limitado por consideraciones deontológicas: no se deben mantener mujeres con osteoporosis confirmada bajo tratamiento con placebo, pues existen tratamientos farmacológicos de probada eficacia.

Se pueden [consultar los ensayos clínicos con Denosumab](#).

TOLERANCIA Y EFECTOS ADVERSOS PREVISIBLES

Durante los estudios fase I.-

Los estudios preclínicos fase I llevados a cabo en mujeres postmenopáusicas sanas no mostraron efectos adversos dignos de notificarse; y ninguna de las voluntarias se retiró del estudio por esta razón. La única alteración bioquímica fue una disminución del Ca^{2+} sérico ajustado a albúmina; y el correspondiente aumento compensatorio de los niveles de hormona para-tiroidea.

También se evaluó el riesgo de infecciones, siendo similar en el grupo tratado con Denosumab en relación con el grupo control (tratado con placebo) (38% vs 33%).

En el grupo tratado con Denosumab no se notificaron modificaciones en el recuento leucocitario; así como tampoco en los niveles de linfocitos T, B, en las células NK (*Natural Killers*) con distintos epítomos (CD3, CD4, CD8, CD20 y CD56), niveles de inmunoglobulinas, ni en los parámetros de coagulación.

Durante los estudios fase II.-

Los ensayos clínicos fase II se llevaron a cabo en mujeres con baja densidad mineral ósea (determinada por densitometría). Se observaron, como cabía esperar, ligeras y transitorias disminuciones, asintomáticas en todos los casos, de los niveles de Ca^{2+} sérico (ajustado a la concentración de albúmina). Estos descensos se consideraron objetivos en relación a los observados en las mujeres tratadas con placebo o Alendronato. En los grupos tratados con Denosumab (objeto de estudio) y con Alendronato (uno de los grupos control) se determinó un incremento de los niveles de hormona paratiroidea en relación al grupo control. No obstante, los niveles de hormona paratiroidea volvieron a sus valores basales en todos los grupos tras una breve secuencia temporal.

No existió evidencia de que el tratamiento con Denosumab se asociase con un aumento de procesos infecciosos, neoplásicos, o retraso en la consolidación de fracturas. No se notificó ningún caso de osteonecrosis mandibular en el grupo tratado con Denosumab.

No existe evidencia de que la inhibición del ligando RANKL en humanos ejerza efecto perjudicial alguno sobre la función del sistema inmune.

Durante los estudios clínicos fase III.-

Ver consideraciones bajo el epígrafe Estudios fase III en los Estudios Clínicos acerca de su Eficacia.

VALORACIÓN DEL DENOSUMAB.-

Como se escribía al inicio de este artículo, los huesos son estructuras rígidas, pero dinámicas, en continua remodelación una vez alcanzada la edad adulta. La descompensación sostenida en el elegante equilibrio entre formación y resorción, conduce a estados patológicos: osteopetrosis (excesiva formación ósea); y, más comúnmente, osteoporosis (disminución de la masa ósea). Tanto en la osteopetrosis como en la osteoporosis, los huesos se tornan más frágiles, aumentando la incidencia de fracturas.

Durante la década de 1990, investigadores adscritos a *Amgen* descubrieron una nueva vía de señalización celular que desentrañaba el mecanismo bioquímico que subyace en las etapas finales de la diferenciación y activación de los osteoclastos, la estirpe

celular involucrada en la remoción ósea. Esta ruta celular se puede resumir, como ya se ha explicado antes, con el acrónimo **RANKL/RANK/OPG**. Denosumab, un anticuerpo monoclonal humano (no quimérico) sintetizado por *Amgen*, se une a **RANKL**, inactivando así el ligando del receptor **RANK**. Al no activarse este receptor anclado en la membrana celular de los precursores de los osteoclastos, la osteoclastogénesis queda bloqueada. El efecto global es la conservación de la masa ósea, de donde se infiere un menor riesgo de fracturas, con su morbilidad y mortalidad asociada, sobre todo en edades avanzadas.

Está plenamente demostrado que el tratamiento con Denosumab da lugar a un importante aumento de la densidad mineral y una disminución de la remodelación ósea en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis.

Su prolongada vida media (aun cuando ésta varía en función de la concentración debido a la cinética no-lineal), y su efecto mantenido frente a la resorción ósea, permiten una cómoda posología (1 inyección semestral), a la vez que una vía de administración sencilla (inyección subcutánea).

A pesar de que no se han llevado a cabo estudios comparativos con otras alternativas terapéuticas para la osteoporosis (ver al principio del artículo), Denosumab no se debe considerar un “me too” en el tratamiento de la osteoporosis.

Un área de estudio es la posible asociación de Denosumab con parathormona o Teriparatida (versión acortada de parathormona). Los primeros resultados son esperanzadores: los resultados usando Denosumab con parathormona o Teriparatida son superiores a los logrados con cada medicamento administrado en régimen de monoterapia a las dosis recomendadas.

Otra cuestión trascendente es si el aumento de la densidad mineral ósea con Denosumab se traduce a largo plazo en una disminución del riesgo de fractura. Cabe esperar que sí; pero el riesgo de fractura está relacionado con lo que tiende a denominarse “calidad del hueso”, un concepto amplio que engloba diversos aspectos, siendo el más importante (y único que se puede determinar con técnicas incruentas) la densidad mineral ósea; pero sin desdeñar la microestructura, las conexiones trabeculares y algunos otros aspectos. Téngase en cuenta, por ejemplo, que en la osteopetrosis los huesos son relativamente frágiles a pesar de la elevada densidad mineral ósea.

La ruta de señalización bioquímica **RANKL/RANK/OPG**, no se limita a las células involucradas en el mantenimiento del esqueleto. Es por ello que su manipulación farmacológica abre nuevas posibilidades terapéuticas en otras enfermedades, además de la osteoporosis. Así, por ejemplo, existe una relación entre osteoporosis, calcificaciones vasculares y enfermedad vascular generalizada. La **OsteoProteGerina (OPG)** u otros inhibidores exógenos de **RANKL**, podrían resultar útiles en estos cuadros clínicos. Denosumab sería (¿?) eficaz en pacientes con un riesgo elevado de osteoporosis y enfermedad cardiovascular. Tal sería el caso de personas con enfermedad renal crónica que cursa junto con una gran remodelación ósea (que aumenta la fragilidad de los huesos). No obstante, existen algunos problemas: se ha observado, en algunos estudios, una relación directa (y no inversa, como cabría presuponer) entre los niveles de OPG (OsteoProteGerina) y la gravedad de la enfermedad vascular. No se ha dilucidado si los elevados niveles de OPG son la causa de la enfermedad vascular o, por el contrario, suponen una respuesta fisiológica a las calcificaciones vasculares.

El receptor RANK se expresa en las células epiteliales de algunos tumores; y el ligando RANKL estimula la migración de estas células tumorales hacia el hueso, produciendo metástasis óseas. Así pues, los inhibidores de RANKL, como Denosumab, podrían ser útiles tanto en la prevención como en el retardamiento del desarrollo de metástasis óseas en algunos tipos de tumores. Algunos experimentos iniciales, así lo han puesto en evidencia tanto en el mieloma múltiple como en el cáncer de mama.

En un estudio preclínico se ha logrado disminuir la progresión del cáncer de próstata inhibiendo RANKL con RANK-F_C (fragmento constante de la inmunoglobulina receptora de RANK).

En cuanto a la valoración de los riesgos, hay que ser prudente, sobre todo cuando nos hallamos ante un nuevo fármaco, con un novedoso mecanismo de acción. Existe el temor (teórico) de una supresión excesiva de la remodelación ósea, que podría incrementar la fragilidad del esqueleto. Por suerte, los marcadores del "turnover" óseo no son totalmente suprimidos con el tratamiento con Denosumab; y dado que el fármaco no se integra en la estructura ósea (como sí sucede con los bisfosfonatos) el efecto revierte al cabo de 6 meses (intervalo de dosificación) de administrar una dosis de 60mg).

Desde los primeros estudios clínicos con Denosumab, no se ha observado un aumento del riesgo de infección o cáncer; y tampoco se han detectado anticuerpos anti-Denosumab funcionales.

Denosumab no se une con diversas citoquinas pertenecientes a la superfamilia del Factor de Necrosis Tumoral: TNF α , TNF β , TRAIL; ni con el epítipo CD40L (en dosis \leq 1mcg/ml); que desempeña un papel fundamental en la maduración de las células dendríticas del sistema inmunitario).

En conclusión: Denosumab (Prolia®) es un novedoso fármaco para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Pero su potencial terapéutico no se limita a la indicación principal. Su desarrollo farmacéutico ha surgido de la investigación básica (descubrimiento de una nueva vía de señalización celular); y sus efectos adversos, con la prudencia exigible en estos casos, parecen ser mínimos. Como farmacéuticos debemos sentirnos satisfechos y validar con nuestro trabajo y compromiso su uso correcto en todos aquellos casos en que sea beneficioso para el paciente, al margen de intereses alejados del progreso de la ciencia y la salud de nuestros conciudadanos.

Zaragoza, a 8 de marzo de 2011

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza