



Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Artículo de revisión

Nuevas terapias en osteoporosis



Andrés Felipe Posada^{a,*}, Hernán Darío Aguirre^b, Julio Cesar García Casallas^{c,d},
Jhon Darío Lodoño Patiño^e y Rafael Valle Oñate^f

^a Centros Especializados de San Vicente Fundación, Rionegro - Antioquia, Colombia

^b Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia

^c Departamento de Farmacología Clínica y Terapéutica, Clínica Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^d Grupo de Investigación Evidencia Terapéutica de la Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

^e Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

^f Servicio de Reumatología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de febrero de 2015

Aceptado el 10 de diciembre de 2015

On-line el 19 de febrero de 2016

Palabras clave:

Osteoporosis

Denosumab

Odanacatib

Esclerostina

Dickkopf-1

R E S U M E N

La osteoporosis es una patología que afecta el sistema esquelético y se caracteriza por una baja densidad mineral ósea y un deterioro estructural del tejido óseo. Esta enfermedad está asociada con un alto riesgo de fracturas que comprometen seriamente la calidad de vida. La incidencia de osteoporosis es actualmente mayor debido al aumento de la esperanza de vida en el mundo.

Numerosas investigaciones con respecto a nuevas estrategias de tratamiento han sido desarrolladas y tienen como objetivo inhibir la resorción ósea excesiva o aumentar la formación de hueso. Entre los tratamientos más prometedores están denosumab, un anticuerpo monoclonal que ejerce su acción contra el activador del receptor del ligando NF-kappa B, una citoquina clave de los osteoclastos; odanacatib, un inhibidor específico de la proteasa cathepsina K de los osteoclastos; y anticuerpos monoclonales contra las proteínas antiesclerostina, la glucógeno sintasa quinasa-3b y dickkopf-1, dos inhibidores endógenos de la formación de hueso. En esta revisión se analizan y se revisan los conceptos actuales de las nuevas terapias.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

New therapies in osteoporosis

A B S T R A C T

Osteoporosis is a skeletal system pathology characterised by low bone mineral density and tissue structural deterioration. This condition is associated with high fracture risk that severely compromises quality of life. Osteoporosis incidence is becoming more significant with increasing lifespan worldwide.

Keywords:

Osteoporosis

Denosumab

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andrespolo2@hotmail.com (A.F. Posada).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2015.12.010>

0121-8123/© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Odanacatib
Sclerostin
Dickkopf-1

Novel treatment strategies have been developed that aim to inhibit excessive bone resorption and/or increase bone formation. The most promising novel treatments include: denosumab, a monoclonal antibody for receptor activator of NF- κ B ligand, a key osteoclast cytokine; odanacatib, a specific inhibitor of the osteoclast protease cathepsin K; and antibodies against the proteins sclerostin, GKS-3b and dickkopf-1, two endogenous inhibitors of bone formation. This review discusses these new therapies.

© 2016 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Metodología

Se realizó una revisión de la literatura, encontrando artículos de relevancia sobre nuevas terapias en osteoporosis para, posteriormente, realizar una descripción amplia del tema. La revisión se llevó a cabo en las bases de datos de MEDLINE y EMBASE. La estrategia de búsqueda no tuvo límites de fecha y se realizó mediante términos MeSH de la siguiente manera: «osteoporosis AND antiresorptive therapies», «osteoporosis AND anabolic therapies», «osteoporosis AND denosumab», «osteoporosis AND cathepsin k inhibitors», «osteoporosis AND odanacatib», «osteoporosis AND relacatib», «osteoporosis AND balicatib», «osteoporosis AND Src kinase inhibitors», «osteoporosis AND saracatinib», «osteoporosis AND GLP-2 analogs», «osteoporosis AND dickkopf-1 inhibitor», «osteoporosis AND GSK-3b inhibitors», «osteoporosis AND anti-sclerostin antibodies», «osteoporosis AND blosozumab», «osteoporosis AND romosozumab».

Además, se incluyó en la estrategia de búsqueda «new therapies in osteoporosis».

Se establecieron como criterios de inclusión artículos con las siguientes características: que se tratara de una revisión sistemática o artículo de interés para los investigadores y que cubriera el tema de nuevas terapias en osteoporosis, se excluyeron artículos con un idioma diferente al inglés o al español.

Después de ser seleccionados los artículos definitivos, se procedió a describir sus hallazgos más importantes de forma cualitativa.

Introducción

La comprensión de los procesos de control intracelular que regulan la remodelación ósea es esencial para la planificación de la terapia contra la osteoporosis¹.

La remodelación ósea consiste en un acoplamiento estricto en la reabsorción y la formación de hueso, que continúa durante toda la vida, este proceso es necesario para la extracción de hueso dañado y obsoleto, además de mantener la estructura ósea normal. El proceso comienza con la resorción de un volumen de hueso por los osteoclastos, seguida de nueva formación de hueso por los osteoblastos²⁻⁴. Las nuevas terapias se desarrollan sobre mecanismos de acción que son diferentes a las de los medicamentos ya existentes. Algunos de estos podrían ofrecer una inhibición de la resorción sin reducir la formación de hueso (fig. 1).

Significa que ahora están disponibles medicamentos que permiten promover la formación de hueso nuevo, estas

terapias han sido denominadas terapias anabólicas y se han generado gracias a los estudios y descubrimientos recientes en biología ósea, los cuales son prometedores frente a la identificación de nuevas dianas moleculares de este tipo de terapia⁵⁻⁷.

Terapia antirresorción ósea

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano, que tiene una alta afinidad al RANKL, molécula conocida por su destacado papel en la osteoclastogénesis^{8,9}.

Las propiedades farmacocinéticas son superiores, comparado con otros medicamentos, lo que se traduce en un intervalo de dosificación más largo. Es el más avanzado de todos los compuestos en investigación y ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la osteoporosis y en Estados Unidos para el manejo de la osteoporosis y las metástasis óseas¹⁰.

Suprime, de una manera dependiente de la dosis, el telopéptido N-terminal del colágeno tipo 1 urinario (NTXu), molécula que también es usada como marcador bioquímico de la resorción ósea, hasta en el 81% en las mujeres posmenopáusicas^{11,12}.

El denosumab en mujeres aumenta la densidad mineral ósea (DMO), en la columna lumbar, entre 3,0-6,7%, comparado con la pérdida de 0,8% en el grupo placebo. En el total de la cadera, la DMO aumentó en 1,9-3,6% en el grupo de denosumab, pero disminuyó en 0,6% en el grupo placebo^{13,14}.

En un estudio aleatorizado de fase 3, placebo controlado (FREEDOM) denosumab (60 mg cada 6 meses) se evaluó la reducción de fractura en 7.868 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, de las cuales el 24% tenían fracturas vertebrales preexistentes. Después de 3 años, denosumab había reducido el riesgo de nueva fractura vertebral en 68%, las fracturas de cadera en 40% y no vertebrales en 20%. Es de destacar que el riesgo de eventos de enfermedades cardiovasculares, cáncer e infecciones no difiere entre los dos grupos. Sin embargo, la incidencia del eczema fue 3,0 vs. 1,7% y celulitis, incluyendo la erisipela, fue 0,3 frente a <0,1% siendo significativamente mayor en las mujeres que recibieron denosumab. La evaluación completa del estado inmunitario de los pacientes que recibieron denosumab, durante 12 meses, no mostró cambios relevantes en las células blanco, células T, células B o células natural killer (NK)¹⁵.

La extensión del estudio FREEDOM está evaluando la eficacia a largo plazo y la seguridad de denosumab para un máximo

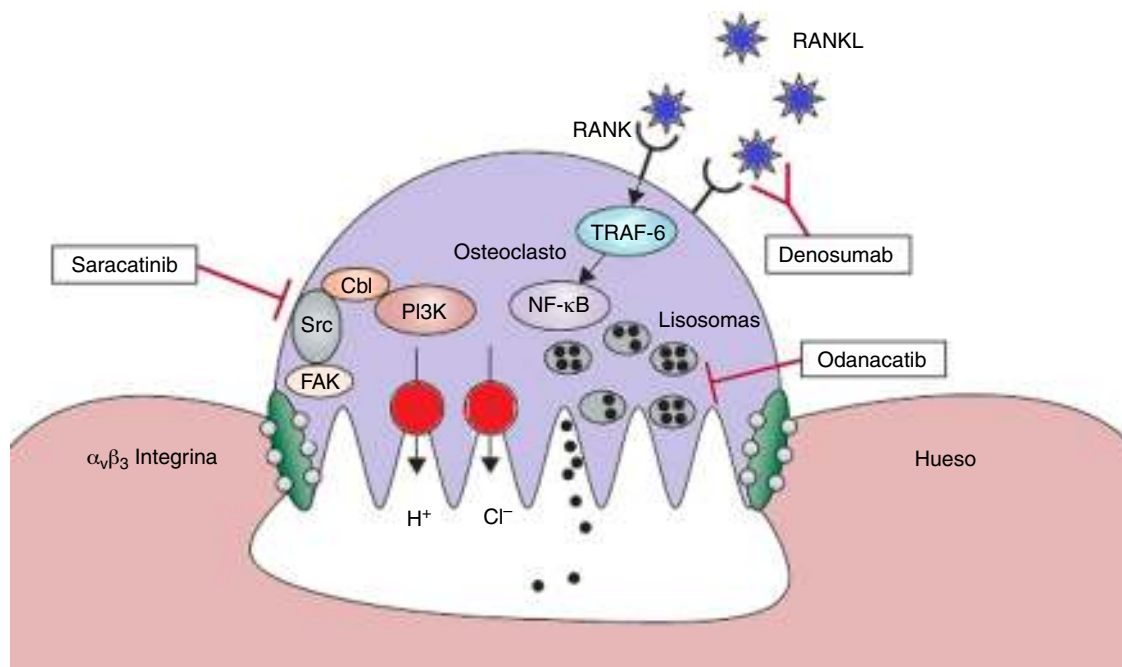


Figura 1 – Blancos terapéuticos en el osteoclasto. Con ayuda de $\alpha_v\beta_3$ integrina, los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso y forman zonas de sellado. Se produce un microentorno altamente ácido que es esencial para la actividad catalítica de las enzimas tales como la cathepsina K. El odanacatib inhibe a cathepsina K, una proteasa lisosomal que degrada colágeno. Src quinasa tiene un papel crucial en la actividad de los osteoclastos y puede ser inhibida por el saracatinib. RANKL actúa como regulador esencial en la diferenciación y actividad de los osteoclastos. El denosumab, anticuerpo monoclonal totalmente humano, impide que RANKL se una a su receptor.

FAK: Kinasa de adhesión focal; NF- κ B: factor nuclear kappa B; PI3K: fosfatidilinositol 3-quinasa; RANK: receptor activador del NF- κ B; RANKL: ligando RANK; TRAF-6: receptor asociado al factor de necrosis tumoral alfa -6; Src: Kinasa que regula el crecimiento celular.

Adaptada y modificada de Rachner TD, Khosla D, Hofbauer LC. Osteoporosis: Now and the future. *Lancet*. 2011; 377: 1276-87.

de 10 años. En un estudio abierto de 4.550 mujeres se presentaron los resultados de los primeros 3 años de la extensión, en representación de hasta 6 años de exposición. El tratamiento con denosumab durante 6 años se mantuvo bien tolerado y continuó aumentando la DMO. La incidencia de fracturas se mantuvo baja, sin aumento en la incidencia de eventos adversos¹⁶.

La monoterapia o terapia combinada de teriparatide y denosumab, fue evaluada en el estudio DATA. La terapia combinada aumentó la DMO en la columna y cuello femoral más que cualquier agente; podría ser útil para el tratamiento de pacientes con alto riesgo de fractura. El diseño inicial del estudio no tenía la finalidad de detectar los efectos sobre el riesgo de fractura, siendo otra potencial limitación del estudio su diseño abierto. Por último, aunque el perfil de seguridad de la terapia combinada parece ser similar a los perfiles de los grupos de terapia individual, este estudio podría no evaluar adecuadamente la seguridad a largo plazo de cualquiera de las intervenciones. Para ello sería necesario una cantidad mucho mayor de pacientes en un ensayo clínico¹⁷.

Después de dos años de extensión del estudio DATA, 94 mujeres presentaron un aumento de la DMO más que en la monoterapia. La combinación de estos agentes puede llegar a ser una opción interesante de tratamiento en pacientes con alto riesgo de fractura¹⁸.

Los resultados demuestran que el denosumab, a diferencia de los bifosfonatos, se asocia con supresión máxima de la resorción ósea, incluso cuando se administra con teriparatide^{17,18}.

Dos estudios aleatorios, placebo controlado se han embarcado en el uso de denosumab en mujeres que reciben inhibidores de aromatasa para cáncer de mama y hombres en terapia de ablación androgénica para cáncer de próstata.

En las mujeres con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama no metastásico, denosumab (60 mg cada 6 meses, durante 12 meses) aumentó la DMO en la columna lumbar en 5,5% en comparación con el placebo, este estudio no fue diseñado para evaluar la reducción de fracturas¹⁹.

En el estudio HALT, se evaluaron hombres bajo terapia de privación de andrógenos para cáncer de próstata, denosumab (60 mg cada 6 meses, durante 24 meses) también aumentó la DMO en la columna lumbar en 6,7%, en el total de cadera en 4,8% y en el tercio distal del radio en 5,5%, en comparación con el placebo. Se redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en 62%, a los 36 meses en comparación con el placebo (1,5% frente a 3,9%)²⁰.

Con respecto a la seguridad del denosumab, se ha propuesto que podría asociarse con un mayor riesgo de infecciones, ya que el RANKL también se expresa en los linfocitos B y T. Sin embargo, en los trabajos clínicos, los índices de

mortalidad asociados con infecciones fueron similares en los tratados con denosumab y las mujeres asignadas a placebo²¹.

El tratamiento con denosumab está contraindicado en hipocalcemia, hipoparatiroidismo, cirugía de la glándula tiroidea o de las paratiroides, malabsorción o resección del intestino delgado, ya que presentan mayor riesgo de hipocalcemia. En los pacientes que reciben agentes inmunosupresores o con antecedentes de inmunosupresión y en los pacientes que presentan infecciones graves en el contexto del tratamiento. También, está indicado el examen odontológico completo, antes del tratamiento con denosumab^{22,23}.

Se ha descrito la osteonecrosis mandibular (ONM) asociada a denosumab en pacientes con osteoporosis tras una extracción dental, existiendo una asociación temporal entre el uso del fármaco y la ONM, así como entre la suspensión del mismo y la mejoría²⁴.

Además, en varios de los casos descritos en la literatura, la ONM suele aparecer tras una exodoncia. Aunque entre los principales factores de riesgo para la ONM se ha encontrado el uso de glucocorticoides, mieloma múltiple, tratamiento con quimioterapia, bifosfonatos intravenosos y patología dental o exodoncia²⁵.

Dentro de las ventajas que ofrece el denosumab se encuentra la ausencia de efectos secundarios gastrointestinales y la posibilidad de uso en pacientes con enfermedad renal crónica con TFG <30 ml/min, con un control periódico de niveles de vitamina D y calcio²⁶.

Inhibidores de la catepsina K

Odanacatib

Sobre la base del concepto que la proteasa catepsina K tiene un papel importante en la degradación enzimática del hueso, el uso de inhibidores de la catepsina-K ha surgido como un nuevo enfoque terapéutico. La catepsina K es una enzima lisosomal clave de los osteoclastos maduros activados, inhibiendo la función de los osteoclastos, pero preservando su viabilidad^{27,28}.

El odanacatib es, actualmente, el inhibidor más potente de la catepsina K y el más avanzado en investigación clínica. La biodisponibilidad oral de los inhibidores de la catepsina K depende de la formulación, siendo más alta que la biodisponibilidad oral de los bifosfonatos. Es metabolizada por enzimas del citocromo P450 y puede interactuar con otros medicamentos^{29,30}.

Estudios en fase 1 de odanacatib, a dosis orales de 50 mg y 100 mg, una vez a la semana, reduce las concentraciones séricas del marcador de la resorción ósea telopeptido C-terminal del colágeno tipo 1 (CTXs) en 62%. La administración diaria de odanacatib (10 mg) reduce las concentraciones séricas de CTXs en 81%³¹.

En un estudio en fase 2 (Estudio OCEAN), dosis orales semanales de odanacatib se evaluaron en 399 mujeres con osteoporosis posmenopáusica. Después de 24 meses, odanacatib (50 mg) aumentó la DMO en la columna lumbar en 5,7% y en cadera total en 4,1%, en comparación con el placebo. La supresión de los marcadores de resorción ósea fueron dosis-dependiente. Es de destacar que un subgrupo de 32 mujeres fueron sometidas a biopsias óseas, seguido por histomorfometría, arrojando como resultado una reducción modesta y

transitoria de marcadores de formación ósea sin supresión de la tasa de formación. Las reacciones adversas con odanacatib eran similares a las de placebo, destacándose lesiones similares a esclerodermia³².

La extensión del estudio OCEAN durante 2 años revela que la inhibición de la catepsina K con odanacatib resultó en una disminución en la mayoría de los marcadores de resorción pero no disminuyó los marcadores de formación ósea. Esto se asoció con un aumento en la DMO; el efecto sobre los marcadores bioquímicos fue rápidamente reversible al suspender el tratamiento³³.

El estudio fase III (LOFT), aleatorizado, ciego, controlado con placebo, con análisis preplaneado provisional para permitir la terminación anticipada si había diferencias significativas, tuvo 3 objetivos primarios que fueron determinar fracturas vertebrales y de cadera radiológicas y fracturas clínicas no vertebrales. Los objetivos secundarios incluyeron aumento en DMO, marcadores de recambio óseo y la seguridad y tolerabilidad, incluyendo histología ósea. Los participantes eran mujeres de 65 años o más, con una DMO T-score $\leq -2,5$ en la cadera o cuello femoral o con una fractura vertebral y un T-score $\leq -1,5$. Ellos fueron aleatorizados para tabletas de odanacatib o placebo³⁴.

Después de un análisis intermedio planificado, un comité independiente de monitorización de datos recomendó detener el estudio antes de tiempo, debido a la eficacia robusta y un perfil favorable riesgo/beneficio³⁴.

Con respecto al perfil de seguridad los eventos adversos más comunes reportados incluyen cefalea, síntomas influenza-like, odinofagia, trastornos en la alimentación, xerostomía y molestias abdominales^{35,36}.

El odanacatib es un compuesto lipofílico con pobre solubilidad, la dosificación de grasa en la dieta aumenta la secreción de bilis que puede aumentar aún más la disolución del fármaco³⁷. Estudios farmacocinéticos demostraron que comidas con alto contenido de grasa aumentan el área bajo la curva (AUC) del inhibidor de la catepsina K en aproximadamente un 110%. Un desayuno rico en grasas antes de la dosificación, para las dosis 25-300 mg, produjo un aumento en las concentraciones plasmáticas de aproximadamente el doble en relación con el ayuno^{38,39}.

El odanacatib es un sustrato de la CYP3A4 lo que implica riesgo de interacciones farmacológicas. Un estudio evidenció que el uso concomitante con esteroides (prednisona) no causa efectos significativos sobre la exposición de los sustratos del CYP3A4 sensibles in vivo a dosis terapéuticas. La administración concomitante de prednisona 10 mg, una vez al día, no tuvo efecto sobre la farmacocinética de odanacatib 10 mg⁴⁰.

Otro estudio evaluó la administración en conjunto con warfarina evidenciando que la farmacocinética y la farmacodinamia no fue afectada por la administración de dosis múltiples de odanacatib, lo que indica que este no es un inhibidor clínicamente importante de CYP 2C9, 3A4, 2C19 o 1A2. Al igual que lo reflejado en otro estudio en administración conjunta con digoxina^{41,42}.

Relacatib

Actúa de manera no selectiva en catepsinas K, L y V. Ensayos clínicos con este fármaco se suspendieron, después de la fase I, debido a las interacciones fármaco-fármaco con la

frecuencia medicamentos prescritos acetaminofén, ibuprofeno y atorvastatina⁴³.

Balicatib

Inhibidor de la catepsina K altamente selectivo, pero no es tan selectiva en células debido a su alta concentración en los lisosomas⁴⁴.

Estudios fase II se llevaron a cabo en sujetos con osteoartritis y osteopenia/osteoporosis. Se compararon 675 mujeres posmenopáusicas en un año con cuatro dosis orales diarias (5, 10, 25 o 50 mg) contra placebo. El tratamiento con balicatib 25 y 50 mg redujo marcadores de resorción ósea (CTXs 61%, NTXu 55%) y sin cambio en los marcadores de formación de hueso. Se asoció con un aumento de la DMO relacionada con la dosis, alcanzando el 4,5% en la zona lumbar y el 2,2% en toda la cadera con los 50 mg de dosis semanal⁴⁴.

A pesar de estos resultados, se suspendió debido a eventos adversos relacionados con la piel, incluyendo erupciones y esclerodermia like, lesión similar a la morfea⁴⁵.

Inhibidores de Src quinasa

Saracatinib

La Src quinasa es de la familia de la tirosina quinasa y es esencial para la función de los osteoclastos y la resorción ósea. Juega un papel en muchas de las vías de señalización responsables de la supervivencia de los osteoclastos, la motilidad y la activación por el RANKL⁴⁶.

El saracatinib inhibe la Src quinasa y la Abl quinasa, implicada en la proliferación celular, la diferenciación y respuesta al estrés oxidativo, pero tiene muy poca actividad contra esta⁴⁷.

Su efecto se investigó sobre el recambio óseo en hombres sanos. El estudio fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de dosis múltiple ascendente, ensayo de fase I de saracatinib. Formaron parte del estudio 59 hombres sanos con edad media de 34,6 años, estos se dividieron en 5 cohortes; 4 con 12 sujetos y uno con 11 sujetos al azar, dentro de cada cohorte en la proporción de 3:1 para recibir una dosis única de saracatinib o placebo, respectivamente, seguidos de 7 a 10 días más tarde con dosis diarias durante otros 10 a 14 días. Los marcadores de recambio óseo se midieron antes de la dosis y a las 24 y 48 h después de la dosis única inicial e inmediatamente antes y 24 y 48 h y de 10 a 14 días después de la dosis final.

A una dosis de 250 mg (dosis máxima tolerada), el CTX disminuyó en 88% (IC 95% 84-91%) y NTXu disminuyó en 67% (IC 95% 53-77%) de la línea de base 24 h después de la dosis final. No hubo efecto significativo sobre los marcadores de formación ósea. No hubo eventos adversos significativos. Aunque la erupción papular se presentó en 30 vs. 6% y los pacientes presentaron diarrea en 24 frente a 0%, estas reacciones fueron más frecuentes en los hombres con saracatinib que en los que recibieron placebo⁴⁸.

Se está probando actualmente en estudios fase 2 para tumores sólidos y metástasis óseas, pero no para la osteoporosis⁴⁹.

Se llega, entonces, a la conclusión que la inhibición de Src quinasa reduce la resorción ósea osteoclástica en los seres humanos. El saracatinib es un tratamiento potencialmente útil para enfermedades caracterizadas por el aumento de la

resorción ósea, tales como la enfermedad metastásica ósea y la osteoporosis⁵⁰.

Análogos del péptido similar al glucagón

El péptido similar al glucagón (GLP-2) puede desacoplar el proceso de resorción ósea de la formación de hueso en la noche, es así como reduce resorción nocturna sin afectar la formación de hueso. Dado que el GLP-2 tiene una vida media en el plasma corta (7 min) el efecto solo se presenta en la noche y la postprandial normal, reduciendo la resorción ósea en el desayuno. Esto podría cambiar la balanza de la remodelación a favor de la formación de hueso, dando como resultado un aumento neto en la DMO después de repetidas administraciones⁵¹.

El GLP-2 aplicado a las 10 p.m, en mujeres posmenopáusicas, durante 14 días, se traduce en una disminución dependiente de la dosis de la resorción ósea nocturna, según la evaluación de CTXs⁵².

Un ensayo terapéutico de 4 meses, doble ciego controlado con placebo, comparó 3 dosis diferentes de GLP-2 (0,4 mg, 1,6 mg y 3,2 mg, administradas en la noche) contra una inyección de solución salina de control. Se evidenció aumento de la DMO en la cadera en 1,1% a partir de línea de base, pero no de la columna lumbar, no suprime ni estimula los marcadores de formación ósea. Las tasas generales de eventos adversos en los 4 grupos de tratamiento fueron similares y no hubo signos de taquiflaxia o anticuerpos contra el GLP-2. Los resultados indican que el GLP-2 produce una disminución sustancial en la resorción ósea sin supresión de la formación de hueso⁵³.

Terapia anabólica

Los fármacos anabólicos mejoran la formación de hueso en vez de evitar una mayor pérdida de masa ósea y el resultado es un aumento más rápido de la masa ósea. Se está prestando especial atención a la activación en la vía de señalización osteoformadora canónica Wnt para lograr un efecto anabólico en el hueso. La vía de señalización canónica Wnt ofrece varios objetivos que pueden ser adecuados para la intervención farmacológica. El principal objetivo de estas intervenciones es aumentar la señalización con el fin de aumentar la masa ósea (figs. 2 y 3). Esto se ha logrado en modelos animales con la inhibición de dickkopf-1 (DKK-1), la glucógeno sintasa quinasa-3b (GSK-3b), o esclerostina, como se describe a continuación^{54,55}.

Antagonistas del inhibidor Wnt

Inhibidores de dickkopf-1

La lipoproteína de baja densidad (LRP5) puede formar un complejo con DKK-1, que desencadena una rápida internalización y agotamiento de LRP5, dando lugar a la inhibición de la vía canónica de señalización Wnt.

Los estudios genéticos con ratones que carecen de un solo alelo de DKK-1 mostraron un marcado aumento de volumen de hueso trabecular y tasa de formación ósea⁵⁶.

La neutralización de DKK-1 es aún limitada en los ensayos preclínicos. El bloqueo de DKK-1 inhibe la pérdida de hueso en un modelo de artritis reumatoide y de mieloma múltiple,

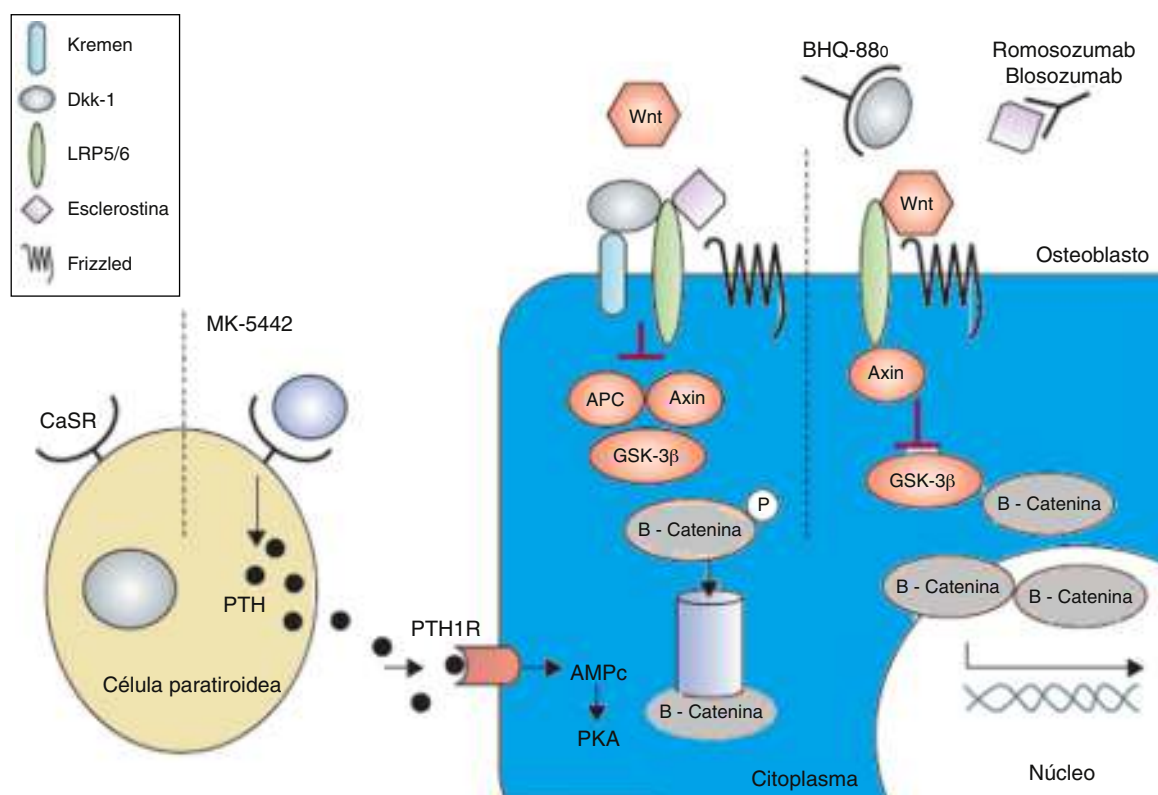


Figura 2 – El receptor sensible al calcio se antagoniza por MK-5442 y desencadena explosiones cortas de secreción de PTH. La unión de PTH a su receptor mejora las funciones de los osteoblastos y la formación de hueso. La presencia de antagonistas de Wnt - DKK-1 y esclerostina inhiben la señalización. El DKK-1 se necesita para formar complejo con Kremen y posteriormente se une a LRP5/6, mientras que la esclerostina se une directamente a LRP5/6. El BHQ-880 y AMG-785 son anticuerpos de DKK-1 y antiesclerostina respectivamente. Después de neutralizar el DKK-1 y la esclerostina, el Wnt puede unirse al LRP5/6, lo que resulta en la degradación de GSK-3. Como consecuencia la -catenina es estabilizada, se acumula y se transloca al núcleo donde regula la transcripción de genes osteoblásticos.

AMPc: adenosina monofosfato cíclico; APC: adenomatosis poliposis coli; CaSR: receptor sensible al calcio; DKK-1: dickkopf-1; GSK: proteína relacionada con el receptor glucógeno sintasa quinasa 3; PKA: proteína quinasa A; PRL: lipoproteína de baja densidad; PTH: hormona paratiroidea; PTH1R: receptor PTH1.

Adaptada y modificada de Rachner TD, Khosla D, Hofbauer LC. Osteoporosis: Now and the future. Lancet. 2011; 377: 1276-87.

la inhibición de DKK-1 impide la formación de lesiones osteolíticas y aumenta la tasa de formación ósea.

Actualmente, se está investigando en pacientes con mieloma múltiple refractario. Sin embargo, los efectos de neutralización de DKK-1 todavía no se han investigado en la osteoporosis⁵⁷.

Inhibidores heterocíclicos de la glucógeno sintasa quinasa-3b

La inhibición de la GSK-3b podría prevenir la fosforilación de b-catenina, lo que conduce a la estabilización de interacciones del complejo b-catenina con Wnt⁵⁸.

Los ratones tratados con cloruro de litio como un inhibidor de GSK-3 indicaron un aumento en la formación de hueso y la masa ósea. El tratamiento de ratas ooforectomizadas con un inhibidor activo por vía oral de GSK dual a/b, durante 2 meses resultó en un aumento en el número de trabéculas así como en el área trabecular y el grosor. Se incrementó la DMO en los sitios de hueso esponjoso y esto se asoció con el aumento de la formación de hueso en histomorfometría⁵⁹.

Anticuerpos monoclonales antiesclerostina (romosozumab - blosozumab)

La esclerostina es un producto del gen Sost que inhibe la osteoblastogénesis. Las mutaciones del Sost resultan en expresión ausente de la esclerostina y es responsable de esclerosteosis y de la enfermedad de van Buchem. Ambas displasias esqueléticas que se caracterizan por marcados aumentos en la masa ósea⁶⁰.

Los anticuerpos monoclonales humanizados antiesclerostina causan mejoría de la señalización del Wnt y un aumento de la masa ósea en roedores y primates no humanos. En un modelo en ratas posmenopáusicas con osteoporosis debido a ooforectomía, el tratamiento con un anticuerpo monoclonal antiesclerostina aumentó la masa ósea e impidió la pérdida ósea asociada con la deficiencia de estrógenos⁶¹.

En una etapa posterior en humanos, se demostró que los anticuerpos antiesclerostina pueden aumentar la DMO y los marcadores bioquímicos de formación ósea en los seres humanos⁶¹.

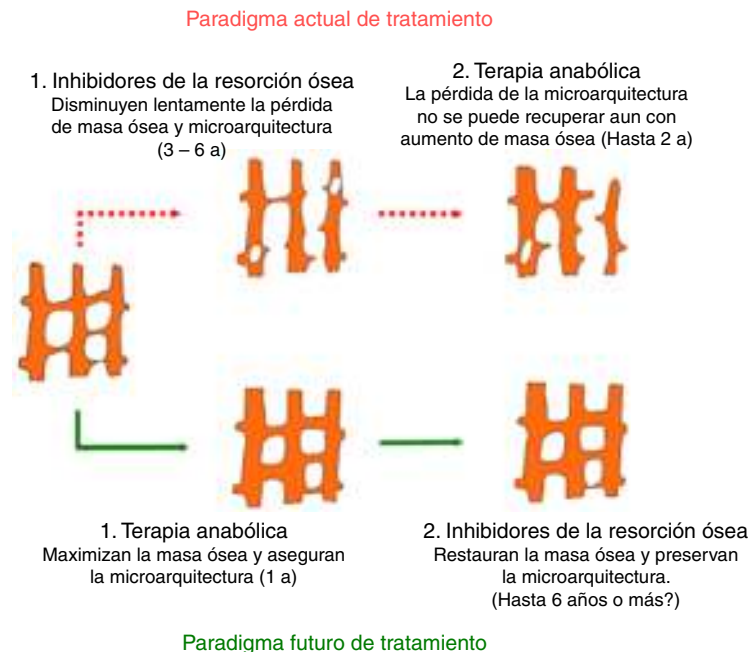


Figura 3 – Tratamiento de la osteoporosis. Paradigma futuro de tratamiento.

Adaptada y modificada the Lipunner K. The future of osteoporosis treatment—a research update. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13624.

En un estudio fase 1, aleatorizado, doble ciego, de dosis única controlado con placebo, 72 sujetos sanos recibieron AMG 785 o placebo por vía subcutánea (0,1 - 0,3 - 1 - 3 - 5 - 10 mg/kg) o por vía intravenosa (1 o 5 mg/kg) y fueron seguidos durante un máximo de 85 días, fue bien tolerado y aumentó los marcadores de formación ósea entre 60-100% al día 21.

Hubo un aumento estadísticamente significativo en la DMO de hasta 5,3% en la columna lumbar y un 2,8% en toda la cadera en comparación con el placebo⁶¹.

El romosozumab aumentó el propéptido aminoterminal tipo 1 de 66 a 147%, disminución del C-telopéptido sérico (sCTX) de 15 a 50%, y aumentó la DMO de columna lumbar entre 4-7%. Las tasas de eventos adversos fueron equilibradas entre los grupos sin hallazgos significativos de seguridad. Estos datos apoyan la inhibición de esclerostina en los trastornos que podrían beneficiarse de una mayor formación ósea⁶².

Un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, paralelo, de 8 grupos se realizó durante un período de 12 meses en 419 mujeres posmenopáusicas, con edades de entre 55 y 85 años con baja DMO (T-score entre -2,0 y -3,5 en la columna lumbar, cadera total o cuello femoral). Las participantes fueron asignadas aleatoriamente a uno de los 8 grupos: placebo cada 3 meses o mensual, romosozumab 140mg SC cada 3 meses, romosozumab 210mg SC cada 3 meses, romosozumab 70mg SC mensual, romosozumab 140mg SC mensual, romosozumab 210mg SC mensual, alendronato 70mg a la semana y teriparatide 20 mcg SC diario. Las participantes fueron seguidas durante 12 meses, la DMO fue evaluada al inicio y a los 3, 6 y 12 meses y se realizaron laboratorios al inicio del estudio, a la semana 1,

y a los meses 1, 2, 3, 6, 9 y 12. De las 419 participantes inscritas en el estudio, 383 completaron la visita de 12 meses, mientras que 36 se retiraron. La variable principal del estudio fue el cambio porcentual desde el inicio en la DMO en la columna lumbar en el mes 12, y los objetivos secundarios incluyeron el cambio porcentual desde el inicio en la DMO en la cadera total, cuello femoral y tercio distal del radio en el mes 12. En comparación con el placebo, todos los grupos tratados con romosozumab tuvieron aumentos significativos en la DMO en la columna lumbar, cadera total y cuello femoral a los 12 meses. Las mayores ganancias se observaron con dosis mensual de romosozumab (210 mg) con un aumento de 11,3% en la DMO lumbar, aumento de 4,1% en el total de la DMO de cadera y el aumento de 3,7% de la DMO en el cuello femoral a los 12 meses, que fueron mayores que el aumento visto en las tratadas con teriparatide y alendronato. No hubo diferencias significativas en el tercio distal del radio a los 12 meses en cualquier grupo. A los 6 meses, la DMO de columna lumbar y cadera total se incrementaron significativamente en todos los grupos tratados con romosozumab, en comparación con el tratamiento con placebo, mientras que la DMO del cuello femoral fue mayor en los grupos que recibieron 140 mg romosozumab mensual, 210 mg mensuales o 210 mg cada 3 meses, en comparación con el tratamiento con placebo⁶³.

Marcadores de recambio óseo también se midieron como criterios de valoración secundarios en los meses 1, 3, 6, 9 y 12. En todos los grupos romosozumab, el marcador de la resorción ósea, CTXs, cayó desde la línea de base, con la mayor disminución en la primera semana, y en los grupos que recibieron dosis mensuales de romosozumab, se mantuvo por debajo de la línea de base en el mes 12⁶³.

El tratamiento con romosozumab se asoció con una disminución dependiente de la dosis en los niveles de calcio de 1,30 a 2,68% desde el inicio, con un nadir en el mes uno y un aumento compensatorio en PTH. El calcio sérico regresó a la línea de base en las visitas de seguimiento y no hubo eventos adversos asociados con el cambio de valor de laboratorio. No hubo diferencia en la proporción de participantes que informaron eventos adversos entre el grupo de placebo (90%) y los grupos romosozumab (87%), y no hubo ninguna relación aparente entre la dosis. Sin embargo, reacciones en el lugar de inyección fueron más frecuentes con romosozumab que con placebo^{63,64}.

Con base en los resultados prometedores observados en los estudios iniciales, hay varios de fase adicional I y II, los estudios que se han completado o están en curso, incluyendo un estudio de evaluación de la seguridad de romosozumab en pacientes con enfermedad renal crónica en fase terminal y estudios de evaluación de los efectos de romosozumab en la curación de fracturas. Además, hay 5 estudios en curso de fase III, 4 que investigan el uso de romosozumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y uno que investiga el uso de romosozumab en hombres con osteoporosis⁶⁵.

Si bien la investigación de romosozumab continúa, se están desarrollando otros anticuerpos monoclonales humanizados contra esclerostina. Más específicamente, blosozumab se ha investigado en estudios fase I y estudios de fase II. En el estudio fase I, realizado en mujeres posmenopáusicas sanas, los investigadores encontraron que hubo respuestas dosis-dependientes en esclerostina, P1NP, BSAP, osteocalcina, CTXs, y la DMO con dosis únicas y múltiples de blosozumab. Al día 85, hubo hasta un aumento de 3,41% y un aumento de hasta 7,71% del inicio en DMO de columna lumbar en la dosis única y múltiples dosis, respectivamente⁶⁶.

En el estudio de fase II, 120 mujeres posmenopáusicas con una DMO baja recibieron blosozumab o placebo SC en dosis variables, durante 12 meses. Al final del estudio, la DMO en la columna lumbar aumentó en 17,7% y la DMO en la cadera total aumentó 6,2% en el grupo de dosis más alta. Además, los marcadores de formación ósea aumentaron inicialmente y luego tendieron hacia los niveles previos al tratamiento, mientras que los marcadores de resorción ósea permanecieron disminuidos. En general, el fármaco fue bien tolerado, por lo tanto blosozumab también se muestra prometedor como tratamiento para la osteoporosis⁶⁷.

Sobre la base de nuestra comprensión de la fisiología de esclerostina y datos de estudios en humanos, hay varias posibles complicaciones y efectos adversos a considerar. En primer lugar, los pacientes con esclerostosis y la enfermedad van Buchem desarrollan engrosamiento del cráneo y huesos de la cara, lo que lleva a atrapamiento de los nervios craneales; estos pacientes también están en riesgo para el desarrollo de estenosis espinal. Podría especularse que las complicaciones similares podrían ocurrir con el tratamiento a largo plazo, debido a la acumulación excesiva de hueso en ubicaciones no deseadas. Sin embargo, la regulación positiva de esclerostina puede regular la ganancia de masa ósea como sugiere Stolina et al., y esto puede evitar la acumulación de masa ósea en exceso⁶⁸. Tal efecto, sin embargo, queda por determinar en los seres humanos. Los estudios fase I y II han demostrado

que romosozumab es generalmente bien tolerado con efectos adversos leves. Sin embargo, en el estudio de fase I, un paciente desarrolló hepatitis transitoria. No se sabe si esto fue una relación causal con el fármaco. Una disminución en el calcio sérico fue vista con la dosificación inicial. Los pacientes tuvieron aumentos compensatorios en la PTH y los niveles séricos de calcio regresaron a la línea de base, estas disminuciones en el calcio sérico podrían llegar a ser clínicamente significativas en los pacientes con deficiencia de vitamina D o enfermedad renal crónica⁶⁹.

Tanto en estudios fase I y II algunos sujetos desarrollaron anticuerpos neutralizantes. Si bien esto no parece afectar a la farmacocinética o la farmacodinamia del fármaco, con el tratamiento a largo plazo, podría afectar la eficacia y la potencia del medicamento⁶⁹.

Conclusiones

El número de fármacos disponibles antiosteoporóticos aumentará considerablemente en los próximos años. Muchos de los nuevos medicamentos combinan eficacia con la administración conveniente, que podría traducirse en una mejor adherencia. El odanacatib y hasta cierto punto el saracatinib representan una clase distinta de antirresortivos que inhiben la actividad de los osteoclastos en lugar de menoscabar la viabilidad de estos. La integración con éxito de estos nuevos compuestos se basa en la evidencia de la terapia de la osteoporosis que requiere herramientas sencillas y aplicables para la toma de decisiones clínicas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:743-53.
2. Boussein ML. Determinants of skeletal fragility. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19:897e911.
3. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*. 2000;21:115e37.
4. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Min Res*. 2004;19:1628-33.
5. Segovia-Silvestre T, Neutzsky-Wulff AV, Sorensen MG, Christiansen C, Bollerslev J, Karsdal MA, et al. Advances in osteoclast biology resulting from the study of osteopetrotic mutations. *Hum Genet*. 2009;124:561e77.
6. Ng KW, Martin TJ. New therapeutics for osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2014;16C:58-63.
7. Cairoli E, Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Chiodini I. Perspectives on osteoporosis therapies. *J Endocrinol Invest*. 2015.
8. Capozzi A, Lello S, Pontecorvi A. The inhibition of RANK-ligand in the management of postmenopausal osteoporosis and related fractures: the role of denosumab. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(6):403-8.

9. Diab DL, Watts NB. Denosumab in osteoporosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(2):247-53.
10. Sidlauskas KM, Sutton EE, Biddle MA. Osteoporosis in men: epidemiology and treatment with denosumab. *Clin Interv Aging.* 2014;8(9):593-601.
11. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates. Different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48(4):677-92.
12. Miyazaki T, Tokimura F, Tanaka S. A review of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8(8):463-71.
13. Sims NA, Ng KW. Implications of osteoblast-osteoclast interactions in the management of osteoporosis by antiresorptive agents denosumab and odanacatib. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):98-106.
14. Silva I, Branco JC. Denosumab: recent update in postmenopausal osteoporosis. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(4):302-13.
15. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.
16. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4483-92.
17. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013;382(9886):50-6.
18. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1694-700.
19. Drooger JC, van der Padt A, Sleijfer S, Jager A. Denosumab in breast cancer treatment. *Eur J Pharmacol.* 2013;717(1-3):12-9.
20. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55.
21. Bone H. Future directions in osteoporosis therapeutics. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41(3):655-61.
22. Wensel TM, Iranikhah MM, Wilborn TW. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Pharmacotherapy.* 2011;31(5):510-23.
23. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1829-35.
24. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012;143(9):981-4.
25. Neuprez AS, Coste E, Rompen JM, Crielaard J, Reginster Y. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporos Int.* 2014;25:393-5.
26. Schipper LG1, Fleuren HW, van den Bergh JP, Meinardi JR, Veldman BA, Kramers C. Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. *Clin Rheumatol.* 2015;34(8):1341-5.
27. Ng KW. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2012;7:235-47.
28. Zerbini CA, McClung MR. Odanacatib in postmenopausal women with low bone mineral density: a review of current clinical evidence. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2013;5(4):199-209.
29. Schwarz P, Jørgensen NR, Abrahamsen B. Status of drug development for the prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Discov.* 2014;9(3):245-53.
30. Costa AG, Cusano NE, Silva BC, Cremers S, Bilezikian JP. Cathepsin K: its skeletal actions and role as a therapeutic target in osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(8):447-56.
31. Duong le T. Therapeutic inhibition of cathepsin K - reducing bone resorption while maintaining bone formation. *Bonekey Rep.* 2012;1:67.
32. Eastell R, Nagase S, Ohshima M, Small M, Sawyer J, Boonen S, et al. Safety and efficacy of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 in postmenopausal osteoporosis: the OCEAN study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(6):1303-12.
33. Eastell R, Nagase S, Small M, Boonen S, Spector T, Ohshima M, et al. Effect of ONO-5334 on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the OCEAN study. *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):458-66.
34. Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, Greenspan SL, McClung MR, Nakamura T, et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. *Osteoporos Int.* 2015;26(2):699-712.
35. Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Novel approaches to the treatment of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2014;28(6):843-57.
36. Bromme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:585-600.
37. Isabel E, Bateman KP, Chauret N, Cromlish W, Desmarais S, Duong le T, et al. The discovery of odanacatib (MK-0822), a selective inhibitor of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18:923-8.
38. Stoch SA, Zajic S, Stone JA, Miller DL, van Bortel L, Lasseter KC, et al. Odanacatib, a selective cathepsin K inhibitor to treat osteoporosis: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics—results from single oral dose studies in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(5):1240-54.
39. Anderson MS, Gendrano IN, Liu C, Jeffers S, Mahon C, Mehta A, et al. Odanacatib, a selective cathepsin K inhibitor, demonstrates comparable pharmacodynamics and pharmacokinetics in older men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):552-60.
40. Marcantonio EE, Ballard J, Gibson CR, Kassahun K, Palamanda J, Tang C, et al. Prednisone has no effect on the pharmacokinetics of CYP3A4 metabolized drugs - midazolam and odanacatib. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(11):1280-9.
41. Stoch SA, Witter R, Hreniuk D, Liu C, Zajic S, Mehta A, et al. Odanacatib does not influence the single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):e312-20.
42. Stoch SA, Witter R, Hreniuk D, Liu C, Zajic S, Mehta A, et al. Absence of clinically relevant drug-drug interaction between odanacatib and digoxin after concomitant administration. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(8):688-92.
43. Stoch SA, Wagner JA. Cathepsin K inhibitors: a novel target for osteoporosis therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:172-6.
44. Chappard D, Libouban H, Mindeholm L, Baslé MF, Legrand E, Audran M. The cathepsin K inhibitor AAE581 induces morphological changes in osteoclasts of treated patients. *Microsc Res Tech.* 2010;73(7):726-32.
45. Rüniger TM, Adami S, Benhamou CL, Czerwinski E, Farrerons J, Kendler DL, et al. Morphea-like skin reactions in patients treated with the cathepsin K inhibitor balicatib. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e89e96.
46. Marzia M, Sims NA, Voit S, Migliaccio S, Taranta A, Bernardini S, et al. Decreased c-Src expression enhances osteoblast differentiation and bone formation. *J Cell Biol.* 2000;151:311-20.

47. Horne WC, Sanjay A, Bruzzaniti A, Baron RL. The role(s) of Src kinase and Cbl proteins in the regulation of osteoclast differentiation and function. *Immunol Rev.* 2005;208:106-25.
48. Hannon RA, Clack G, Rimmer M, Swaisland A, Lockton JA, Finkelman RD, et al. Effects of the src kinase inhibitor saracatinib (AZD0530) on bone turnover in healthy men: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-ascending-dose phase I trial. *J Bone Miner Res.* 2010;25(3):463-71.
49. Renouf DJ, Moore MJ, Hedley D, Gill S, Jonker D, Chen E, et al. A phase I/II study of the Src inhibitor saracatinib (AZD0530) in combination with gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs.* 2012;30(2):779-86.
50. Musumeci F, Schenone S, Brullo C, Botta M. An update on dual Src/Abl inhibitors. *Future Med Chem.* 2012;4(6):799-822.
51. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, Hartmann B, Bone HG, Christiansen C, et al. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone.* 2004;34(1):140-7.
52. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2: a 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone.* 2007;40(3):723-9. Epub 2006 Nov 1.
53. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, et al. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone.* 2009;45(5):833-42.
54. Canalis E. Update in new anabolic therapies for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1496-504.
55. Lippuner K. The future of osteoporosis treatment—a research Update. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13624.
56. Heath DJ, Chantry AD, Buckle CH, Coulton L, Shaughnessy JD Jr, Evans HR, et al. Inhibiting dickkopf-1 (Dkk1) removes suppression of bone formation and prevents the development of osteolytic bone disease in multiple myeloma. *J Bone Miner Res.* 2009;24(3):425-36.
57. Zhou F, Meng S, Song H, Claret FX. Dickkopf- 1 is a key regulator of myeloma bone disease: opportunities and challenges for therapeutic intervention. *Blood Rev.* 2013;27(6):261-7.
58. Watts NB, Bilezikian JP. Advances in target-specific therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1149-51.
59. Weivoda MM, Oursler MJ. Developments in sclerostin biology: regulation of gene expression, mechanisms of action, and physiological functions. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12(1):107-14.
60. Lewiecki EM. Sclerostin monoclonal antibody therapy with AMG 785: a potential treatment for osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2011;11(1):117-27.
61. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res.* 2011;26(1):19-26.
62. Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, Gutiérrez MJ, Stouch B, Wang C, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 2014;54(2):168-78.
63. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370(5):412-20.
64. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis—a new approach. *N Engl J. Med.* 2014;370(5):476-7.
65. ClinicalTrials.gov [homepage on the Internet]. Romosozumab. Clinical Trials.gov A service of the US National Institutes of Health. [citado 11 Feb 2015]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=romosozumab&Search=Search>.
66. McColm J, Hu L, Womack T, Tang CC, Chiang AY. Single- and multiple-dose randomized studies of blosozumab, a monoclonal antibody against sclerostin, in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2014 Apr;29(4):935-43.
67. Recker R, Benson C, Matsumoto T, Bolognese MA, Robins DA, Alam J, et al. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosozumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2015;30(2):216-24.
68. Stolina M, Dwyer D, Niu QT, et al. Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats. *Bone.* 2014;67:305-13.
69. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: A decade of experience. *J Bone Miner Res.* 2012;27(12):2419-28.