



COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Romozumab in postmenopausal women with low bone mineral density

Mc Clung M, Grauer A, Steven Boonen MD, et al.

N Engl J Med 2014; 370:412-20

León Schurman*

LIOMM (Laboratorio de Investigación en Osteología y Metabolismo Mineral), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata.

La posibilidad de introducir nuevos esquemas terapéuticos para la osteoporosis donde se hace hincapié en la utilización de fármacos con efectos anabólicos se refleja en este trabajo recientemente publicado en el *New England Journal of Medicine* que utiliza el anticuerpo antisclerostina como variante terapéutica.

El sistema WNT- β catenina es un controlador maestro de la formación ósea. Está implicado en la formación ósea ya durante el crecimiento embrionario, se activa al unirse a los correceptores LRP 5-6 (*low density lipoprotein receptors related proteins 5-6*) y al receptor *frizzled* (rizado). Regula positivamente la producción de osteoprotegerina y en forma negativa la de RANK L.^{1,2}

La esclerostina es una glicoproteína segregada por los osteocitos y codificada por el gen SOST. Actúa como un inhibidor clave para mantener la formación ósea en límites

normales y evitar un efecto deletéreo de un crecimiento no controlado. Cuando falta el gen SOST se produce un proceso denominado esclerostosis.^{3,4} La esclerostina realiza la sintonía fina en la regulación del remodelado óseo (formación). Es producida, luego de la mineralización primaria, por los osteocitos en los osteones recién formados para restringir la formación ósea por parte de los osteoblastos. Actúa como un modulador local de la función de los osteoblastos maduros y regula en forma negativa la maduración de los preosteoblastos. En pacientes con FX de cadera se han encontrado mayores niveles circulantes de esclerostina, lo que explicaría el mayor recambio óseo y la hipomineralización.^{5,6}

La esclerostina es inhibida por la PTH y esto explica en parte la acción anabólica de la PTH. Es la primera sustancia osteoactiva generada en los osteocitos y no dependiente directamente del sistema osteoblasto-osteocito.

* Correo electrónico: aschurman@intramed.net

clasto. Identificada como blanco terapéutico de anticuerpos monoclonales humanizados, antiesclerostina ha demostrado utilidad en el tratamiento de la osteoporosis en los modelos animales observando un aumento de la densidad mineral ósea (DMO) del área cortical y del volumen óseo.⁷

Este trabajo es un estudio multicéntrico fase 2, aleatorizado, controlado con placebo, donde en 8 grupos se evaluó la eficacia y seguridad del anticuerpo antiesclerostina romosozumab en 419 mujeres posmenopáusicas de 55 a 85 años que tenían baja densidad mineral ósea (*T-score* de $-2,0$ o menos en columna lumbar, fémur total o cuello femoral). Los pacientes fueron aleatorizados y asignados a recibir romosozumab mensualmente por vía subcutánea en dosis de 70,140 o 210 mg, o cada 3 meses en dosis de 140 o 210 mg, placebo por vía subcutánea, o alendronato 70 mg semanales por vía oral, o teriparatida 20 μ g diarios por vía subcutánea. El objetivo principal fue evaluar el porcentaje de cambio de la DMO en columna lumbar a los 12 meses. Como objetivo secundario se propusieron evaluar el porcentaje de cambio de la DMO en otros sitios esqueléticos (fémur total y cuello femoral a los 6 y 12 meses y del tercio distal del radio a los 12 meses) y del propéptido del colágeno tipo 1 (PINP) como marcador de formación ósea y el telopéptido C terminal del colágeno 1 (β -CTX) como marcador de reabsorción ósea en los meses 1, 6, 9 y 12.

De los 419 pacientes enrolados en el estudio, 383 lo completaron. La edad media de los participantes fue de 67 años; el 86% de ellos eran blancos y la media de los *T-scores* en columna lumbar, fémur total y cuello femoral fue de $-2,29$, $-1,53$ y $-1,93$, respectivamente.

En el mes 12, agrupados todos los pacientes que recibieron romosozumab y comparados con los que recibieron placebo, presentaron un incremento significativo de la DMO en columna lumbar ($p < 0,001$) independientemente de la frecuencia de la dosis (mensual o cada 3 meses) y de la dosis administrada

(140 mg o 210 mg). Ese mismo resultado se observó en cada uno de los 5 grupos tratados con romosozumab comparado con el del grupo de placebo en la medición de la DMO en columna lumbar, fémur total y cuello femoral ($p < 0,001$).

La ganancia más importante fue observada con la dosis de 210 mg mensual con un incremento a los 12 meses del 11,3% en columna lumbar, 4,1% en fémur total y del 3,7% en cuello femoral. Ese incremento fue significativamente mayor que el observado en los grupos que recibieron alendronato y teriparatida ($p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas entre todos los grupos a nivel del tercio distal del radio. A los 6 meses hubo diferencia significativas entre todos los grupos que recibieron romosozumab comparados con placebo en columna lumbar y fémur total ($p < 0,006$), mientras que en cuello femoral a los 6 meses el incremento de la DMO fue mayor con las dosis de 140 y 210 mg mensuales y la de 210 mg cada 3 meses comparadas con placebo ($p < 0,02$). En el mes 6, el incremento de la DMO en las 3 zonas estudiadas fue mayor con las dosis de 140 y 210 mg mensuales que la observada en los grupos que recibieron alendronato o teriparatida.

En el grupo que recibió romosozumab, el incremento del PINP fue transitorio: los mayores niveles se obtuvieron en el primer mes y retornaron a los niveles basales o levemente debajo de ellos entre los meses 2 y 9. Con respecto al β -CTX disminuye, más intensamente en la primera semana. Los grupos que recibían la dosis en forma mensual permanecían por debajo de los niveles basales en el mes 12. Con respecto a los niveles de calcio, descendieron durante el primer mes pero retornaron luego a los niveles basales. Hubo un incremento compensatorio en los niveles de PTH que fue dosis-dependiente de los distintos grupos que recibían romosozumab.

Con respecto a los efectos adversos, los eventos fueron similares en los grupos que recibían romosozumab y el grupo placebo. La



reacción local en el sitio de la inyección fue más frecuente con romosozumab que con placebo, pero no hubo relación dosis-respuesta. La incidencia de efectos adversos serios fue en el grupo placebo del 14% (7 sobre 50 participantes), 8% en el grupo alendronato (14 de 51), 9% en el grupo teriparatida (5 de 54), 10% en el grupo que recibía 210 mg mensuales de romosozumab (5 de 51) y 7% entre todos los grupos que recibían romosozumab (17 de 255). No se observaron cambios importantes en los signos vitales, valores de laboratorio y ECG.

En síntesis, romosozumab administrado por vía subcutánea mensualmente o con intervalos de 3 meses por un período de 12 meses fue acompañado por un rápido y transito-

rio aumento del marcador de formación ósea, una disminución sostenida en el marcador de la resorción ósea y un incremento importante de la DMO mayor que el observado con placebo, alendronato o teriparatida. La aplicación de un novedoso esquema que utiliza una droga que modifica mecanismos fisiológicos para lograr un efecto anabólico potente abre una ventana terapéutica importante para el tratamiento de la osteoporosis.

Conflicto de intereses.

El autor no presenta conflicto de intereses.

(Recibido: mayo 2014.

Aceptado: junio 2014)

Referencias

1. Bhanot P, Brink M, Samos Ch, et al. A new member of the frizzled family from *Drosophila* functions as Wingless receptor. *Nature* 1996; 382:225-31.
2. Mao J, Wang J, Liu B, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein-5 binds to Axin and regulates the canonical WNT signaling pathway. *Mol Cell* 2001; 7:801-9.
3. Loots GG, Kneissel M, Keller H, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in van Buchem disease. *Genome Res* 2005; 15:928-35.
4. van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2804-11.
5. Arasu A, Cawton P, Lui L, et al. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2027-32.
6. Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, et al. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fracture in postmenopausal women: the CEOR study. *J Bone Miner Res* 2012; 26:2592-2602.
7. Ominsky MS, Vlasseros F, Jollette J, et al. Two doses of sclerostin antibody in cynomolgus monkeys increases bone formation, bone mineral density, and bone strength. *J Bone Miner Res* 2010; 25:248-59.