

CONTROVERSIAS / *Controversies*

¿BISFOSFONATOS, INHIBIDORES RANKL O ANTICUERPOS ANTI-ESCLEROSTINA PARA TRATAR LA OSTEOPOROSIS?

Emilio J. A. Roldán*

Dirección Científica, Gador SA, Buenos Aires

Resumen

Los anticuerpos inhibidores del RANKL o de la antiesclerostina (AcSOST) surgen como alternativas innovadoras para el tratamiento de las osteoporosis. La atracción tecnológica está dada por un mecanismo de acción original que, aplicado a ciertas concepciones de la fisiopatología ósea, parecerían acercar la promesa terapéutica hasta la cura de la osteoporosis. Sin embargo, el conocimiento actual de las causas de fragilidad esquelética no es completo y/o necesita maduración en muchos aspectos como para que con propuestas mecanicistas se puedan pronosticar beneficios reales. Los bisfosfonatos (BP) son hoy los tratamientos mayoritariamente aceptados, aun sin tener un rendimiento universalmente satisfactorio ni que se comprenda cabalmente su mecanismo de acción. Sin embargo, la eficacia demostrada no ha sido superada en las comparaciones directas con otras opciones más nuevas, el margen de seguridad es elevado y la accesibilidad muy favorecida por los precios de las formulaciones genéricas. Esta situación promueve controversias tales como las del valor predictivo de un mecanismo farmacológico, las ventajas clínicas y los riesgos derivados, y los costos. Finalmente, tanto los inhibidores del RANKL y AcSOST como los BP comparten deudas terapéuticas con condiciones óseas raras,

que podrían ayudar a comprender mejor la relación mecanismo-efecto y, sin embargo, estas están postergadas y extienden el debate al campo de la responsabilidad social del investigador. La apertura de una controversia temprana es siempre positiva para ajustar expectativas y ubicar a cada opción de tratamiento en su debido lugar dentro del esquema médico de las osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis, inhibidores RANKL, anticuerpos antiesclerostina, bisfosfonatos, mecanismos de acción, enfermedades raras.

Summary

BISPHOSPHONATES, RANKL INHIBITORS OR ANTI-SCLEROSTIN ANTIBODIES TO TREAT OSTEOPOROSIS?

RANKL inhibitors and anti-sclerostin antibodies (AcSOST) emerge as innovative alternatives for the treatment of osteoporosis. The technological attractiveness resides in their original mechanism of action, which, if applied to certain bone physio-pathologic conceptions, seems to extend its therapeutic

* Dirección Científica, Gador SA, Darwin 429 CABA 1414-Buenos Aires, Argentina.
Correo electrónico: eroldan@gador.com.ar



promise up to the cure for osteoporosis. Notwithstanding, our current understanding of bone fragility causes is not complete and/or deserves maturation in many aspects, before predicting reliable benefits of a given therapy. Currently, bisphosphonates (BP) are the most accepted treatments for osteoporosis; even through their performance is not comprehensively satisfactory, and their mode of action not fully understood. Nevertheless the actual rate of efficacy has not been beaten in face-to-face testing against newer options; their safety margin is high, and the accessibility quite favorable due to the availability of generic versions. These features make controversial the predictive value of a given mode of action, and derived in clinical advantages and risks, and costs. Finally, RANKL inhibitors and AcSOST as well as BP share some therapeutics duties with bone rare conditions which may better explain the relationship between mechanism-effects but has been neglected, expanding the debate to the field of the researcher's social responsibility. Opening an early debate is always positive to adjust expectancies and for locating each treatment option in its right place within the medical scheme for osteoporosis.

Key words: osteoporosis, RANKL inhibitors, anti-sclerostin antibodies, bisphosphonates, mechanism of action, rare-diseases.

Cada vez que aparece una nueva opción terapéutica para indicaciones que ya tienen varias otras surge una natural controversia sobre los pros y los contras de cada una, especialmente en el tratamiento de las osteoporosis en el que varios de los compuestos bisfosfonatos (BP), conocidos desde la década de los ochenta, han demostrado resultados convincentes y con el vencimiento de las patentes de exclusividad, ahora son accesibles a precios muy convenientes.

En estos últimos años se han testimoniado varias y prometedoras alternativas, que, sin embargo, tienden a tener que limitar su uso a grupos subpoblacionales muy acotados, prácticamente sin afectar la preferencia por los bisfosfonatos. La ciencia de hoy pone el foco en los anticuerpos diseñados para inhibir la citoquina ligando del receptor activador NFκB (RANKL), y en las señales Wnt del sistema celular óseo como posibles generadores de nuevos tratamientos. Entonces resulta válida la opción temprana de pensar en un escenario en el que los clásicos BP convivirán con las novedades tecnológicas. Con esa idea nos referiremos a los anticuerpos inhibidores del RANKL o a las antiesclerostina (AcSOST), pero lo mismo podría plantearse para los anticuerpos neutralizantes de la Dickkopf 1, o de la proteína 1 relacionada-Frizzled, entre otros. Para hacer el ejercicio de ponderar adecuadamente el lugar que cada tratamiento justificaría en las osteoporosis, las experiencias pasadas y un repaso al contexto actual seguramente ayudarán a que tal evaluación sea rápida y más ecuánime.

Si se consideran los respectivos mecanismos de acción, los BP inactivan al osteoclasto por una variedad de mecanismos inhibitorios hasta citotóxicos, dependiendo de la potencia de cada uno y la concentración que alcancen en la biofase. A diferencia de los estudios *in vitro*, en la clínica deben presentar un muy amplio espectro de concentraciones periosteoclásticas haciendo muy difícil afirmar qué mecanismo se desarrolla en un determinado sitio del esqueleto y en qué momento. En estudios clínicos controlados han demostrado disminuir el número de nuevas fracturas óseas en una proporción significativa de pacientes con menor densitometría mineral ósea (DMO) ajustada a los valores medios de su población de pertenencia. Por supuesto, el efecto logrado no es universal y existe en consecuencia un amplio campo todavía por mejorar en la práctica clínica. El mecanismo de acción de los BP no

es fisiopatogénico, aunque varias veces se ha intentado atribuir a los osteoclastos un grado importante de responsabilidad en el proceso de fragilidad ósea. Sin duda, los clastos participan en la patogenia pero no son la causa.¹ El denosumab es un anticuerpo monoclonal que se liga a la proteína ligando del RANK; con ello disminuye la maduración de los osteoclastos y su sobrevivencia. Se postula que esta intervención más temprana en el proceso de activación osteoclástica, comparada con la de los BP, influye en el comienzo y la reversibilidad del tratamiento.² A su vez, los AcSOST son moduladores de la actividad del osteoblasto por antagonismo de los inhibidores Wnt/ β -catenina, implican un enfoque diferente y crean un interés genuino y expectativas de progresos en el tratamiento de la osteoporosis.^{3,4} Pero, sucede que “las osteoporosis” no son el resultado aislado de la producción excesiva de osteoclastos o de SOST en el hueso. Incluso en algunos pacientes los niveles de DMO correlacionan inesperadamente con los de SOST, o con los de un proceso de curación de fracturas.^{5,6} Entonces, si se desea favorecer la resistencia de los huesos, ¿cuál es el fundamento de inhibir farmacológicamente este modulador? Y cabe preguntarse hasta qué punto vale aventurar un concepto mecanicista que tampoco encaja exactamente con la fisiopatología de la fragilidad del esqueleto.

Controversia I. ¿Modular las células o modular la matriz ósea?

La pregunta no plantea una temática sofisticada sino que es el centro de cualquier intento terapéutico para una enfermedad como las osteoporosis definidas por el fracaso de la matriz ósea, no el de sus células o de sus sustancias moduladoras. Definitivamente decimos que osteoporosis es una pérdida de masa ósea con alteraciones estructurales, y no se mencionan células en tal sentencia. Visto que la matriz mineral ósea no tiene *targets* farmacológicos modulables, los clastos,

blastos y citos del hueso han sido estimulados o deprimidos por varias opciones farmacológicas y algunas han conseguido reflejar en ensayos clínicos una tendencia a disminuir el número de nuevas fracturas. Es decir que, de algún modo, se ha logrado que la intervención farmacológica dirigida hacia una célula blanco repercuta positivamente con la restante modulación fisiológica de las propiedades materiales y estructurales óseas. Estas últimas, a su vez, le dan la resistencia adecuada a cada sección del esqueleto. Sin duda todavía hay un enorme vacío de información sobre la patogenia de las osteoporosis y probablemente los mapeos epigenómicos y análisis de interactomas que están hoy en desarrollo lo aclaren en la próxima década.⁷ De hecho, no existe un trastorno genético importante característico en los afectados por osteoporosis (sería una enfermedad rara si así fuera), si hay varias asociaciones genéticas con variables clínicas, las que combinadas con factores epigenómicos, ambientales y ontogénicos podrían promover tantos mecanismos patogénicos como afectados existen, y tal diversidad se expresa no obstante por unos pocos efectores fenotípicos.⁸ Al mismo tiempo, esta enorme variabilidad biológica nos permite concebir la fragilidad consecuente de interpretar el beneficio de un tratamiento por un análisis fenotípico solamente y la justificación de las presentes controversias.

Los BP, como dijimos, deprimen el metabolismo óseo al inhibir primariamente la actividad del osteoclasto. De ser ese su único modo de acción, el esqueleto permanecería con el mismo grado de fragilidad basal durante todo el tratamiento. Pero, sin embargo, la resistencia aumenta y por eso la tasa de fracturas disminuye con el tiempo. Las explicaciones han sido tantas como escasas las investigaciones integrales (al día de hoy no sabemos exactamente el motivo por el cual los BP aumentan la resistencia de los huesos).⁹

Un sorprendente trabajo *in vivo* muestra



que un BP (lidadronato), que no inhibe el osteoclasto, puede proporcionar el mismo incremento en la resistencia ósea que un grupo control tratado con alendronato;¹⁰ ergo no es el mecanismo directo del fármaco sino la interrelación entre esta y los factores celulares, fisicomecánicos lo que readapta positivamente la calidad de la matriz del hueso.^{11,12}

Entonces, puede resultar excesivo que se anuncien a los AcSOST como agentes “anabólicos puros” del esqueleto y/o con “potencial de curar la osteoporosis”.¹³ Es como decir que actúan sobre los osteocitos y blastos sin que los demás moduladores del sistema participen, cosa difícil de interpretar en el “complejo mecanostático” de los huesos. Más bien, el intento de clasificar los AcSOST en una nueva categoría parece una forma didáctica sin aplicación clínica concreta. La conexión de los osteocitos con los clastos, bajo condiciones de deformación tisular, es la base para la formación estructural o el mantenimiento del hueso resistente o mecánicamente orientado.^{14,15} La respuesta de los clastos a tales señales locales debe definir espacialmente y remodelar el sitio para reemplazar en función de las exigencias biomecánicas *in situ*.^{15,16} A los efectos de la resistencia del esqueleto, no tiene sentido mecánico una formación ósea agregada fuera de este tipo de interacción celular.

Entre los AcSOST, el romozosumab es el más avanzado, habiendo demostrado estimular la formación ósea y aumentar la DMO tanto en modelos experimentales como en ensayos clínicos, por lo cual fueron exitosos los estudios de fase I.¹⁷ Entre esos estudios son llamativos algunos resultados de biomecánica experimental que indican que un AcSOST puede influir en huesos cargados y descargados, o sea independientemente de las cargas mecánicas, abriendo un interrogante sobre el mecanismo subyacente y probablemente un concepto nuevo.¹⁸

Conviene aclarar que la discusión sobre el mecanismo de acción es una controver-

sia menor si se quiere, ya que estos han sido siempre un entretenimiento de los investigadores más que una herramienta predictiva de utilidad para los clínicos. Según nos enseñan en las academias, se deben guiar las conductas médicas por las evidencias de eficacia y seguridad observadas en los estudios clínicos y no por las hipótesis y los resultados extrapolados desde un laboratorio.

Controversia II. ¿Prevenir fracturas severas, principalmente las de caderas, en más pacientes, en otros pacientes, en forma más sostenible?

Una suerte de tope duro al desarrollo de los tratamientos nuevos en osteoporosis está dado porque la eficacia de medicamentos como el alendronato, el risedronato o el ibandronato, si bien dista de ser perfecta, no ha podido ser superada en estudios *face-to-face* por las nuevas opciones, salvo en subpoblaciones muy definidas o diseños clínicos sofisticados que no necesariamente representan la actividad diaria del médico práctico. A esta altura, es difícil pronosticar si el desarrollo de los AcSOST (fases II/III regulatorias) agrega beneficios terapéuticos a los que ya se consiguen con los BP o con los inhibidores de RANKL en la mayoría de los pacientes con osteoporosis. Se puede pensar en una nueva opción para quienes tienen signos graves de la enfermedad, o en localizaciones severas como ocurre entre quienes tienen fracturas de caderas.¹⁹ Pero de los estudios regulatorios estándares no suelen surgir indicadores que señalen un resultado mejor en más pacientes, o que brinden una protección más prolongada.

Controversia III. ¿Mejores efectos con mayores riesgos?

La popularidad actual de los BP tiene un fundamento fuerte en su relativa inocuidad para la mayoría de los consumidores. Básicamente son compuestos osteotrópicos y poco impactan en tejidos del sistema nervio-

so central (SNC), del cardiovascular, respiratorio, glandular o del metabolismo nutricional.²⁰ Sus principales efectos adversos, en el sistema digestivo, los renales, inmunorreactivos, oculares, maxilares, etc. hoy han sido plenamente descritos y los médicos prescriptores están bien advertidos acerca de su manejo.^{21,22} Estando el sistema de señales Wnt implicado, algunas preocupaciones por tumores solo podrán desecharse plenamente con el tiempo.²³ El romosozumab, particularmente, se liga al producto del gen SOST, la esclerostina, inhibiéndola; esta selectividad pronostica un margen de seguridad mayor. Los inhibidores de RANKL, por su parte, presentan un perfil de seguridad favorable.²⁴

Controversia IV. En osteoporosis, ¿cuál es el impacto razonable para la economía de salud?

En un mundo globalizado en el que la economía manda, incluso en el sector de salud pública y por encima de cualquier innovación científica, es todo un desafío movilizar a los BP de las preferencias terapéuticas que hoy ocupan. Algunos opinan que los BP son en osteoporosis lo que la metformina en diabetes o los agentes betabloqueantes en la hipertensión arterial, o sea, medicamentos clásicos y establecidos. Consiguientemente, habría que estimar cuál es la magnitud del beneficio médico prometido por un innovador que justifique un precio promedio mayor que el actual en el esquema farmacológico para el tratamiento prolongado de la osteoporosis. Sin duda no es el argumento de un nuevo mecanismo de acción sino todo un conjunto de evidencias médicas que superen al argumento farmacológico llano. También es cuestionable si ciertas ventajas en algunos pacientes (véase controversia II) a expensas de costos elevados para todos justifica la sustitución del clásico por el nuevo. Ciertamente cabe cuestionarse de qué modo los AcSOST superarían esta doble barrera de costo/beneficio que hoy establecen

los BP. Las fórmulas ingeniosas siempre son posibles, pero habría que ver si las políticas económicas globales de estos tiempos están preparadas para satisfacer demandas argumentales en economía de salud.

Controversia V. Una deuda en común

Es la deuda médico-social existente en el tratamiento de varias osteopatías médicas. El primer ser humano tratado con un BP fue una niña con calcificaciones ectópicas severas en la década de los sesenta. Luego se incluyeron pacientes con osteítis de Paget, hipercalcemia maligna, osteodistrofia refleja y osteogénesis imperfecta;²⁵ también el denosumab ha sido ensayado en algunos estudios limitados sobre enfermedades raras. Pero estas son condiciones de baja prevalencia y poco impacto comercial. Quizá por ello, cincuenta años después, la ciencia no ha trasladado a la industria un esquema específico para estas condiciones y que mucho nos han servido para entender mejor a estas medicaciones. En efecto, las enfermedades por defectos monogénicos o digénicos generan menos variables patogénicas y permiten entender mejor el impacto de un medicamento sobre ellas.⁸ Algo parecido ocurre con los AcSOST. Las familias afectadas por esclerosteosis y Van Buchem, dos enfermedades ultrarraras, dieron base para el descubrimiento de estas nuevas opciones terapéuticas²⁶ pero, sin embargo, ellas no han recibido opciones para sus condiciones. La ciencia debe hallar mecanismos equitativos para balancear los impulsos industriales con las demandas sociales de atención médica y, en ese sentido, el papel que desempeñan los científicos y los profesionales de la salud debe ser activo y comprometido. Sería muy elegante que quienes adquieren y usufructúan el conocimiento biomédico con fines comerciales dediquen parte del beneficio para financiar desarrollos en las enfermedades más raras y postergadas relacionadas con el producto.



Conclusiones

Se resumen algunas cuestiones controvertidas, no todas, que en general se introducen con el avenimiento de cada nueva perspectiva terapéutica. Varias de ellas serán contestadas con la evolución de los conceptos científicos, especialmente en el campo de la genómica, proteínómica e interactomas, la publicación de estudios clínicos controlados y otras con cambios educativos o culturales en la responsabilidad social del profesional de la salud que induzcan a incluir los síndromes raros en la investigación. En cualquier caso, el mundo científico le da la bienvenida entusiasta al agregado de los AcSOST, además de los BP e inhibidores RANKL. Pero las decisiones finales del lugar que cada uno de estos ocupará en el tratamiento estarán en manos de otros acto-

res sociales, más curtidos por las urgencias socioeconómicas cotidianas y las anteriores experiencias en esta especialidad.²⁷

El consejo prudente es escuchar a todas las voces tempranamente y para ello resulta funcional esta apertura de debate y sus controversias.

Conflicto de intereses

EJAR es Médico farmacólogo y Doctor en Medicina (UBA). Director Científico de Gador SA, Jefe de Proyectos y autor de patentes multinacionales de bisfosfonatos. Es miembro fundador del Capítulo de Enfermedades Raras del Esqueleto en la IOF (*International Osteoporosis Foundation*) y del *Research Working Group de ICORD (International Conference on Rare Diseases and Orphan Drugs)* y consultor de la Fundación GEISER.

(Recibido: julio 2014.

Aceptado: enero 2015)

References

1. Teitelbaum SL. Osteoclasts: What do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170:427-35.
2. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012; 66:1139-46.
3. Becker CB. Sclerostin inhibition for osteoporosis--a new approach. *N Engl J Med* 2014; 370:476-7.
4. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370:412-20.
5. Cejka D, Jäger-Lansky A, Kieweg H, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:226-30.
6. Sarahrudi K, Thomas A, Albrecht C, Aharinejad S. Strongly enhanced levels of sclerostin during human fracture healing. *J Orthop Res* 2012; 30:1549-55.
7. Uhlén M, Fagerberg L, Björn M, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science* 2015; 347:394-403.
8. Berman JJ. Rare Diseases and Orphan Drugs. Keys to understanding and treating the common diseases. London (UK), Academic Press, 2014.
9. Roldán EJA, Ferretti JL, Bellido T, Cannatta J, Blumel JE, Jee W. Round table: How do anti-osteoporotic agents avoids fractures? *Bone* 2000; 26:393-6.
10. Plotkin LI, Bivi N, Bellido T. A bisphosphonate that does not affect osteoclasts prevents

- osteoblast and osteocyte apoptosis and the loss of bone strength induced by glucocorticoids in mice. *Bone* 2011; 49:122-7.
11. Morelli S, Scodelaro Bilbao P, Katz S, Roldán E, Boland R, Santillán GE. Protein Phosphatases: Possible bisphosphonate binding sites mediating stimulation of osteoblast proliferation. *Arch Biochem Biophys* 2011; 507:248-53.
 12. Capozza RF, Mondelo N, Reina PS, et al. Mineralization and remodeling unrelated improvement of the post-yield properties of rat cortical bone by high doses of olpadronate. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013; 13:185-94.
 13. Stovall DW. Osteoporosis diagnosis and management. Oxford (UK): John Wiley & Sons Ltd, 2013.
 14. Heino TJ, Hentunen TA, Väänänen HK. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen. *J Cell Biochem* 2002; 85:185-97.
 15. Bakker AD. Osteocytes and osteoclasts, a relationship under strain. *Clin Rev Bone Miner Metab* 2014; 12:14-26.
 16. Baas E, Kuiper JH, Yang Y, Wood MA, El Haj AJ. In vitro bone growth responds to local mechanical strain in three-dimensional polymer scaffolds. *J Biomechanics* 2010, 43:733-9.
 17. Clarke BL. Anti-sclerostin antibodies: utility in treatment of osteoporosis. *Maturitas* 2014; 78:199-204.
 18. Agholme F, Isaksson H, Li X, Ke HZ, Aspenberg P. Anti-sclerostin antibody and mechanical loading appear to influence metaphyseal bone independently in rats. *Acta Orthop* 2011; 82:628-32.
 19. Cosman F. Anabolic and antiresorptive therapy for osteoporosis: Combination and sequential approaches. *Curr Osteoporos Rep* 2014; 12:385-95.
 20. Cremers SCLM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of bisphosphonates in metabolic bone diseases. Leiden: UFB, Universiteit Leiden, 2004.
 21. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1555-65.
 22. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones* 2009; 8:96-110. Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ.
 23. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13:485-96.
 24. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al, for the FREEDOM Trial. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
 25. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. 4th ed. London, Academic Press, 2000.
 26. Van Lierop AH, Hamdy NAT, Van Egmond ME, Bakker E, Dijkers FG, Papapoulos SE. Van Buchem disease: Clinical, biochemical, and densitometric features of patients and disease carriers. *J Bone Min Res* 2013; 28:848-54.
 27. Kanis JA, Svedbom A, Harvey N, McCloskey. The osteoporosis treatment gap. *J Bone Min Res* 2014; 29:1926-8.