



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

ISSN: 1889-836X

msosah@hotmail.com

Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
España

Neyro Bilbao, JL; Cano Sánchez, A; Palacios Gil-Antuñano, S
Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG
Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, vol. 3, núm. 2, abril-junio, 2011, pp. 105-112
Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral
Islas Canarias, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=360933652006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Neyro Bilbao JL¹, Cano Sánchez A², Palacios Gil-Antuñano S³

1 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario de Cruces - Universidad del País Vasco - Baracaldo (Bizkaia) - Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

2 Servicio de Obstetricia y Ginecología - Hospital Universitario Dr. Peset - Universidad de Valencia - Grupo de trabajo en Osteoporosis de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)

3 Instituto Palacios de Investigación y Salud de la Mujer - Madrid

Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK-RANKL-OPG

Correspondencia: José Luis Neyro Bilbao - Gran Vía, 81 (4º) - 48011 Bilbao
Correo electrónico: doctor@neyro.com

Fecha de recepción: 23/10/2010

Fecha de aceptación: 18/01/2011

Resumen

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas. El descubrimiento de la osteoprotegerina (OPG) y del ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) como efector final en la patogénesis de la osteoporosis, ha supuesto un importante avance en el conocimiento del remodelado óseo. Cuando el RANKL se une a su receptor natural (RANK) se inicia la diferenciación y activación de los osteoclastos. La OPG actúa como receptor señuelo que se une al RANKL impidiendo su acción osteorresortiva.

Palabras clave: *osteoporosis postmenopáusica, osteoprotegerina, RANKL.*

Bone metabolism regulation through RANK-RANKL-OPG system

Summary

Osteoporosis is a disorder in which loss of bone strength leads to fragility fractures. The discovery of osteoprotegerin (OPG) and the receptor activator of nuclear factor- $\kappa\beta$ ligand (RANKL) as final effector in osteoporosis pathogenesis have led to a better understanding of bone remodelling. When RANKL binds to its natural receptor (RANK), osteoclastic differentiation and activation is initiated. OPG is a decoy receptor that binds to RANKL and prevents its osteoclastogenic effect.

Key words: *postmenopausal osteoporosis, osteoprotegerine, RANKL.*

Introducción

De acuerdo a la definición propuesta en el 2001 por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EEUU, la osteoporosis (OP) es un trastorno esquelético caracterizado por una disminución de la resistencia ósea que predispone a un mayor riesgo de fracturas¹. En España se ha estimado que aproximadamente un 13% de la población femenina presenta OP en columna lumbar o en cuello del fémur, aumentando estas cifras hasta un 26% en mujeres mayores de 50 años². La prevalencia en mujeres es tres veces superior a la de los hombres³.

Los problemas clínicos más importantes de la OP son las fracturas y sus complicaciones. Las fracturas pueden evolucionar hacia una recuperación completa o, por el contrario, ser causa de dolor crónico, discapacidad o incluso de un incremento de la mortalidad⁴. Para las fracturas de cadera, esta mortalidad se ha estimado en un 10-20% en un año⁵. Además de este impacto para el individuo, las fracturas osteoporóticas repercuten de forma importante sobre la sociedad, ya que conllevan un elevado coste sanitario relacionado con el aumento de consultas médicas, ingresos hospitalarios o ingresos en residencias de la tercera edad⁵.

Dada la importancia y la trascendencia de esta enfermedad en el mundo moderno, el conocimiento de su patogénesis serviría para el desarrollo de la prevención y tratamiento, por lo que a lo largo de este artículo se revisará esa patogénesis, empezando por el proceso de remodelado óseo y cómo se imbrican en él procesos mecánicos y factores endocrinos y locales, hasta llegar al efector final más recientemente descrito: el sistema RANK/RANKL/OPG.

Teoría clásica del remodelado óseo

La fragilidad ósea puede ser resultado de un fallo en la formación del hueso, de un exceso de resorción o de una inadecuada formación de hueso en respuesta a un aumento de la resorción⁶. El remodelado óseo es el mecanismo fisiológico por el que el hueso adulto se renueva constantemente a partir de la activación de las unidades básicas multicelulares (UBMs), con el fin de reparar las microfisuras causadas por la fatiga y mantener intacta su estructura y funcionalidad⁷. Las UBMs constituyen morfológica y funcionalmente el tejido óseo. Contienen todos los elementos necesarios para su remodelado, y actúan de forma integrada y secuencial con la participación de los osteoclastos (derivados de células hematopoyéticas de la línea monocito-macrofágica) y los osteoblastos (de origen mesenquimal). El osteocito, por su parte, es la célula capaz de activar osteoclastos u osteoblastos en respuesta a estímulos antagonísticos en función de la carga local. Hay diversas teorías sobre cuál es el estímulo que activa al osteocito. Parece que la más aceptada sería la propuesta por Parfitt⁸, que propone que el estímulo se produce por el movimiento del fluido de las fibras que anclan el osteocito y las paredes óseas en los canalículos⁹.

Cada UBM, de las que pueden existir un millón funcionando en cualquier momento, empieza su

trabajo en un determinado tiempo y lugar dirigiéndose hacia la zona de hueso que requiere ser reemplazada⁷. Para ello, avanza a través de la superficie trabecular excavando y reemplazando el tejido. Los componentes celulares de la UBM, osteoclastos y osteoblastos, actúan de forma orquestada, completando cada ciclo de remodelado óseo¹⁰. El ciclo (Figura 1) comienza con la activación de la superficie del hueso en reposo, por mecanismos desconocidos, que atrae desde el torrente circulatorio a los pre-osteoclastos, precursores de los osteoclastos. La fase resorptiva se inicia con la formación de las llamadas lagunas de Howship o fosas de resorción y termina con la apoptosis de los osteoclastos. El proceso de destrucción es más rápido que el de regeneración, por lo que cualquier aumento en el ritmo de remodelado resultará en una pérdida de masa ósea. Así mismo, un exceso de resorción puede producir la pérdida de estructuras trabeculares, dejando al hueso sin patrón para una nueva formación de hueso⁶.

Como consecuencia del remodelado óseo se liberan diversos marcadores bioquímicos de remodelado óseo (MRO), que nos indican de forma indirecta en qué situación está el proceso de formación/resorción. Un aumento de los productos de resorción indicaría un recambio óseo acelerado, manifestando un balance negativo en el remodelado con un incremento de pérdida ósea. Gracias a estos marcadores indirectos, es posible diagnosticar clínicamente y de forma no invasiva la situación metabólica del hueso. De ellos, los más empleados son los telopéptidos C y N, que son porciones terminales de la triple hélice del colágeno tipo I: una de ellas termina con un carbono (C-telopéptido -CTx-) y las otras dos con un nitrógeno (N-telopéptido -NTx-). Debido a su bajo peso molecular se eliminan en la orina, que es donde podemos determinar sus niveles; a pesar de ello, en la actualidad la mayoría de los estudios clínicos hacen las determinaciones de los marcadores en sangre periférica.

Papel inicial del mecanostato óseo

El término mecanostato se refiere al modelo propuesto por Harold Frost¹¹ para explicar el mecanismo patogénico por el que se regula el crecimiento y la pérdida de hueso en función de estímulos mecánicos que deforman localmente el mismo (fuerza, presión, torsión). Según este modelo, el aumento de la fuerza muscular ejercida sobre el hueso (durante el crecimiento o en respuesta al incremento de la carga) o la disminución de la carga (por inactividad o inmovilización) afectarán a la masa, al tamaño y a la resistencia del mismo de forma positiva o negativa, respectivamente. Así, por estímulos mecánicos se pondría en marcha un sistema de retroalimentación que determinaría cuándo el hueso necesita más resistencia o cuándo no es necesario¹².

Por lo tanto, la teoría del mecanostato explicaría cómo la carga mecánica aplicada sobre el hueso actúa poniendo en marcha un proceso

complejo de remodelado óseo, en el que el osteocito juega un papel fundamental como el mecano-sensor que transforma la señal mecánica en química y ésta, a su vez, produce la respuesta de los osteoblastos/osteoclastos.

Sin embargo, los huesos son esencialmente biomecánicos. La remodelación ósea está regulada por factores locales y sistémicos; el proceso de adaptación del hueso a la carga no se explica únicamente por un efecto mecánico, sino que depende también de factores genético-familiares (la mayor parte de la masa ósea de un sujeto depende de su genética) y del estado normal de las células implicadas, de factores neurovasculares loco-regionales, del entorno endocrino-metabólico del organismo y del ambiente local del hueso⁷⁻¹³. Por lo tanto, el mecanismo del remodelado óseo está modulado tanto por factores mecánicos como no mecánicos (Tabla 1); entre éstos últimos, de los más importantes son los factores locales, autocrinos y paracrinos. También, de los factores endocrino-metabólicos.

Regulación hormonal del metabolismo óseo

De entre los factores no mecánicos involucrados en el metabolismo del hueso, las hormonas juegan un papel primordial. La regulación hormonal del metabolismo fosfo-cálcico se realiza mediante tres hormonas principales: la hormona paratiroidea (PTH), el 1-25 OH colesterciferol (metabolito activo de la vitamina D₃) (Figura 2) y, en menor medida, la calcitonina y otras cuatro hormonas más: hormona del crecimiento (GH), tiroxina, glucocorticoides y esteroides sexuales. Revisamos a continuación brevemente el papel de cada una.

1. La PTH (hormona paratiroidea), producida en las glándulas paratiroideas, es la hormona hipercalcemiente por excelencia. Realiza su acción a 3 niveles: directamente sobre el hueso, estimulando los osteoclastos y favoreciendo la resorción ósea, una acción ligada a la presencia de vitamina D; en el riñón, incrementando la reabsorción tubular distal de calcio; e indirectamente sobre el intestino, estimulando la síntesis de 1-25 OH colesterciferol que, a su vez, aumenta la absorción de calcio.

2. La calcitonina, producida en las células C del tiroides, actúa directamente sobre receptores de los osteoclastos. Su papel fisiológico es controvertido. Se ha demostrado que situaciones en las que se produce un aumento en su secreción (carcinoma medular del tiroides) o en las que hay ausencia de células C (tiroidectomía total) la calcemia se

Figura 1. Fases del remodelado óseo

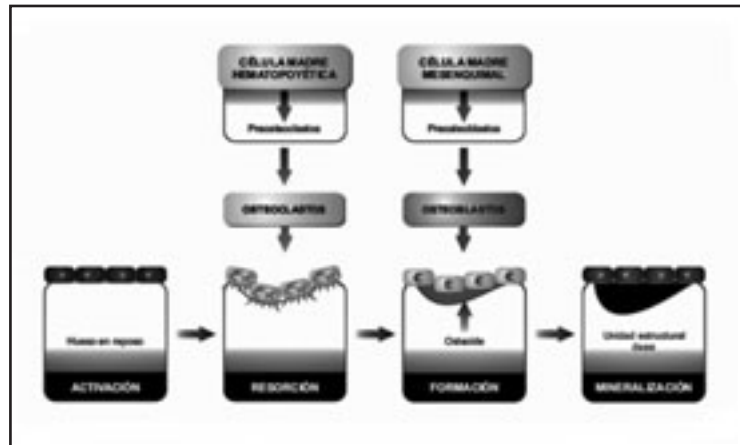
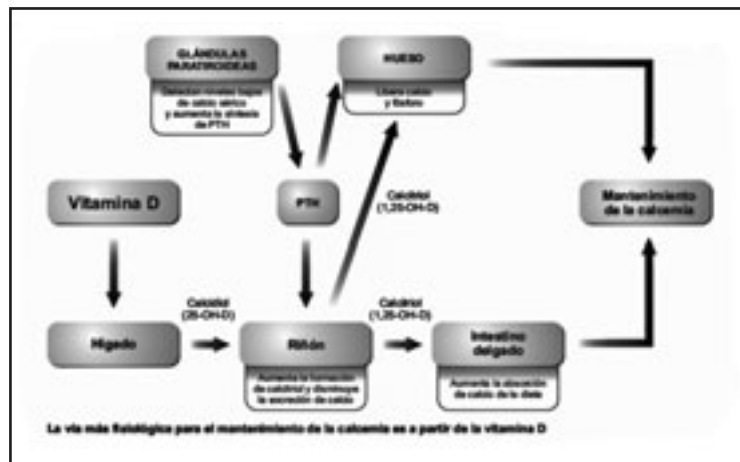


Figura 2. Regulación del metabolismo fosfo-cálcico por la PTH y la vitamina D



mantiene en niveles normales y no hay alteraciones óseas¹⁴. Sin embargo, a dosis farmacológicas, la calcitonina posee una actividad inhibitora de la resorción ósea al reducir el número y actividad de los osteoclastos, por lo que se puede considerar una hormona protectora del tejido óseo¹⁵.

3. La vitamina D₃ es aportada muy escasamente por la alimentación, o sintetizada por la piel gracias a la acción de la radiación ultravioleta solar. Se transforma en 25 (OH) colesterciferol (calcidiol) en el hígado y en 1-25 (OH) colesterciferol (calcitriol) en el riñón, forma biológicamente activa. La acción principal de la vitamina D se da en el intestino delgado, favoreciendo la absorción de calcio dietético. En el hueso actúa, en presencia de PTH, estimulando la diferenciación de los osteoclastos y, por tanto, la resorción ósea, posibilitando una mineralización adecuada. En el riñón aumenta la reabsorción tubular proximal de calcio. El déficit o la insuficiencia de vitamina D₃, como ocurre en mujeres postmenopáusicas, conllevan un riesgo aumentado de hiperparatiroidismo secundario con objeto de mantener la normocalcemia y una pérdida asociada de masa ósea.

Tabla 1. Factores mecánicos y no mecánicos relacionados con el proceso de remodelación ósea

Mecánicos	No mecánicos
• Fuerza de la gravedad	• Hormonas
• Peso del individuo	• Factores locales (autocrinos/paracrinos)
• Actividad física-sedentarismo	• Edad/sexo/genética
• Contractilidad muscular	• Dieta (calcio, vitaminas, minerales,...)
• Esfuerzo	• Ocupación laboral/ergonomía
• Ingravidez-reposo prolongado	• Algunas enfermedades (p. ej. artritis reumatoide)

4. Hoy se considera que la GH (hormona de crecimiento) se sintetiza además de en la hipófisis en otras células del organismo, entre ellas los osteoblastos. Por ello se considera que tiene un efecto endocrino y además paracrino¹⁶. La GH actúa directamente sobre receptores de los osteoblastos, estimulando su actividad, lo que produce un aumento en la síntesis de colágeno, osteocalcina y fosfatasa alcalina. También actúa de forma indirecta con el aumento de la síntesis de los factores de crecimiento análogos a la insulina I y II (IGF-I e IGF- II) por los osteoblastos, lo que favorece su proliferación y diferenciación.

5. Las hormonas tiroideas son esencialmente hipercalcemiantes. A nivel de hueso actúan estimulando a los osteoclastos que aceleran la velocidad del recambio óseo. Así, el hipertiroidismo condiciona riesgo de OP.

6. Los glucocorticoides de forma fisiológica actúan como moduladores del remodelado óseo. A dosis farmacológicas disminuyen la actividad de los osteoblastos e inducen una pérdida ósea condicionando una OP secundaria, acción mediada en parte por la PTH y el 1,25 OH colecalciferol.

7. Las hormonas sexuales juegan un papel importante sobre el hueso. Hasta hace unos años, se pensaba que el papel fundamental de los estrógenos en el mantenimiento de la masa ósea era la consecuencia de su interacción a todos los niveles a través del bucle de las interleucinas; globalmente, inhiben la resorción y estimulan la formación de hueso. Los estrógenos actúan sobre los osteoblastos, directamente, modulando su proliferación y diferenciación, y aumentando la secreción de citoquinas que, a su vez, actuarían de forma paracrina estimulando o inhibiendo la actividad de los osteoclastos. Por otra parte, también tienen acción directa sobre los osteoclastos modulando su actividad (Figura 3)¹⁷. Más recientemente se ha comprobado que los estrógenos pueden aumentar los niveles de osteoprotegerina (OPG), proteína inhibidora de la resorción producida por los osteoblastos, por lo que podrían jugar un papel impor-

tante en la regulación de la osteoclastogénesis¹⁵. Esta actividad explicaría la pérdida de hueso ligada al hipoestronismo tras la menopausia. Por su parte, los andrógenos tienen un efecto fundamentalmente anabólico, de forma que facilitan la acción osteoblástica e inhiben la resorción ósea al disminuir la secreción de citoquinas como la IL-6¹⁸.

Factores locales reguladores del remodelado óseo

Uno de los avances conceptuales más significativos en la década de los 80 fue reconocer el papel regulador de muchas citoquinas en la regulación fisiopatológica de la resorción ósea¹⁹. Actualmente se sabe que el hueso contiene células que pueden producir prostaglandinas, óxido nítrico, factores de crecimiento, así como citoquinas, cuyas interacciones son complejas²⁰. Dichas sustancias, sintetizadas por las células óseas o procedentes del microambiente medular, actúan de forma autocrina o paracrina modulando la remodelación ósea¹². En la Tabla 2 se esquematiza los principales factores locales y su acción principal sobre la formación o la resorción ósea.

Citoquinas y factores de crecimiento

Las citoquinas son polipéptidos sintetizados en células linfocíticas y monocíticas cuyo papel incluye diversas funciones celulares, como la respuesta inmunológica, la inflamación y la hematopoyesis. Los factores de crecimiento son polipéptidos de origen celular óseo o extraóseo que actúan esencialmente sobre el crecimiento, diferenciación y proliferación celular.

A nivel del hueso, estos polipéptidos actúan incrementando la proliferación y diferenciación de los pre-osteoclastos (acción resortiva), en unos casos (IL-1, GM-CSF, etc); ello condicionará de inmediato la formación de osteoclastos activos que favorecen la resorción ósea. En otros casos, los factores de crecimiento actúan estimulando la formación de hueso, ya que estimulan la diferenciación de los osteoblastos (por ejemplo, el TGB-β) o aumentan el número y función de dichas células (IGF I y II) y su consecuente acción reparadora.

Teoría de la convergencia: el sistema RANK-RANKL-OPG

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

Tan sólo desde finales de los 90 se conocen los efectores finales de todo este proceso: el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL), su receptor natural (RANK) y la osteoprotegerina (OPG), todos ellos pertenecientes a la familia de los factores de necrosis tumoral (TNF). El RANKL es una proteína expresada por los osteoblastos y sus precursores bajo el control de hormonas, citoquinas y factores de crecimiento pro-resortivos. La unión del RANKL a su receptor natural en la superficie celular de osteoclastos y sus precursores, el RANK, estimula la fusión de los pre-osteoclastos, promueve la adherencia de los osteoclastos al hueso, activa su función y aumenta su supervivencia al evitar la apoptosis^{21,22}. La OPG es, a su vez, una proteína sintetizada por los osteoblastos y las células estromales, que actúa como un receptor señuelo impidiendo la unión de RANKL con su receptor natural RANK. De este modo, la OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis^{22,23} (Figura 4).

Teniendo en cuenta los efectos antagónicos de las proteínas RANKL y OPG, es fácil entender que la remodelación ósea dependa en última instancia del equilibrio entre ambas, que, a su vez, está influido por los múltiples factores que hemos revisado hasta ahora. Así, la “teoría de la convergencia” considera que el sistema RANK/RANKL/OPG es el efector final de la mayoría de los factores reguladores del remodelado óseo (Figura 5)¹⁹.

Los osteoclastos, como se ha dicho antes, derivan de precursores mononucleares de la línea monocito-macrofágica. Para su diferenciación en osteoclastos maduros es precisa la expresión del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSF-M) por los osteoblastos del estroma, en una acción sinérgica. Además, para com-

Tabla 2. Principales factores locales reguladores del remodelado óseo (adaptado de ^{16,20})

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

Figura 3. Acciones moleculares y celulares de los estrógenos en la regulación del remodelado óseo (adaptado de Riggs¹⁸)

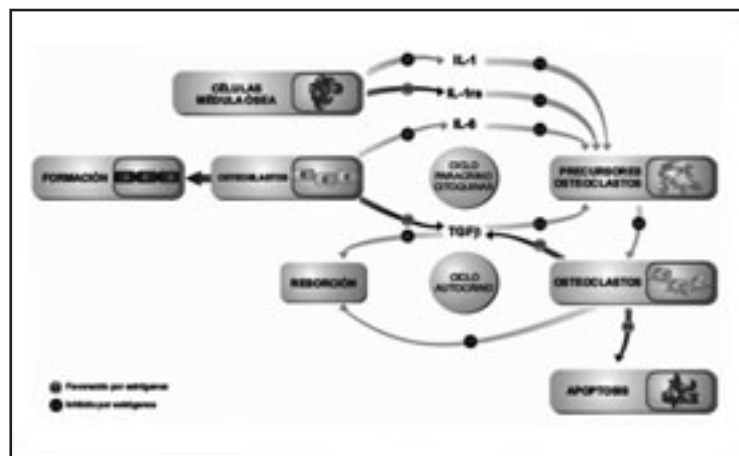


Figura 4. Regulación de la osteoclastogénesis por el sistema RANKL/RANK: el ligando del RANK se une a su receptor RANK provocando la maduración de los osteoclastos pre fusionados hacia osteoclastos multinucleados y, finalmente, hacia osteoclastos activados

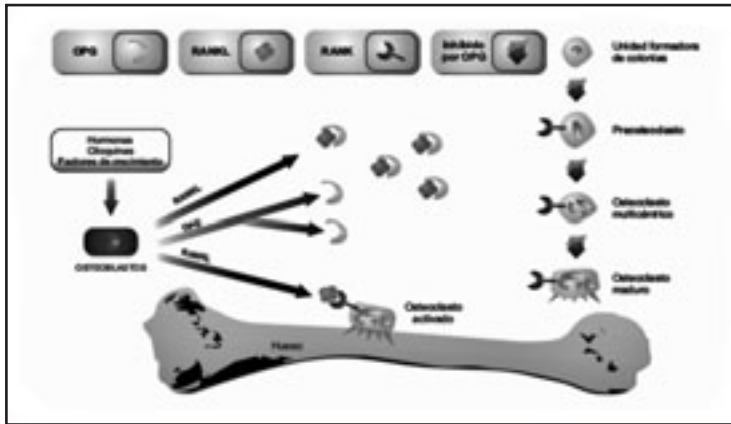
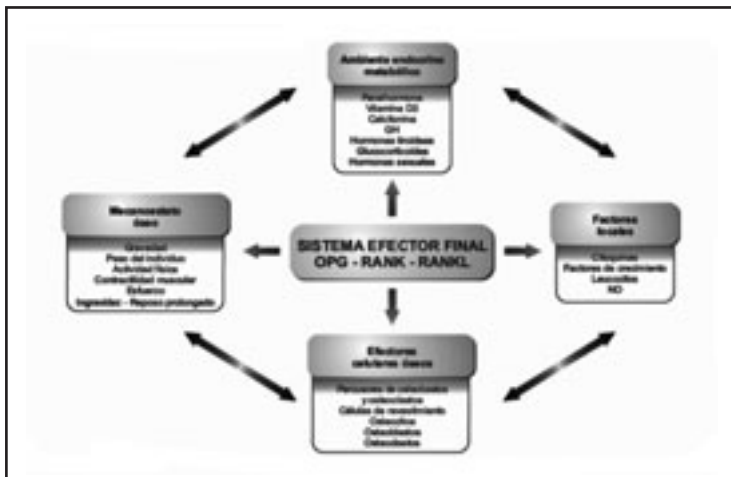


Figura 5. Teoría de la convergencia: confluencia de los factores moduladores del remodelado óseo en el sistema efector final (adaptado de Fiter¹⁹)



pletar el proceso de diferenciación se requiere la expresión del RANKL por los osteoblastos y del RANK por los precursores de los osteoclastos. Los osteocitos regularían el reclutamiento y la función de los osteoclastos induciendo la expresión del RANKL por las células osteoblásticas. Los osteoclastos, a su vez, son capaces de regular positiva o negativamente las funciones de los osteoblastos²³.

Por su parte, las hormonas, las citoquinas y los factores de crecimiento actuarían sobre los receptores en los osteoblastos y otras células para inducir la producción del RANKL. Algunos de estos factores también suprimen la producción de la OPG por los osteoblastos, aumentando el ratio RANKL/OPG. En esta situación, el RANKL libre actúa sobre los precursores de los osteoclastos (CFU-M), aumentando su fusión y maduración, y también sobre los osteoclastos maduros, aumentando su actividad y protegiéndoles de la apoptosis.

Además de PTH, otros agentes pro-resortivos que regulan la expresión de RANKL u OPG incluyen las interleuquinas IL-1, IL-7 e IL-17; TNF α , glucocorticoides y vitamina D. Por otro lado, muchas moléculas que inhiben la resorción ósea, como los estrógenos, el IFN γ , el TGF β y las interleuquinas IL-4 e IL-13, también han demostrado regular el balance RANKL/OPG (Tabla 3).

El principal papel fisiológico del sistema RANK/RANKL/OPG es la regulación del remodelado óseo, interviniendo en un amplio rango de enfermedades óseas en las que se produce un desequilibrio entre formación y resorción²⁴. Además, se ha comprobado en modelos animales otras funciones fuera del esqueleto relacionadas con calcificaciones vasculares, el sistema inmune y el desarrollo de la glándula mamaria²⁵. Se han identificado mutaciones de los genes del RANKL y la OPG (y de sus transductores intracelulares) en enfermedades caracterizadas por alteraciones locales del remodelado óseo, como la enfermedad de Paget²⁶. En modelos animales de artritis reumatoide se ha observado una temprana activación del RANKL y una supresión de la OPG en las articulaciones inflamadas²⁷. También se ha visto cómo las células cancerosas en metástasis óseas son capaces de aumentar el ratio RANKL/OPG, lo que estimula la resorción ósea y permite a las células cancerosas disponer de espacio para crecer dentro del hueso. Lo mismo que ocurre en el mieloma múltiple, cuyas células son incluso

más destructivas para el hueso²⁵. La participación del sistema RANK/RANKL/OPG en todos estos procesos podría tener distintas implicaciones clínicas²⁵:

- En el cáncer de próstata, la OPG podría ser un nuevo indicador para el diagnóstico y progresión precoz de la enfermedad. Además, dado que los pacientes con cáncer de próstata que responden a la terapia antiandrogénica presentan niveles de OPG significativamente más bajos, la OPG podría convertirse en un marcador útil en el tratamiento de estos pacientes. Por otra parte, Denosumab (AMG 162) (DMAB), un anticuerpo monoclonal anti-RANKL, ha demostrado aumentar la densidad mineral ósea y reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes con cáncer de próstata que reciben terapia antiandrogénica²⁸.

- Distintos estudios han encontrado que los pacientes con mieloma múltiple presentan concentraciones más bajas de OPG que los controles.

Denosumab ha mostrado efectos antirresortivos persistentes en pacientes con mieloma múltiple y con metástasis óseas de un cáncer de mama²⁹.

- También es posible la participación de la OPG en la patogénesis de la pérdida ósea asociada a la enfermedad renal crónica, y la que se produce tras un trasplante de órgano sólido. No obstante, hasta donde sabemos, las posibilidades terapéuticas de esta participación sistema RANK/RANKL/OPG no han sido todavía exploradas.

- Como se ha comentado anteriormente, el sistema RANK/RANKL/OPG juega también un papel importante en la artritis reumatoide. Diversos ensayos clínicos aleatorizados con Denosumab han mostrado la utilidad terapéutica de este anticuerpo anti-RANKL en pacientes con artritis reumatoide que no se limita a la reducción de la pérdida ósea, sino también una protección frente a la erosión ósea y el daño estructural^{30,31,32}.

- Finalmente, el aspecto más investigado ha sido el ya comentado papel del sistema RANK/RANKL/OPG en la osteoporosis postmenopáusica. En este sentido, desde un punto de vista terapéutico, hay que señalar que Denosumab ha sido autorizado tanto por las autoridades sanitaria americanas como europeas para esta indicación. Los datos clínicos que avalan la utilidad de Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica se revisan en otro artículo.

Comentarios finales

El metabolismo óseo comporta toda una serie de fenómenos mucho más complejos que la simple interacción entre una célula destructora de hueso y una formadora de nuevo material de recambio, como se pensaba hace unas décadas. Así, el remodelado óseo depende de múltiples instancias, no solo celulares, sino endocrinológicas de diversa índole (estrógenos, vitamina D, PTH, calcitonina, incluso corticoides...), así como auto y paracrinas con varios factores de crecimiento, interleuquinas y leucotrienos, entre otros, que conjuntamente con un auténtico mecanostato óseo, confluyen todos en un sistema efector final común regulador del equilibrio entre formación y resorción, que es el sistema RANK-RANKL-OPG.

Conflicto de intereses: Los autores de este trabajo declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación: AMGEN ha colaborado en la financiación de esta publicación. Las conclusiones, interpretaciones y opiniones expresadas en ella corresponden exclusivamente a sus autores, no asumiendo AMGEN responsabilidad alguna sobre las mismas.

Agradecimientos

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

Tabla 3. Reguladores de la expresión de OPG, RANKL y RANK (adaptado de Hofbauer²³)

	OPG	RANKL	RANK
Calcitriol	↑↓	↑	↑
Estrógenos	↑	↓ / —	
Testosterona	↑↓	—	
Glucocorticoides	↓	↑	
PTH	↓	↑	
IL1		↑	↑
IL4			↓ / —
IL7		↑	
IL-13	↑	↑	—
IL-17	↓	↑	—
TNF α		↑	
Interferón γ	↑	↑	↑
PGE ₂	↓	↑	
TGF β	↑	↑↓	—
BMP ₂	↑		—

↑ aumenta la expresión; ↓ disminuye la expresión; — no se han observado cambios

Glosario	
BMPs	Proteínas morfogénicas óseas
CFU-M	Unidad formadora de colonias de macrófagos
CSF-M	Factor estimulante de colonias de macrófagos
CTx	Telopéptido C terminal de colágeno tipo I
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos
IFN-	Interferón
IGF	Factores de crecimiento análogos a la insulina
IL	Interleuquina
MRO	Marcadores del remodelado óseo
NO	Óxido nítrico
NTx	Telopéptido N terminal de colágeno tipo I
OP	Osteoporosis
OPG	Osteoproteequerina
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PGE	Prostaglandina E
PTH	Hormona paratiroidea
RANK	Receptor activador del factor nuclear
RANKL	Ligando del receptor activador del factor nuclear
TGF-	Factor de crecimiento transformador
TNF	Factor de necrosis tumoral
UBM	Unidad básica multicelular

Bibliografía

1. NIH Consensus Development Panel. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
2. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc)* 2001;116:86-8.
3. National Osteoporosis Foundation. America's Bone Health. The State of Osteoporosis and Low Bone Mass. [Citado el 3 de septiembre de 2009]. Disponible en: www.nof.org/advocacy/prevalence.
4. National Osteoporosis Foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, 2008.
5. US Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Rockville, MD. US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004. [Citado el 3 de septiembre de 2009]. Disponible en: www.hhs.gov/surgeongeneral/library/bonehealth/.
6. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *Clin Invest* 2005;115:3318-25.
7. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-37.
8. Parfitt AM. Osteocytes. The link between strain, structure and strength. En: ASBMR. 26th Annual Meeting Webcast. Plenary Symposium II. New insights into bone strength. Harold M. Frost memorial session. Citado el 06.09. 2009. Disponible en: <http://app2.capitalreach.com/esp1204/servlet/tc?cn=asbmr&c=10169&s=20282&e=3345&&>. 2004.
9. Cano J, Campo J, Sánchez J, Bascones A. Mecanobiología de los huesos maxilares. II. Remodelación ósea. *Av Odontoestomatol* 2008;177-86.
10. Woitge HW, Seibel MJ. Risk assessment for osteoporosis. II. Biochemical markers of bone turnover: bone resorption indices. *Clin Lab Med* 2000;20:503-25.
11. Frost HM. The mechanostat. A proposed pathogenetic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987;2:73-85.
12. Schoenau E. El sistema muscular es el impulsor del desarrollo esquelético. *Ann Nestlé [Esp]* 2006;64:55-62.
13. Cointy GR, Capozza RF, Negri AL, Roldán EJ, Ferretti JL. Biomechanical background for a noninvasive assessment of bone strength and muscle-bone interactions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2004;4:1-11.
14. Pérez Cano R, Galán Galán F. Fármacos antiosteoporosis óseos. En: Tratado de Reumatología. Ed Arán ISBN: 84-86725-35-6. Tomo II. 1998;2411-23.
15. Fernández-Tresguerres I, Alobera Gracia MA, Canto Pingarrón M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med oral patol oral cir bucal (Internet) [revista en Internet]*. 2006 Abr;11(2):151-7 Citado 12.09.2009. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462006000200012&lng=es.
16. Harvey S, Hull KL. Growth hormone. A paracrine growth factor? *Endocrine* 1998;7:267-79.
17. Riggs BL, Spelsberg TC. Mechanisms of estrogen action on bone cells. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD (eds). *Osteoporosis*. New York Elsevier, 1996. p.241-50.
18. Fiter J, Nolla JM. Fisiopatología: remodelado óseo en el anciano. En: *Osteoporosis. Guía de buena práctica clínica en Geriatría*. Osteoporosis. 2004. Sociedad Española de Geriatría y gerontología. Ed. Mesa MP, Guañabens N. 21-34. Citado el 08.09.2009. Disponible en: <http://www.scribd.com/doc/6696048/Gui-a-Osteoporosis>.
19. Kanczler JM, Sahinoglu CR, Stevens CR, Blake DR. The complex influences of reactive oxygen species. In: Hukkanen M, Polak J, Hughes S. *Nitric oxide in bone and joint disease*. Cambridge University Press 1998.
20. Mundy GR, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S, et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone* 1995;17(Suppl.2):71S-5S.
21. Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:618-25.
22. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev* 2008;29:155-92.
23. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-46.
24. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. The role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4514-21.
25. Geusens P. Emerging treatments for postmenopausal osteoporosis - focus on denosumab. *Clin Interv Aging* 2009;4:241-50.
26. Daroszewska A, Ralston SH. Mechanisms of disease: genetics of Paget's disease of bone and related disorders. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:270-7.
27. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-5.
28. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.
29. Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, et al. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221-8.
30. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al. Denosumab Rheumatoid Arthritis Study Group. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1299-309.
31. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, Harper-Barek C, Wang H, Newmark R. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:537-44.
32. Deodhar A, Dore RK, Mandel D, Schechtman J, Shergy W, Trapp R, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:569-74.