



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Eficacia y seguridad del Romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Febrero 2022

Autora: Judit García Bautista
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Definición, clasificación y factores de riesgo.....	5
1.2 Remodelado óseo: reabsorción y resorción ósea.....	6
1.3 Marcadores bioquímicos en osteoporosis.....	8
1.4 Tratamiento farmacológico	9
1.5 Esclerostina y Romosozumab	10
2. OBJETIVO	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1 Diseño.....	13
3.2 Estrategia de búsqueda	13
3.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	13
3.4. Extracción de datos	14
4. RESULTADOS	15
4.1. Resultados sobre eficacia.....	15
4.2 Efectos adversos y seguridad.....	32
5. DISCUSIÓN	36
6. BIBLIOGRAFÍA	38

RESUMEN

La osteoporosis es una enfermedad ósea sistémica con elevada repercusión, tanto a nivel sanitario como socioeconómico por el incremento exacerbado en cuanto a la morbimortalidad en las pacientes que la padecen, siendo en su mayoría mujeres postmenopáusicas. Esta patología, caracterizada por el deterioro de la integridad ósea y la consecuente disminución de su densidad, es la responsable de la mayor parte de fracturas de fragilidad diagnosticadas. Las terapias antiosteoporóticas convencionales han demostrado ser efectivas en el tratamiento y profilaxis de esta enfermedad, sin embargo, están asociadas a un gran número de efectos adversos. Es por ello que, actualmente, se han desarrollado nuevos fármacos con mecanismos de acción más específicos, como es el anticuerpo monoclonal Romosozumab. Este fármaco actúa uniéndose e inhibiendo la esclerostina, una proteína osteocítica que interviene en el metabolismo óseo como regulador negativo de vía Wnt. Así pues, el Romosozumab, al bloquear esta proteína, promueve la formación y disminuye la resorción ósea, siendo de primera línea en el tratamiento de esta patología para mujeres postmenopáusicas con riesgo inminente o alto de fracturas. En la presente revisión se analizarán los datos sobre eficacia y seguridad del Romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis en este tipo de pacientes, utilizando para ello ensayos clínicos con determinados criterios de inclusión y exclusión. Tras evaluar los resultados, se ha confirmado la eficacia del fármaco tanto en el aumento de la densidad ósea (BMD), como en la disminución de la incidencia de fracturas vertebrales, clínicas y no vertebrales, presentando leves efectos adversos (en su mayoría reacciones de hipersensibilidad en el lugar de inyección) comparado con los fármacos utilizados tradicionalmente.

Palabras clave: Osteoporosis postmenopáusica · Romosozumab

ABSTRACT

Osteoporosis is a systemic disease with a high impact, both at a health and socioeconomic level, due to the exacerbated increase in morbidity and mortality in patients who suffer from it, most of whom are postmenopausal women. This pathology, characterized by the deterioration of the bone structure and the consequent decrease in its density, is responsible for most of the diagnosed fragility fractures. Conventional antiosteoporotic therapies have proven to be effective in the treatment and prophylaxis of this disease, however, they are associated with a large number of adverse effects. That is why new drugs with more specific mechanisms of action have now been developed, such as the monoclonal antibody romosozumab. This drug acts by binding to and inhibiting sclerostin, an osteocytic protein that is involved in bone metabolism as a negative regulator of the Wnt pathway. Thus, romosozumab, by blocking this protein, promotes bone formation and also decreases its resorption, being first line in the treatment of this pathology for postmenopausal women with imminent or high risk of fractures. In this review, data on the efficacy and safety of Romosozumab in the treatment of osteoporosis in this type of patient will be analyzed, using a compilation of clinical trials with certain inclusion and exclusion criteria. After evaluating the results, the efficacy of the drug has been confirmed both in increasing bone density (BMD), and in reducing the incidence of vertebral, clinical and non-vertebral fractures, presenting mild adverse effects (the mostly injection-site reactions) compared with traditionally used drugs.

Keywords: Postmenopausal osteoporosis · Romosozumab

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición, clasificación y factores de riesgo

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por la disminución de masa ósea debido a la alteración en la microestructura interna de los huesos¹, predisponiendo como resultado a la prevalencia de fracturas por fragilidad. El Instituto Nacional de Salud de EEUU (NIH, de sus siglas en inglés *National Institute of Health*) define la osteoporosis como un trastorno esquelético caracterizado por una resistencia ósea comprometida con predisposición a un mayor riesgo de fractura.

Las fracturas osteoporóticas disminuyen la calidad de vida², y se asocian con una elevada carga socioeconómica debido al incremento de morbilidad, mortalidad y discapacidad asociado. Aproximadamente 200 millones de personas padecen esta enfermedad, incidencia que aumenta con la edad. Entorno a un 70% del cómputo global de personas mayores de 80 años se ve afectado por la osteoporosis, de las cuales el 50% son mujeres caucásicas. En el caso de los hombres, el riesgo de fracturas osteoporóticas es de un 20%, siendo menor en comparación con el sexo femenino. Sin embargo, la mortalidad tras la fractura es el doble que en las mujeres.

Se diferencian distintos tipos de osteoporosis, la primaria, causada por un déficit estrogénico³, está relacionada con la edad y es la más frecuente. La osteoporosis secundaria, está producida por enfermedades o ciertos tratamientos farmacológicos de larga duración, entre los que destacan los glucocorticoides y antiepilépticos. Otros fármacos como los agentes quimioterapéuticos, los inhibidores de la bomba de protones y las tiazolidinedionas están menos estudiados pero algunos ensayos sugieren su contribución al desarrollo de la enfermedad.

Por lo que respecta a las enfermedades desencadenantes¹⁸, las más influyentes son el hiperparatiroidismo, la anorexia, la desnutrición, el hipertiroidismo, la insuficiencia renal crónica (IRC), el Síndrome de Cushing y enfermedades que conlleven largos periodos de inmovilización.

La amenorrea¹⁸ de más de un año de duración por causas diversas, como terapias hormonales con antiestrógenos, bajo peso o un exceso de ejercicio físico pueden desencadenar una rápida pérdida de masa ósea y con ello

favorecer la aparición de esta enfermedad. Otros factores de riesgo ^{3,18} a tener en cuenta son: el tabaco, el sedentarismo y antecedentes familiares o históricos de fracturas después de los cuarenta.

Como se ha nombrado anteriormente, la menopausia, período caracterizado por la ausencia de menstruación durante doce meses o más, es uno de los factores de riesgo de mayor importancia debido a la modificación de la secreción hormonal (estrógenos, andrógenos y progesterona). Este cambio en la función vegetativa conlleva bajos niveles de estrógenos (hipogonadismo) y con ello la pérdida de masa ósea acelerada, entre otros rasgos característicos.

1.2 Remodelado óseo: reabsorción y resorción ósea

Los huesos están en continua remodelación a lo largo de la vida. En este proceso, los osteoblastos sintetizan la matriz ósea y al mismo tiempo los osteoclastos degradan el tejido óseo. En condiciones fisiológicas normales, se observa un balance equilibrado entre el proceso de formación y resorción ósea. Este balance depende de la actividad, diferenciación y apoptosis de las células implicadas en el mismo.

El remodelado óseo está dirigido principalmente por los osteoclastos y la fase de activación. Esta fase se caracteriza por la conversión de la superficie ósea en estado quiescente a estado activo. Seguida de ésta, se distingue la fase de resorción, que conlleva la maduración de los osteoclastos (osteoclastos activos). En la fase inversa, los osteoclastos maduros completan el proceso de resorción y generan señales que directa o indirectamente inician la formación de hueso (fase de formación). Durante esta fase, células madre mesenquimales se diferencian en osteoblastos funcionales para formar matriz ósea y la superficie ósea vuelve a su estado quiescente. La duración de las distintas fases es variable, la fase de resorción es relativamente corta (2-4 semanas) comparada con la fase de formación (4-6 meses), así como la vida lapsa de los osteoclastos es mucho más corta que la de los osteoblastos. Es por esto por lo que, un incremento en el remodelado óseo implica necesariamente un balance negativo en la masa ósea.

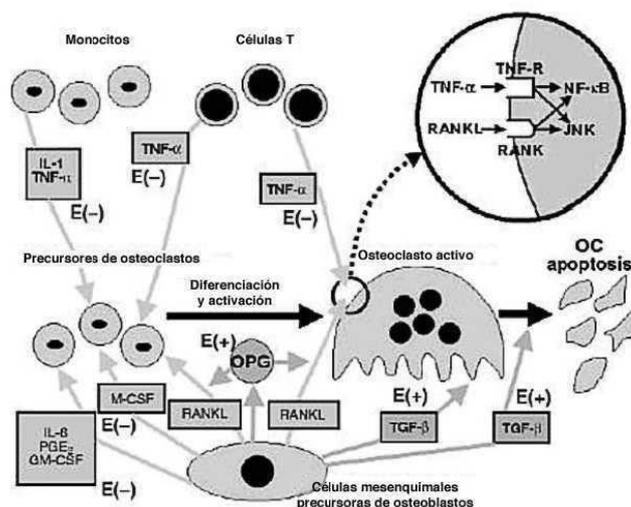


Figura 1. Esquema del remodelado óseo y principales marcadores involucrados

Por otro lado, existen diversos factores y vías de señalización que modulan la homeostasis del hueso. La actividad de estas células está controlada, entre otros factores, por el factor de crecimiento insulínico (IGF), el factor de crecimiento tumoral β (TGF- β), el factor de crecimiento de plaquetas (PDGF), proteínas morfogénicas óseas (BMPs), hormonas (paratohormona (PTH), hormona tiroidea, insulina, prolactina y factor de crecimiento) y vitaminas (vitamina D). Las BMPs y el TGF- β interactúan con otras moléculas de señalización como el factor de crecimiento básico del fibroblasto (BFGF), la vía de señalización Hedgehog (Hh) y el IGF-1, regulando la diferenciación y actividad de los osteoclastos. Por otro lado, la proteína Runx2, también denominada CBFA1, y la OSX (Osterix), son los principales factores de transcripción involucrados en la diferenciación de los osteoblastos.

La osteoclastogénesis está regulada por dos vías principales: la RANK/RANKL (receptor activador del factor nuclear κ B y su ligando) y la vía M-CSF/c-FMS (factor estimulador de colonias de macrófagos y su receptor). La PTH y el calcitriol estimulan la síntesis de RANKL en los osteoblastos y consecuentemente promueven la osteoclastogénesis a través de la activación de RANK. La activación de RANK está contrarrestada por la osteoprotegerina (OPG), la cual es un antagonista del receptor RANKL⁴.

En cuanto al sistema M-CSF/c-FMS, su unión conduce a la activación de la vía MAPK (vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos) que a su vez

induce la formación de RANKL y activa la AKT/mTOR, vía implicada en la supervivencia de los osteoclastos.

Los estrógenos juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la densidad de la masa ósea (BMD, *bone mineral density*). Es por eso por lo que, su disminución, asociada a la menopausia, lleva consigo un descenso en la BMD aumentando así el riesgo de padecer fracturas. El efecto protector de los estrógenos se debe a varios mecanismos. Por un lado, los estrógenos bloquean la resorción ósea inhibiendo la síntesis de las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) por parte de los osteoblastos e inhibiendo el factor nuclear kappa B (NF-kB). A su vez, activan la transcripción del gen codificador del ligando Fas (FasL) en los osteoblastos. El ligando soluble FasL liberado se une a los receptores transmembrana FasR de los osteoclastos induciendo la apoptosis de estos. Además, también disminuye la ratio RANKL/OPG previniendo la resorción ósea.

1.3 Marcadores bioquímicos en osteoporosis

La medición de los niveles de marcadores bioquímicos⁵ del metabolismo del tejido óseo (BTM) permite observar qué tipo de proceso, formación o resorción, se está llevando a cabo. Consecuentemente, se pueden establecer diagnósticos tempranos de cualquier alteración en el metabolismo óseo. No obstante, se debe tener en cuenta que los niveles de BMT están en cambio constante dependiendo del estado hormonal, la edad, la época del año o incluso la hora del día.

Los principales marcadores bioquímicos indicativos de formación (6) ósea son: la fracción ósea de fosfatasa alcalina (BAP), la osteocalcina (OC), el péptido aminoterminal de procolágeno tipo 1 (P1NP), el propéptido carboxi-terminal de procolágeno 1 (P1CP), RANKL y la osteoprotegerina⁵.

En cuanto a los marcadores indicativos de resorción ósea estaría: la hidroxiprolina (HYP), la piridolna (PYD), la deoxipiridinolina (DPD), el telopéptido N-terminal de la cadena alfa del colágeno tipo 1 (Ntx), el telopéptido C-terminal de la cadena alfa del colágeno tipo 1 (Ctx), el carboxi-terminal telopéptido del colágeno tipo 1 (ICTP), el péptido helicoidal del colágeno alfa tipo 1 (HELP), la

isoforma 5b de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP5b), la catepsina K, la esclerostina (Scl) y la proteína DKK1.

Algunos estudios muestran una correlación positiva entre el estradiol y el marcador principal de formación ósea OC. A su vez, los estrógenos podrían ejercer un efecto indirecto en el tejido óseo a partir de la disminución en la secreción local de citoquinas pro-resortivas, IL-6 y TNF- α .

1.4 Tratamiento farmacológico

Tradicionalmente el tratamiento antiosteoporótico consistía en la administración de suplementos de calcio y vitamina D. Actualmente, los fármacos se clasifican en dos grandes grupos: los antirresortivos y los agentes anabólicos, según el efecto producido en el remodelado óseo.

Los antirresortivos inhiben la resorción ósea, reduciendo con ello el remodelado óseo, mientras que los agentes anabólicos incrementan la formación de hueso. Entre los antirresortivos comúnmente utilizados distinguimos los bifosfonatos orales, cuyo efecto antiosteoclástico se lleva a cabo inhibiendo la diferenciación de células precursoras (*stem cells* hematopoyéticas) y favoreciendo la apoptosis de los osteoclastos maduros. También favorecen el reclutamiento de osteoblastos y estimulan la producción del compuesto antirresortivo osteoprotegerina. Los más utilizados para el tratamiento de la osteoporosis son el alendronato⁷, el ibandronato, el risedronato y el ácido zoledrónico.

No obstante, algunos de los efectos secundarios del uso de bifosfonatos, como las náuseas, la acidez gástrica, la dificultad para tragar o la irritación del esófago, el dolor muscular y articular y algunos menos frecuentes como la osteonecrosis mandibular, han promovido la aparición de otras alternativas farmacológicas.

Entre ellas se encuentran los agentes anabólicos como la hormona paratiroidea humana 1-34 (PTH), la Teriparatida (fragmento activo de la hormona paratiroidea 1-34 producido de forma sintética o como fragmento recombinante), o la abaloparatida (péptido de 34 aminoácidos con un 76% de homología con la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) (1-34). Aunque la administración intermitente de Teriparatida incrementa la densidad ósea e inhibe

tanto la aparición de fracturas vertebrales como no vertebrales su uso no está aprobado por más de dos años consecutivos.

Por otro lado, estrógenos como el estradiol, empleados en la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), y la calcitonina también han demostrado eficacia, pero se asocian a determinados efectos adversos, como, en el caso de la THS, opresión en el pecho, sangrado vaginal o, en los casos más graves, cáncer de endometrio.

Más recientemente, han surgido anticuerpos monoclonales, como el denosumab y el romosozumab. El denosumab, inhibe la diferenciación de los osteoclastos uniéndose al RANKL (ligando de receptor activador para el factor NF-Kb) mientras que el romosozumab inhibe a la esclerostina.

En este TFG nos vamos a centrar en el anticuerpo monoclonal romosozumab.

1.5 Esclerostina y Romosozumab

La esclerostina⁸ es una proteína codificada por el gen SOST, mapeada en el cromosoma 17q12-q21. Inicialmente se creía que su función consistía únicamente en antagonizar las proteínas morfogénicas del hueso inhibiendo así su formación. No obstante, estudios recientes sugieren que el receptor lipoproteico de proteínas (LRP, *Lipoprotein receptor-related proteins*) es otra diana de la esclerostina. La unión al LRP inhibe la cascada de señalización Wnt a partir de su interacción con LRP5/6 y el receptor de Wnt, Frizzled (FZD) bloqueando de esta forma la formación de hueso por parte de los osteoblastos. La pérdida de funcionalidad por mutaciones del LRP5 ha dado lugar al síndrome Pseudoglioma osteoporótico caracterizado por fenotipos de elevada masa ósea. Del mismo modo, se ha observado una relación entre mutaciones con hiperfuncionalidad del receptor LRP5 y este mismo fenotipo. Estos resultados revelan el papel crítico que la cascada de señalización Wnt-LRP5/6 presenta en la regulación de la formación de hueso.

La expresión del gen SOST, resulta suprimida por la PTH, concretamente por medio del receptor PTH tipo 1. Es por esto que, los pacientes con hiperparatiroidismo primario (caracterizados por poseer un exceso de PTH) presentan niveles séricos de esclerostina inferiores.

Diversos ensayos inmunohistológicos sugieren que la expresión de esta proteína predomina mayoritariamente en los osteocitos. Sin embargo, también se ha detectado en varios tejidos y células. Además, los niveles de la esclerostina tienden a aumentar con la edad y diversas variables como el estradiol, la hormona foliculoestimulante (FSH), la función hepática y renal interfieren en su concentración total. Por ejemplo, pacientes con enfermedades renales crónicas presentan valores superiores de esclerostina.

Así pues, la esclerostina actúa como un regulador negativo de la formación de hueso, inhibiendo la cascada de señalización Wnt y por lo tanto es considerado una diana terapéutica para el manejo de la osteoporosis.

En los últimos años se han realizado diferentes estudios que han demostrado cómo el uso de anticuerpos anti-esclerostina (Sci-Ab) promueve la formación de hueso, tanto cortical como trabecular, confirmando la función anabólica de estos Sci-Ab, entre los que destaca el romosozumab.

El romosozumab⁹, originalmente nombrado como AMG785, es un anticuerpo monoclonal humanizado (Ig G2) que se une y bloquea la acción de la esclerostina aumentando la densidad ósea y la formación de hueso y disminuyendo la resorción por parte de los osteoclastos (figura 2). Es por ello que, debido a su efecto dual y su eficacia antifracturas, las nuevas guías terapéuticas recomiendan romosozumab como tratamiento de primera línea para mujeres postmenopáusicas con riesgo inminente o alto de fracturas.

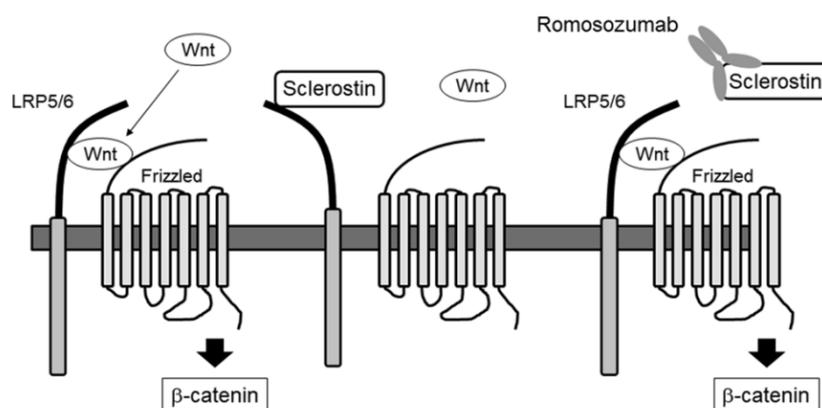


Figura 2. Mecanismo de acción del Romosozumab

2. OBJETIVO

El objetivo general de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre la eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal Romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Diseño

Para la realización de este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando la base de datos MeSH.

3.2 Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se realizó una búsqueda generalizada respecto a la osteoporosis postmenopáusica, etiología y patogenia. Los primeros artículos obtenidos en esta primera búsqueda ofrecían una visión general de los tipos de osteoporosis, así como los factores desencadenantes. La ecuación de búsqueda empleada: *("Osteoporosis, Postmenopausal"[Mesh]) AND "Osteoporosis, Postmenopausal/etiology"[Mesh]AND("Osteoporosis,Postmenopausal/pathology"[Mesh])*). Se utilizaron los filtros: *Human, female*. No se especificó el tipo de estudio ya que el objetivo era tener una primera visión global, de modo que se consultaron revisiones y ensayos.

Para clarificar el mecanismo de acción de la diana terapéutica objeto de esta revisión, se realizó la búsqueda: *("sclerostin"[All Fields])*

A continuación, se llevó a cabo una búsqueda más específica a cerca del anticuerpo monoclonal de estudio, el Romosozumab. Para ello se empleó la siguiente ecuación de búsqueda: *("romosozumab"[All Fields]) AND ("osteoporosis, postmenopausal"[MeSH Terms])* Utilizando los filtros: *clinical trials, human, female, last 10 years*.

También se utilizaron para esta revisión referencias de alguno de los ensayos que resultaron interesantes por ser estudios más completos, como por ejemplo el estudio FRAME (*Fracture study in postmenopausal women with osteoporosis*).

3.3 Criterios de inclusión y exclusión

Respecto a los artículos incluidos para realizar la revisión, se buscó aquellos que compararan la eficacia del Romosozumab frente a otro tipo de fármaco empleado tradicionalmente como tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Además, se trató de buscar aquellos que comparan la misma

pauta posológica del anticuerpo monoclonal (210 mg s.c. administrados mensualmente). También se buscó que evaluaran tanto eficacia como seguridad. No obstante, ésta última no estaba presente en todos los artículos incluidos en esta revisión.

3.4. Extracción de datos

Tras realizar la búsqueda, con las palabras clave “*Romosozumab*”, “*postmenopausal osteoporosis*” e indicar los filtros: “*clinical trial, human, female, in the last 10 years*”, se obtuvieron un total de 14 artículos considerados potencialmente elegibles. Tras su revisión, se seleccionaron finalmente un total de 5 artículos. Sin embargo, durante la revisión de éstos, se encontraron referencias en ellos que resultaron de interés para realizar la revisión, por lo que se añadieron 3 más provenientes de referencias bibliográficas, obteniéndose así 8 artículos para realizar la revisión (figura 3).



Figura 3. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda, con los criterios de inclusión y exclusión y selección final tras elección por ecuación de búsqueda y a través de referencias bibliográficas.

4. RESULTADOS

A continuación, se proporcionan los principales estudios seleccionados en el presente trabajo sobre la eficacia y seguridad del Romosozumab en el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica.

4.1 Resultados sobre eficacia

En el estudio llevado a cabo por Cosman¹⁰ y colaboradores, se evaluó la eficacia de Romosozumab (R) (210 mg/s.c./mes) durante 12 meses frente a placebo, y posterior transición a Denosumab (D) (60 mg/s.c./6 meses) hasta los 24 meses, en reducir el número de fracturas vertebrales.

En total se incluyeron 7180 mujeres postmenopáusicas ambulatorias, con un rango de edad entre 55 y 90 años, siendo la media 71 años. El puntaje T estaba comprendido entre -2,5 y -3,5 a nivel de la cadera y del cuello del fémur (puntaje T medio de -2,75 a nivel de columna lumbar, -2,47 en la cadera y -2,5 en el cuello del fémur). Un 89% de las participantes completó un tratamiento de 12 meses de ensayo con romosozumab, mientras que un 83,9% completó 24 de tratamiento (12 con romosozumab y posterior transición a denosumab hasta completar otros 12 meses).

Otro de los criterios de inclusión fue presentar la cadera y, al menos, dos vértebras entre la región lumbar L1 y L4, en condiciones para poder ser evaluada por absorciometría dual de rayos X.

Asimismo, se excluyeron las mujeres con historia clínica de fracturas de cadera, fracturas vertebrales severas, enfermedades metabólicas óseas o que afecten a su metabolismo, osteonecrosis de mandíbula, niveles de vitamina D (25-hidroxivitamina) < a 20 mg/ml, hipercalcemia o hipocalcemia y aquellas en tratamiento reciente con fármacos que afecten al metabolismo óseo. En total se excluyeron 1317 (18,3%) pacientes del ensayo.

Además, todas las pacientes recibieron dosis diarias de Ca²⁺ de 500-1000mg y dosis de vitamina D₃ o D₂ de 600 a 800 IU. Si las pacientes presentaban niveles de vitamina D ≤ a 40mg/ml antes de iniciar el estudio, recibían una dosis de carga de 50,000 a 60,000 IU de vitamina D₃.

En cuanto a los resultados obtenidos (tabla 1), las pacientes tratadas con R durante los 12 primeros meses presentaron una menor incidencia (0,5%) de nuevas fracturas vertebrales, en comparación con el grupo placebo, con un 1,8%, lo que significa una reducción del riesgo de un 73% (tabla 1).

A los 6 meses de estudio, se observaron nuevas fracturas vertebrales en 14 de las pacientes tratadas con R y en 26 del grupo placebo. En el periodo comprendido entre los 6 y 12 meses, se detectaron 2 fracturas adicionales en las pacientes en tratamiento con el fármaco y 33 en aquellas tratadas con placebo.

Por otro lado, la administración de R se asoció con un riesgo menor de fracturas de tipo no vertebral, observándose en 56 pacientes (incidencia 1,6%) frente a 75 casos en el grupo placebo (incidencia 2,1%).

Los resultados obtenidos a los 24 meses de ensayo, tras la transición a D, mostraron una incidencia de nuevas fracturas vertebrales del 0,6% (21 pacientes del total de 3325) en el grupo tratado previamente con R, frente a una incidencia del 2,5% (84 pacientes del total de 3327) en el grupo que recibió placebo. Sin embargo, no se observó una diferencia significativa en cuanto al riesgo de fracturas no vertebrales entre ambos grupos, con una incidencia de 2,7% para el R y del 3,6% para el grupo placebo (tabla 1).

Tabla 1. Incidencia del riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales a los 12 y 24 meses de tratamiento tras recibir inyecciones de Romosozumab (210 mg administrados s.c.) o placebo de forma mensual durante el primer año y a partir de los 12 meses, Denosumab (60 mg/s.c./cada 6 meses).

Riesgo de nuevas fracturas	<u>Incidencia (%)</u>			
	Romosozumab		Placebo	
	12 meses	24 meses	12 meses	24 meses
Vertebrales	0,5	0,6	1,8	2,5
No vertebrales	1,6	2,7	2,1	3,76

Con respecto a la densidad ósea y los biomarcadores, aquellas que recibieron R presentaron un incremento en BMD a partir de los 6 meses, siendo éste mucho mayor a los 12 meses en la zona lumbar, en un 13,3% respecto al

nivel de partida. En la cadera y el cuello del fémur el porcentaje aumentó un 6,9 y un 5,9, respectivamente. A los 24 meses, tras la transición a D, se continuó observando un incremento en la densidad.

Los niveles de marcadores de formación ósea, como el P1NP, aumentaron rápidamente en el grupo R (llegando al pico máximo el día 14) y volviendo a niveles de partida al 9º mes. De manera similar, el nivel del marcador de resorción ósea, β -CTX, disminuyó nada más iniciar el tratamiento, permaneciendo reducido hasta los 12 meses. Tras la transición a D, se observó una reducción similar, tanto en P1NP como en β -CTX, en ambos grupos.

En el estudio FRAME (*Fracture Study in Postmenopausal Women with osteoporosis*) llevado a cabo por Cosman¹¹ y colaboradores, se evaluó la eficacia tras 1 año de tratamiento con R frente a placebo y subsecuente transición a D en reducir la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y clínicas (no vertebrales más vertebrales sintomáticas) teniendo en cuenta la densidad ósea.

Los criterios de inclusión a cumplir por parte de las participantes fueron: edad comprendida entre 55-90 años y densidad ósea con una puntuación T de la cadera total o del cuello del fémur $\leq -2,5$ y $\geq -3,5$. Además, no debían presentar fracturas de cadera ni más de dos fracturas vertebrales de grado moderado o severo.

En referencia a los criterios de exclusión, se tuvieron en cuenta los mencionados en el estudio anterior¹⁰.

Las pacientes recibieron de forma aleatoria 1:1 R (210 mg s.c.) o placebo de forma mensual durante 12 meses. Después, ambos grupos cambiaron a denosumab (60 mg s.c. cada 6 meses) hasta completar un tratamiento de 12 meses. Todas fueron suplementadas con Ca^{2+} y vitamina D¹⁰.

El total de pacientes incluidas fue de 7180, de las cuales 3589 recibieron R y 3591 placebo. El promedio de edad fue de 70,9 años mientras que la puntuación T media a nivel de la zona lumbar, de la cadera y del cuello del fémur fue de -2,7, -2,5 y -2,8, respectivamente.

Para la valoración de la densidad ósea, se realizaron mediciones a nivel lumbar y de la cadera los 12 meses y a los 24.

Tras el primer periodo (12 meses) de tratamiento con R, el 96% de las pacientes presentó un aumento de BMD a nivel lumbar, con ganancias de $\geq 3\%$

respecto al nivel de partida. El 89% experimentó un aumento de $\geq 6\%$, y el 68% del $\geq 10\%$ comparado con un 22%, 6 % y 1% de las que recibieron placebo. Únicamente, un 1,1% (34 pacientes) no aumentó la BMD a nivel lumbar y solo un 0,2% (6 pacientes) presentó pérdidas de $\geq 3\%$ (tabla 2).

A nivel del total de la cadera, el 78% de las participantes del grupo R logró ganancias de $\geq 3\%$, el 47% de $\geq 6\%$ y el 16% de $\geq 10\%$ en comparación con un 16%, 3% y 0% de las del grupo placebo. Solamente el 6% (189 pacientes) del grupo R no incrementó la BMD y un 1% (31) presentó una disminución de $\geq 3\%$. A nivel del cuello del fémur, los resultados fueron similares a los de la cadera.

De las pacientes que recibieron el fármaco y no presentaron aumentos en la densidad ósea a nivel lumbar y de la cadera, sólo una paciente presentó una disminución $\geq 3\%$. No obstante, esta participante únicamente había recibido 4 dosis de R.

Tabla 2. Ganancias en densidad ósea a nivel lumbar y del total de la cadera tras 12 meses de tratamiento con Romosozumab versus placebo.

Tratamiento y pacientes (%)	Incremento BMD a los 12 meses (%)					
	Lumbar			Cadera		
	≥ 3	≥ 6	≥ 10	≥ 3	≥ 6	≥ 10
Romosozumab	96	89	68	78	47	16
Placebo	22	6	1	16	3	0

Haciendo referencia a los valores de puntuación T, a nivel lumbar se observó un 0,88 en el grupo R frente a un 0,03 en el grupo placebo, en el primer periodo (12 meses). A nivel de la cadera, el grupo R presentó una puntuación T de 0,32 frente a 0,01 del grupo placebo.

Tras la transición a D, el grupo R tuvo una puntuación T de 1,11 a nivel lumbar, mientras que el grupo placebo 0,38. A nivel de cadera, el valor T fue de 0,45 para el grupo R y 0,17 el grupo placebo.

Durante el segundo periodo del estudio (12 a 24 meses), tras la transición a D, el grado de fracturas disminuyó considerablemente en aquellas pacientes

tratadas previamente con R frente a las que recibieron placebo en el primer año. La reducción del riesgo de fracturas vertebrales fue de un 81%; fracturas clínicas un 25%; fracturas no vertebrales un 25%; fracturas de cadera un 55%; fracturas osteoporóticas mayores un 39% y fracturas mayores no vertebrales un 32%.

Otro de los estudios analizados para esta revisión, fue el informe científico llevado a cabo por Kobayakawa T.¹² y su equipo de la Universidad de Medicina de Shinshu (Japón), en el que se comparó la eficacia del romosozumab frente al denosumab basándose en aumentos en la densidad ósea y cambios en los marcadores bioquímicos de formación ósea (P1NP) y de resorción (TRACP-5b) medidos por inmunoensayos enzimáticos quimioluminiscentes.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron: ser pacientes postmenopáusicas diagnosticadas de osteoporosis que hubieran padecido ≥ 1 fracturas vertebrales de cadera o del cuello del fémur, así como BMDs con una puntuación T < -2.5 a nivel lumbar, de la cadera o del cuello del fémur, medidas por absorciometría dual de rayos X (DXA).

Los criterios de exclusión fueron: pacientes masculinos, diagnósticos de osteoporosis secundaria, especialmente por alguna medicación o enfermedad que influya en la homeostasis ósea, eventos cardiovasculares en el año previo al estudio y pacientes con hipocalcemia.

Aquellos pacientes con niveles menores al standard de vitamina D, fueron tratados con análogos activos de vitamina D₃.

De las 571 pacientes totales que participaron, únicamente cumplieron con los criterios 265, de las cuales 131 recibieron D (60 mg/s.c./6 meses) y 134 R (210mg/s.c./mes). No obstante, las que fueron incluidas en el segundo tratamiento, presentaron algunas diferencias bastante significativas en las puntuaciones T, siendo estas menores. Además, tenían historias clínicas de fracturas de fragilidad previas.

Para el análisis emparejado de puntaje de propensión, se incluyeron 69 pacientes de cada grupo.

En referencia a la media de edad del estudio, las del grupo D presentaron una desviación estándar de $74,2 \pm 11,3$ mientras que las del grupo R de $75,8 \pm 9,70$. Las puntuaciones T para el primer grupo, a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur fueron, respectivamente, $-2,50 \pm 1,13$, $-2,55 \pm 0,73$, $-3,12 \pm 0,62$

y para el grupo R, $-2,62 \pm 1,25$ a nivel lumbar, $-2,57 \pm 0,84$ a nivel de la cadera y $-3,12 \pm 0,82$ a nivel del cuello del fémur.

De las pacientes incluidas en el análisis, 26 (37,7%) del grupo D presentó fracturas vertebrales de forma prevalente, mientras que fueron 25 (36,2%) en el grupo R. Por otro lado, 12 (17,4%) y 13 (18,8%) del grupo D y R, respectivamente, tenían historias previas de fracturas no vertebrales. En total 27 pacientes (39.1%) de las que recibieron D frente a 20 (29.9%) de las R, habían sido tratadas previamente con fármacos antiosteoporóticos.

En cuanto a los resultados (tabla 3) se diferenciaron dos puntos temporales, a los 6 y a los 12 meses. Sobre la BMD, en el grupo del D se observaron mejoras a nivel lumbar en un $6,0\% \pm 4,1$ y $7,2\% \pm 4,3$, a los 6 y 12 meses, respectivamente. Respecto al grupo R, los cambios fueron de $7,4\% \pm 1,7$ a los 6 meses y $12,5\% \pm 2,4$, a los 12, siendo estos valores más significativos (tabla 3 y figura 4).

Tabla 3. Cambios en la densidad ósea a nivel lumbar, a los 6 y 12 meses, en el grupo Romosozumab (R) y Denosumab (D).

Tratamiento	Incremento en BMD (%)	
	Lumbar	
	6 meses	12 meses
Denosumab	$6,0\% \pm 4,1$	$7,2\% \pm 4,3$
Romosozumab	$7,4\% \pm 1,7$	$12,5\% \pm 2,4$

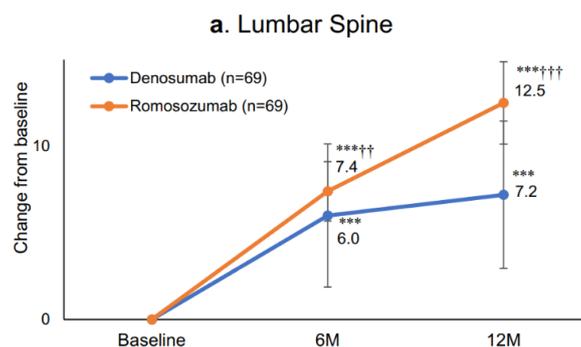


Figura 4. Gráfica con los principales cambios (a nivel lumbar) en los niveles de densitometría tras la administración de los anticuerpos Denosumab y Romosozumab.

Los cambios de BMD a nivel de la cadera y del cuello del fémur no fueron tan significativos, siendo éstos: 2,4% y 3,6% a los 6 y 12 meses, respectivamente, en el grupo D y 3,4% y 6,0% en el grupo R, a nivel de la cadera; a nivel del cuello del fémur se observaron mejoras de 2,0% y 2,6% en el grupo D frente a 3,0% y 5,5 % en el grupo R.

Otros resultados evaluados en este estudio fueron los niveles de marcadores de formación y resorción ósea, P1NP (figura 5a) y TRACP, concretamente TRACP-5b (figura 5b). Los niveles séricos de P1NP disminuyeron considerablemente, -63,1% y -68,2% a los 6 y 12 meses, respectivamente, en el grupo D. Por el contrario, en el grupo R, los niveles de P1NP aumentaron significativamente a los 6 meses un 5,9% y posteriormente se normalizaron a niveles estándares (-5,6%).

En referencia a los niveles de TRACP-5b, se observó una notable disminución en ambos tratamientos, siendo ésta en el grupo D de -56,0% y -60,5% a los 6 y 12 meses, respectivamente. Por otra parte, en el grupo R, se redujo un 32,1% a los 6 meses y un 42,9% a los 12 meses.

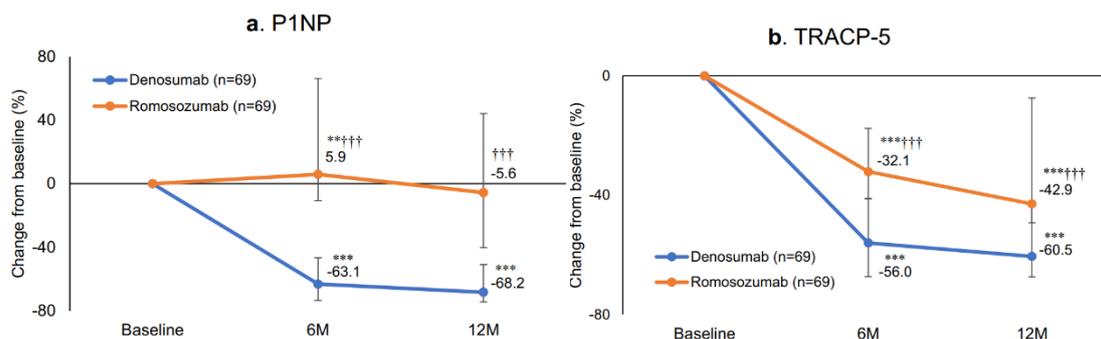


Figura 5. Gráficas con las variaciones en los niveles de los marcadores bioquímicos P1NP (panel a) y TRACP-5 (panel b) a los 6 y 12 meses tras la administración de Denosumab y Romosozumab.

En el estudio de Shimizu¹³ y colaboradores, se comparó la eficacia del Romosozumab frente a Denosumab tras un tratamiento previo con bifosfonatos. Para ello, se incluyeron 327 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y elevado riesgo de padecer fracturas. Del total de pacientes, 115 fueron tratadas con D (60 mg/s.c./6 meses), 100 con ácido zoledrónico (5mg en forma de infusión por goteo) y 112 con R (210 mg/s.c./mes). Además, todas fueron suplementadas diariamente con vitamina D vía oral.

En referencia a los criterios de inclusión, debían presentar: elevado riesgo de padecer fracturas, definido por BMD < -2.5 y ≥ 1 fracturas de fragilidad, o bien BMD lumbar < -3.3 y ≥ 2 fracturas de fragilidad o fracturas vertebrales de grado 3.

Fueron excluidas las pacientes con historia clínica de angina, infarto de miocardio o cerebral, edad <50 años, enfermedades renales crónicas y niveles séricos anormales de calcio (corregido por albúmina) (<8.3 o >10.3).

En total se investigaron 73 pacientes tratadas con denosumab y 81 con romosozumab. Se evaluaron cambios en BMD (a nivel lumbar, del cuello del fémur y de la cadera total) y diferentes marcadores bioquímicos (P1NP, TRACP 5b y Ca^{2+}). Para la valoración de BMD, se clasificó a las pacientes en: sin tratamiento previo o pretratamiento con vitamina D (ND) y previo tratamiento con bifosfonatos (BP).

El grupo ND-ROMO se caracterizó por presentar incrementos más significativos en cuanto a los marcadores bioquímicos P1NP y TRACP 5b en comparación con el grupo BP-ROMO y ND-DEMO (tabla 4).

Asimismo, el grupo ND-DEMO presentó valores superiores de marcadores que el grupo BP-DEMO.

Tabla 4. Criterios de evaluación y clasificación de las pacientes en ND-ROMO (pacientes grupo Romosozumab sin tratamiento previo o pretratamiento con vitamina D), BP-ROMO (pacientes grupo Romosozumab con tratamiento previo de bifosfonatos), ND-DEMO (pacientes grupo Denosumab sin tratamiento previo o pretratamiento con vitamina D) y BP-DEMO (pacientes grupo Denosumab con tratamiento previo de bifosfonatos).

Fracturas de fragilidad	ND-ROMO (n=43)	BP-ROMO (n=38)	ND-DEMO (n=38)	BP-DEMO (n=38)
	34	22	21	23
P1NP ng/MI	62,7 (5,9)	30,2 (4,6)	56,3 (5,4)	21,6 (2,0)
TRACP-5b mU/dL	497,6 (37,2)	285,5 (28,5)	451,0 (27,2)	279,5 (20,2)
BMD %				
Lumbar	71,5 (1,9)	68,2 (2,7)	68,5 (2,1)	71,7 (2,1)
Cuello del fémur	62,5 (2,0)	62,1 (1,6)	61,8 (1,6)	62,2 (1,6)
Cadera	69,6 (2,2)	67,5 (1,8)	68,0 (1,7)	65,9 (1,9)

Por otro lado, el número de pacientes que experimentó fracturas de fragilidad durante el estudio fue de 34, 22, 21 y 23 en los grupos ND-ROMO, BP-ROMO, ND-DENO y BP-DENO, respectivamente.

Para la valoración de BMD, se tuvieron en cuenta dos puntos temporales, a los 6 y 12 meses, tras la administración de ROMO o DEMO.

Todos los grupos presentaron aumentos a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur tras administrar los fármacos, no obstante, los aumentos fueron mayores en los grupos que no habían recibido ningún tratamiento previo (BP-ROMO y BP-DEMO).

En el estudio llevado a cabo por Kenneth G. Saag¹⁴ y colaboradores se comparó la eficacia de R frente a alendronato (A) en la prevención de fracturas vertebrales y clínicas en mujeres de edad comprendida entre 55 y 90 años.

Entre los criterios de inclusión se estipuló que las pacientes debían presentar: puntuación $T \leq -2,5$ a nivel de la cadera o del cuello del fémur y además ≥ 1 fracturas vertebrales de grado moderado o severo, o bien, ≥ 2 fracturas vertebrales de grado medio; en caso de presentar puntuaciones $T \leq 2,0$, debían tener ≥ 2 fracturas vertebrales de categoría moderada/ severa o presentar alguna fractura en el fémur proximal mantenida entre 3 y 24 meses previo al inicio del estudio.

Los criterios de exclusión fueron los seguidos por Cosman¹⁰ y colaboradores, además de, pacientes que presentaran incapacidad de deglutir y, por tanto, de tomar el alendronato vía oral, así como, aquellas con intolerancia al fármaco.

Por otro lado, si presentaban la función renal disminuida (filtrado glomerular (FG) < 35 ml/min/1,73m²) también fueron excluidas.

La edad media de las participantes fue de 74,3 años. El 99,0% del total tenía historia clínica de alguna fractura osteoporótica a partir de los 45 años y un 96,1% fue diagnosticada de alguna fractura vertebral prevalente.

Las puntuaciones T medias, fueron de: -2,96 a nivel lumbar, -2,80 a nivel de la cadera y -2,90 a nivel del cuello del fémur.

En este ensayo se valoraron dos puntos temporales, a los 12 y 24 meses, respectivamente. Participaron un total de 4093 mujeres, de las cuales 3654 (89,3%) completó el primer periodo (12 meses) y 3150 (77,0%) el análisis completo (24 meses).

Para llevar a cabo el estudio, se les administró de forma aleatoria 1:1 R (210mg/s.c./mes) o A (70 mg/v.o./semana), ambos durante 12 meses. Tras finalizar el primer periodo, todas recibieron A (70 mg v.o./ semanalmente) hasta completar los 24 meses. Además del tratamiento estudio, todas las participantes recibieron suplementos de calcio y vitamina D diariamente¹⁰.

La diferencia a los 12 meses en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales y clínicas entre el grupo que recibió R seguido de A (grupo R) frente al que recibió alendronato a solas (grupo A), no fue significativa. Sin embargo, sí que se observó una ligera disminución en el riesgo de padecer fracturas no vertebrales (26%) en el grupo R.

Tras el periodo de 24 meses (tabla 5), el grupo R presentó una disminución del riesgo de nuevas fracturas vertebrales de un 48%, siendo la incidencia de un

6,2% (127 de 2046 pacientes) frente a 11,9% (243 de 2047 pacientes) en el grupo A.

En referencia a las fracturas clínicas, el grupo R presentó una disminución del riesgo total de un 27%, siendo los casos observados de un 9,7% (198 de 2046) en el grupo R frente a un 13,0% (266 de 2046) en el grupo A (tabla 5).

En cuanto a las fracturas de carácter no vertebral, el grupo R presentó una disminución en el riesgo de padecerlas de un 19% frente al grupo A. En el primero, se observó una incidencia de un 8,7% (178 de 2046 pacientes) contra un 10,6% (217 de 2047 pacientes) en el grupo A (tabla 5).

Otro tipo de fracturas observadas fueron las de cadera, en 41 de 2046 pacientes (2,0%) en el grupo R frente a 66 de 2047 (3,2%) en el grupo A, siendo una disminución del riesgo total del 38%.

En referencia a la densidad ósea, ésta aumentó de forma considerable en el grupo R, cuyas ganancias se observaron a partir del mes 12 y se mantuvieron hasta el 36, tras la transición a alendronato.

Los marcadores bioquímicos P1NP y β -CTX también presentaron cambios a lo largo del estudio. Tras la administración del romosozumab, aumentaron los niveles de P1NP y disminuyeron los de β -CTX en los 12 primeros meses. Después de la transición a alendronato, los niveles de ambos marcadores disminuyeron permaneciendo bajos hasta los 36 meses. En los pacientes del grupo A, los niveles tanto de P1NP como de β -CTX decrecieron a partir del primer mes de tratamiento, permaneciendo bajos hasta el mes 36.

Tabla 5. Incidencia a los 24 meses de fracturas vertebrales, clínicas y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis tratadas con Romosozumab (Grupo R) versus alendronato (Grupo A) y posterior transición de ambos a alendronato.

Tratamiento	Incidencia a los 24 meses (%)		
	F. Vertebrales	F. Clínicas	F. No vertebrales
Romosozumab	6,2	9,7	8,7
Alendronato	11,9	13,0	10,6

En el estudio llevado a cabo por McClung¹⁵ y colaboradores se probó la eficacia del romosozumab frente a placebo y otros fármacos, como el alendronato y la teriparatida, en aumentar la BMD en mujeres con valores bajos de BMD previo al inicio del estudio.

Se incluyeron mujeres postmenopáusicas con edad comprendida entre 55 y 85 años (el promedio fue de 67 años) y una densidad ósea con puntuación T de $\leq -2,0$ a nivel lumbar, de la cadera o del cuello del fémur (puntuaciones T experimentales: -2,29, -1,53 y -1,93) a las que se les administró de forma aleatoria una de las cinco pautas posológicas de romosozumab (70 mg/ 140 mg/ 210 mg/ s.c. de forma mensual, o bien, 140 mg/ 210 mg /s.c./ cada 3 meses)(grupo R) versus placebo/ alendronato (grupo A)(70 mg v.o. semanalmente) / teriparatida (20 μ g s.c. diariamente)(grupo T).

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de exclusión: historia clínica de fracturas vertebrales o fracturas de fragilidad en la muñeca, en el húmero, a nivel de cadera o de la pelvis después de los 50; enfermedades metabólicas óseas; niveles séricos de 25-hidroxivitamina D <20 ng/mL; hiperparatiroidismo no tratado o hipotiroidismo; actual hiperparatiroidismo o hipoparatiroidismo; nivel de aminotransferasa elevado; insuficiencia renal (CICr ≤ 30 ml/min); actual hipercalcemia o hipocalcemia, positivo en el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC) o antígenos de superficie de hepatitis B (VHB); estenosis espinal, parálisis del nervio facial o trasplante de médula ósea. Además, también se excluyeron tratamientos (en los 24 meses previos) con agentes que afectaran al metabolismo óseo como son: bifosfonatos intravenosos, denosumab o fluoruro (terapia antiosteoporótica).

En cuanto a tratamientos recibidos los 12 meses previos al estudio, se descartaron: bifosfonatos orales, hormona paratiroidea y estroncio, además de, calcitonina, moduladores de receptores estrogénicos, estrógenos orales o transdérmicos. También fueron excluidas las tratadas con tibolona o glucocorticoides sistémicos (≥ 5 mg de prednisona > 10 días) en los 3 meses anteriores al inicio del estudio.

Para la valoración de BMD (por absorciometría dual de rayos X), se tuvieron en cuenta 3 puntos temporales, a los 3,6 y 12 meses, de los cuales se analizaron los dos últimos.

Participaron un total de 419 pacientes, de las cuales 389 (91%) completó los 12 primeros meses de estudio y 36 pacientes (9%) se retiraron.

A los 6 meses, la densidad ósea a nivel lumbar y de la cadera aumentó en todos los grupos R frente al grupo placebo. El aumento a nivel del cuello del fémur, no obstante, fue mayor en los grupos R cuyas dosis fueron de 140 mg/210 mg/s.c./mensual y 210 mg/s.c./cada 3 meses versus placebo. Los incrementos a nivel lumbar y de la cadera se observaron sobre todo en los grupos R que recibieron 140 mg y 210 mg de forma mensual frente al grupo A y al grupo T.

En el mes 12, las pacientes de los grupos R presentaron un incremento de BMD a nivel lumbar independientemente de la pauta posológica administrada. Además, todas presentaron un aumento a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur frente al grupo placebo. Sin embargo, las mayores ganancias se observaron con la dosis de 210 mg, siendo los incrementos de BMD a nivel lumbar de 11,3%, 4,1% en la cadera y 3,7% en el cuello del fémur. Estos aumentos fueron mayores en comparación con los grupos A y T (tabla 6).

En referencia a los marcadores bioquímicos, en todos los grupos R, el nivel del marcador sérico β -CTX decreció de forma instantánea en la primera semana tras el inicio del tratamiento, sobre todo en los grupos que recibieron dosis mensuales de R (70 mg, 140 mg y 210 mg), permaneciendo en niveles inferiores al de partida hasta el mes 12.

Tabla 6. Puntuación T y desviación estándar de la cadera y del cuello del fémur tras la administración de los distintos tratamientos.

Tratamiento	Puntuación T (BMD)		
	Lumbar	Cadera	Cuello del fémur
Romsozumab (grupo R) (210 mg/s.c./mes)	-2,33 \pm 0,57	-1,45 \pm 0,65	-1,87 \pm 0,58
Resto de dosis R (grupo R)	-2,32 \pm 0,70	-1,61 \pm 0,62	-2,00 \pm 0,56
Placebo	-2,29 \pm 0,66	-1,35 \pm 0,67	-1,76 \pm 0,56
Alendronato (grupo A)	-2,08 \pm 0,69	-1,55 \pm 0,68	-1,91 \pm 0,61
Teriparatida (grupo T)	-2,29 \pm 0,57	-1,32 \pm 0,78	-1,79 \pm 0,67

En el estudio llevado a cabo por McClung ¹⁶ y colaboradores se evaluó la eficacia del romosozumab tras 24 meses de tratamiento seguido de 12 meses con denosumab o placebo en mujeres postmenopáusicas con baja BMD.

En total participaron 364 mujeres, de las cuales 315 (87%) completaron los 24 primeros meses de tratamiento y 49 (13%) se retiraron del estudio antes de tiempo por efectos adversos (5%) o retirada de consentimiento (6%).

Entre las participantes del estudio, se incluyeron mujeres de promedio de edad entre 55 y 85 años (la media fue de 67 años) con puntuaciones T a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur de ≤ -2.0 y $\geq -3,5$ sin riesgo de fractura (la puntuación T media fue de -2,29,-1,56, -1,95 a nivel lumbar, de cadera y del cuello del fémur, respectivamente).

Las participantes recibieron de forma aleatoria una de las cinco pautas posológicas de romosozumab (70mg/ 140mg/ 210 mg /s.c./mes; 140 mg/ 210 mg/ s.c./cada 3 meses), o bien, 70 mg/v.o./semana de alendronato, o en su lugar, 20 μ g/ s.c./día de teriparatida (ésta última no se incluyó en el ensayo).

El grupo A, tras finalizar los 12 meses, recibió dosis de 140 mg/ s.c. / mes de romosozumab (grupo A') versus placebo, de forma aleatoria hasta completar 24 meses. A partir de entonces, pasaron a tomar de forma aleatoria, como el resto de las participantes, denosumab (60 mg/s.c./6 meses) frente placebo hasta completar los 36 meses (figura 5).

Todas las participantes tomaron suplementos de calcio (≥ 1 g) y vitamina D (≥ 800 IU).

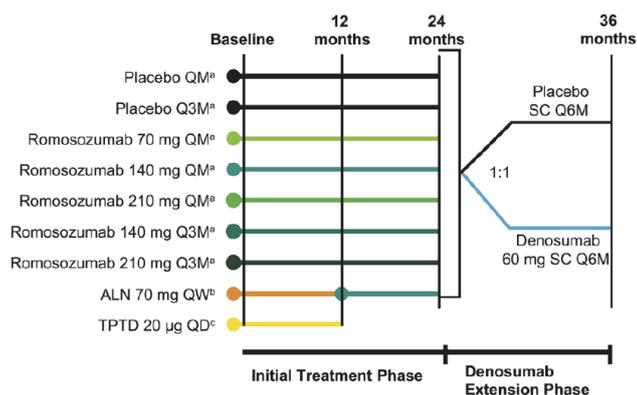


Figura 6. Esquema tratamiento estudio

De las 315 participantes, 260 completaron los primeros 24 meses y pasaron a la extensión con denosumab (129) frente a placebo (131). 12 de las

integrantes, se retiraron del estudio (por efectos adversos o retirada de consentimiento). De las 48 que conformaron el grupo R de 210 mg/s.c./mes durante el primer periodo (24 meses), 8 no participaron en la transición a denosumab y el resto recibió de forma aleatoria D (20) o placebo (20).

Las mayores ganancias en cuanto a densidad ósea se observaron en el grupo R (210mg/s.c./mes) siendo el incremento de BMD del 11,3% en el mes 12 y 15,1% en el mes 24, a nivel lumbar. En la cadera y el cuello del fémur se observaron ganancias de 4,1% y 3,7% en el mes 12 y 5,4% y 5,2% en el mes 24, respectivamente (tabla 7). También se observaron aumentos en BMD en el resto de pautas posológicas de R, pero no tan significativas.

En el grupo que tratado con alendronato seguido de romosozumab (140 mg/s.c./mensuales) la BMD aumentó a los 12 meses, un 4,0%, 1,9% y 1,3% a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur, respectivamente. En el mes 24, las ganancias fueron de 9,0%, 2,6% y 2,6% (tabla 7).

Las pacientes del grupo R (210mg/s.c./mes) que pasaron a tomar el denosumab (a los 24 meses hasta los 36), presentaron ganancias adicionales en BMD de 2,6% a nivel lumbar, 1,9% en la cadera y 1,4% en el cuello del fémur.

Los demás grupos R también presentaron incrementos, siendo el total de 3,6%, 2,2% y 1,5% a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur.

Por otra parte, el grupo que recibió placebo tras interrumpir los 210 mg s.c. de R mensuales, presentó disminuciones de BMD a nivel de cadera de 5,4% y 9,3% a nivel lumbar.

Tabla 7. Incremento en la densidad ósea (BMD) a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur a los 12 y 24 meses del estudio en el grupo R (210 mg/s.c./mes) versus el grupo A' (alendronato 70 mg/v.o./semana → romosozumab (140 mg/s.c./mes))

Tratamiento	Incremento BMD (%)					
	Lumbar		Cadera		Cuello del fémur	
	12 meses	24 meses	12 meses	24 meses	12 meses	24 meses
Romosozunab (210 mg/s.c./mes)	11,3	15,1	4,1	3,7	5,4	5,2
Alendronato →Romosozumab (140 mg/s.c./mes)	4,0	9,0	1,9	2,6	1,3	2,6

En referencia a los marcadores bioquímicos, las pacientes del grupo R (210mg/s.c./mes), presentaron un aumento rápido de los niveles del marcador de formación, P1NP, tras la primera dosis. Sin embargo, este aumento fue transitorio, alcanzando niveles estándares al mes 12 y permaneciendo en niveles bajos a los 24 meses.

Por otro lado, el marcador de resorción β -CTX, disminuyó rápidamente tras recibir la dosis mencionada anteriormente, permaneciendo en niveles bajos hasta el mes 24. En el resto de grupos R, se observaron respuestas similares en la disminución de este marcador.

En el grupo del alendronato con transición a R 140 mg s.c. de forma mensual y posterior tratamiento con denosumab, ambos marcadores disminuyeron y permanecieron bajos hasta el mes 36.

En el estudio llevado a cabo por Kendler ¹⁷ y colaboradores se evaluó la eficacia de un segundo periodo de 12 meses con romosozumab tras la terapia previa de romosozumab con transición a Denosumab versus placebo ¹¹.

En este estudio participaron mujeres postmenopáusicas de edad promedio entre 55 y 85 años y baja densidad ósea (puntuaciones T a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur de ≤ -2.0 y $\geq -3,5$).

Los criterios de exclusión fueron: presentar historia clínica de fracturas vertebrales o fracturas de fragilidad de la muñeca, del húmero, de la cadera o de la pelvis después de los 50 años; historia clínica de enfermedades metabólicas óseas o niveles séricos de 25-hidroxivitamina D < 20 ng/ml.

Las pacientes recibieron, durante 12 meses (primer periodo), de forma aleatoria placebo o uno de los cinco regímenes de romosozumab (70 mg, 140 mg o 210 mg s.c., de forma mensual o 140 mg, 210 mg s.c. de forma trimestral), 70 mg v.o. semanalmente de alendronato o 20 μ g s.c. de teriparatida al día.

Tras este periodo, las pacientes de los grupos R o placebo continuaron durante 12 meses adicionales (hasta el mes 24) con el tratamiento establecido. A partir de entonces, recibieron denosumab (60mg/s.c./cada 6 meses) o placebo hasta el mes 36. Las integrantes del grupo A, pasaron a ser tratadas con romosozumab 140 mg s.c. mensuales a partir del mes 12 hasta el 24, momento en el cuál pasaron a ser tratadas con Denosumab o placebo. Las del grupo teriparatida terminaron el estudio a los 12 meses.

Todas las participantes tomaron suplementos de calcio ($\geq 1g$) y vitamina D ($\geq 800IU$).

En total participaron 313 mujeres, de las cuales 261 recibieron romosozumab y 52, placebo (en el primer periodo). El segundo periodo lo integraron 167 pacientes, 155 de las cuales finalizó el estudio y 11 (2%) abandonaron por retirada del estudio o aparición de efectos adversos.

De las pacientes del grupo R (210mg/s.c./mes), 35 pasaron al segundo periodo (24-36mes), de las cuales 19 recibieron placebo y 16 denosumab. Posteriormente, todas recibieron un segundo curso de romosozumab (210mg/s.c./mes).

De las pacientes del grupo R que pasaron a placebo en el segundo periodo la densidad ósea disminuyó considerablemente, aunque no a niveles pretratamiento. Aquellas que recibieron R por segunda vez, presentaron aumentos de BMD a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur similares a los observados en el primer año (primeros 12 meses) de tratamiento.

Los aumentos fueron del 12,4%, entre el mes 36 y el 48 (12,0% del mes 0 al 12), a nivel lumbar, del 6% a nivel de la cadera (5,5% en el primer periodo) y del 6,3% a nivel del cuello del fémur (el primer año 5,4%) (tabla 8).

Tabla 8. Incrementos en la densidad ósea (BMD) a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur tras el primer curso de Romosozumab (0-12 meses) y tras el segundo (36-48 meses) en el grupo que tomó placebo (24-36 meses).

Tratamiento	Incremento BMD (%)		
	Lumbar	Cadera	Cuello del fémur
1º curso Romosozumab (0 – 12 meses)	12,0	5,5	5,4
2º curso Romosozumab (36 – 48 meses)	12,4	6	6,3

En cuanto a los marcadores bioquímicos, los niveles de P1NP aumentaron al mes tras el inicio del segundo curso de romosozumab (mes 37) volviendo a niveles estándares sobre el mes 42. Por otro lado, los niveles de β -CTX

disminuyeron a niveles pretratamiento sobre el mes 39, reduciéndose aún más entre el mes 45 y 48.

Las pacientes que recibieron denosumab (del 24 al 36 mes) presentaron aumentos de BMD de un 2,3% a nivel lumbar en el segundo curso de R. La densidad ósea a nivel de la cadera y del cuello del fémur no aumentó a partir del mes 36.

En referencia al marcador P1NP, el cual disminuyó durante el tratamiento con denosumab, aumentó con el segundo curso de R hasta el mes 42, a partir del cual, volvió a niveles estándares. El marcador β -CTX, cuya expresión quedó suprimida durante el tratamiento con denosumab, aumento en el mes 36 disminuyendo a niveles de partida en el mes 48.

4.2 Efectos adversos y seguridad

En el estudio llevado a cabo por Cosman¹⁰ y colaboradores, los efectos adversos observados tras el tratamiento con R fueron reacciones de hipersensibilidad de grado severo en 7 pacientes del total que recibieron el fármaco, reacciones en el lugar de inyección leves, a los 12 meses tras el inicio del tratamiento, en 187 (5.2%) pacientes del grupo R y 104 (2.9%) del grupo placebo (tabla 9).

Se observaron 2 casos de osteonecrosis de mandíbula. No obstante, estas reacciones se desencadenaron en un contexto particular, una en el caso de una dentadura postiza mal ajustada y el otro, en una extracción dental, por lo que se podría confundir la causa desencadenante.

Una fractura femoral atípica ocurrió a los 3,5 meses, tras la primera dosis del fármaco, en una paciente que informó de malestar en el lugar de la fractura antes del inicio del estudio.

Durante los 15 primeros meses de ensayo, se desarrollaron anticuerpos anti-R en 646 (18.0%) pacientes que recibieron el fármaco y anticuerpos neutralizantes en 25 (0.7%).

Por otro lado, los niveles séricos de albúmina correctora de calcio disminuyeron tras el primer mes de tratamiento en el grupo R (-2.2%) frente al grupo placebo (0.0%).

En el estudio llevado a cabo por Kobayakawa¹² y colaboradores, los efectos adversos notificados a los 12 meses de tratamiento con R y denosumab fueron, principalmente reacciones en el lugar de inyección, sobre todo tras la administración de este primero, en un 36,2% (25 de 69). El denosumab únicamente presentó un 8,7% (6 de 69) (tabla 9).

En el estudio de Kenneth G. Saag¹⁴ y colaboradores, en los primeros 12 meses tras la administración de R versus alendronato, se observaron reacciones en el lugar de inyección, sobre todo en el grupo R, concretamente en 90 de los 2040 pacientes (4,4%) frente a 53 de 2014 de los que recibieron A.

En cuanto a problemas cardiovasculares serios, se observaron en 50 pacientes (2,5%) del grupo R y en 38 (1,9%) del grupo A. Entre los más predominantes se reportaron, isquemias cardíacas en 16 pacientes (0,8%) del grupo R y en 6 (0,3%) del grupo A; episodios cerebrovasculares en 16 del grupo R (0,8%) y en 7 (0,3%) del grupo A. Insuficiencias cardíacas, revascularizaciones no coronarias y eventos isquémicos periféricos fueron menores en el grupo R que en el grupo A (tabla 9).

En el segundo periodo del ensayo (tras la transición de ambos grupos a alendronato) se observaron 2 casos de osteonecrosis de mandíbula, 1 en cada grupo (<0,1%), 6 problemas de fracturas femorales atípicas, 2 en el grupo R (<0,1%) y 4 en el grupo A (0,2%). Durante los primeros 18 meses, se observaron anticuerpos anti-romosozumab en 319 de 2028 (15,3%) pacientes del grupo R y anticuerpos neutralizantes en 12 pacientes (0,6%).

En el estudio llevado a cabo por McClung¹⁶ y colaboradores, no se observaron efectos adversos con relación a las distintas pautas posológicas del Romosozumab (70 mg, 140 mg o 210 mg s.c., de forma mensual o 140 mg, 210 mg s.c. de forma trimestral). Sin embargo, sí se produjeron reacciones en el lugar de inyección en el grupo que recibió el fármaco frente al grupo placebo. No obstante, solo ocurrió tras la primera dosis y fueron consideradas, generalmente, tolerables.

La incidencia de efectos secundarios severos fue del 14% en el grupo placebo (7 de 50 participantes), 8% en el grupo del alendronato (4 de 51), 9% en el grupo de la teriparatida (5 de 54), 10% (5 de 51) en el grupo R (210mg/s.c./mes) y 7% (17 de 55) en los grupos R restantes.

En el grupo R (210mg/s.c./mes), además se observó un caso de cáncer de mama, un caso de EPOC (Enfermedad Pulmonar Crónica Obstructiva), un caso de dolor torácico no cardíaco, una fractura de muñeca y un tumor benigno renal.

Todas las pacientes que recibieron R presentaron anticuerpos anti-romosozumab (20%), pero que no afectaron a la farmacocinética ni a la farmacodinamia del fármaco y tampoco provocaron efectos no deseables.

En el estudio realizado por McClung¹⁵ y colaboradores se percibieron diversos efectos adversos en los grupos que recibieron R (70 mg, 140 mg o 210 mg s.c. de forma mensual o 140 mg, 210 mg s.c. de forma trimestral) como son osteoartritis, neumonía, apendicitis y cáncer de mama.

Dos pacientes experimentaron fracturas de fragilidad, una en el grupo placebo y otra en el grupo R (70 mg/s.c./mensuales) en los 12 primeros meses.

Reacciones de hipersensibilidad, sobre todo en el lugar de inyección, se observaron con más frecuencia en el grupo R (210 mg/s.c./mensuales) versus placebo (5,9% vs 4,0%) (tabla 9).

A lo largo de los 24 meses, se desarrollaron anticuerpos en todos los grupos R. Sin embargo, no presentaron alteraciones en cuanto a eficacia del fármaco.

Tras la transición a Denosumab (del mes 24 al 36), la incidencia de fracturas de fragilidad fue del 3,2% en el grupo que recibió el fármaco frente al 3,9% del grupo placebo. No se observó ningún tipo de fractura vertebral en este periodo.

En el estudio realizado por Kendler¹⁷ y colaboradores, de los 140 participantes con un primer curso de R, la incidencia de efectos adversos fue del 84,3% mientras que en el segundo curso (meses del 36 al 42) fue del 80,0%. Aquellos que recibieron un primer curso de R, después D y posteriormente el segundo curso de romosozumab, presentaron una incidencia de 83,3% (entre los meses 0-12) y 85,3% (entre los meses 32-48).

Efectos adversos severos se observaron en 7 (5,0%) pacientes que recibieron un segundo curso de R. Entre los sucesos observados se distinguen: cáncer de mama (2), cáncer de pulmón (2), infarto de miocardio (1), hernia inguinal (1) y osteoartritis (1). No obstante, ninguna de estas patologías se consideró terapia-dependiente.

Las reacciones adversas más notificadas durante el segundo curso de R fueron de hipersensibilidad (7,9%), reacciones en el lugar de inyección (7,4%), tumores malignos (3,6%) y osteoartritis (11,1%).

De los 140 participantes que inicialmente recibieron R, 23,6% presentaron anticuerpos anti-romosozumab en el segundo curso y un 4,3% anticuerpos neutralizantes.

A continuación, se muestra una tabla resumen con los principales efectos adversos observados en estos estudios con tratamiento R de 210 mg s.c. administrados mensualmente durante 12 meses.

Tabla 9. Efectos adversos e incidencia notificados del Romosozumab (210 mg/s.c./mes).

Tratamiento	Efectos adversos	<u>Incidencia</u>
Romosozumab (210 mg s.c. administrado mensualmente)	Reacciones en el lugar de inyección	Media
	Osteonecrosis de mandíbula	Baja
	Eventos cardiovasculares: isquemia, insuficiencia cardíaca, revascularizaciones no coronarias, eventos isquémicos periféricos.	Baja
	Fracturas femorales atípicas	Muy baja
	Otros: cáncer de mama, EPOC, fractura de muñeca, tumor benigno renal	Baja

5. DISCUSIÓN

Los datos experimentales de las diferentes fuentes objeto de esta revisión permiten concluir que el uso de Romosozumab está asociado a un menor riesgo de fracturas vertebrales, clínicas (no vertebrales más vertebrales asintomáticas) y no vertebrales (aunque menos significativo) frente a placebo y otros fármacos antirresortivos, como son los bifosfonatos (alendronato) o análogos de la hormona paratiroidea, como la teriparatida, e incluso, otro tipo de anticuerpos monoclonales, como el denosumab.

Aunque en muchos de los estudios analizados se realizó un primer tratamiento con romosozumab y una posterior transición a denosumab a partir del segundo año, el riesgo de fracturas ha demostrado ser menor en aquellas pacientes tratadas previamente con el romosozumab.

También se ha demostrado, según Shimzu ¹³ que un tratamiento previo al inicio del romosozumab con bifosfonatos disminuye la eficacia del anticuerpo a la hora de aumentar la densidad ósea.

Respecto a los cambios observados en la BMD, las pacientes tratadas con el anticuerpo objeto de esta revisión, presentaron aumentos significativos a nivel lumbar, de la cadera y del cuello del fémur, tanto al inicio del tratamiento como tras la transición posterior a denosumab.

Cabe destacar, que los aumentos más considerables tras el inicio del tratamiento con R, se han observado con dosis de 210 mg s.c. administrados mensualmente durante 12 meses. También se ha demostrado su eficacia tras un segundo curso de 12 meses adicionales ^{15,17}.

Por otro lado, los resultados en los marcadores bioquímicos, como son el marcador de formación y resorción ósea, P1NP y β -CTX, respectivamente, han confirmado la eficacia del R con su particular efecto dual.

Todos los ensayos han mostrado un aumento prácticamente inmediato de P1NP, junto con una disminución de β -CTX tras el inicio del tratamiento con el anticuerpo, no obstante, con el tiempo los niveles vuelven a los valores de partida. El ensayo de Kobayakaya¹², además, se analizó el marcador de resorción TRACP-5b, mostrando una disminución más acentuada en el grupo que recibió romosozumab.

En referencia a los efectos adversos, no se han observado reacciones secundarias de gravedad severa relacionadas directamente con el uso del fármaco. Sin embargo, se ha mostrado de forma predominante la aparición de reacciones de hipersensibilidad, sobre todo en el lugar de inyección (de categoría leve) tras la administración de la primera dosis.

En algunos casos particulares, se han notificado fracturas femorales atípicas o osteonecrosis de mandíbula, no obstante, no hay indicios que relacionen estos efectos con el uso del fármaco.

Por otro lado, las pacientes tratadas con R han desarrollado anticuerpos anti-romosozumab y en algunos casos anticuerpos neutralizantes del fármaco, aun así no se ha visto afectada la eficacia del mismo.

Conclusión

Resumiendo, el Romosozumab es un anticuerpo monoclonal que ejerce un efecto dual, aumentando la formación ósea y disminuyendo la resorción de forma muy efectiva. Por tanto, un año de tratamiento con el fármaco, a dosis de 210 mg s.c. administrado mensualmente, durante 12 meses, seguido o no de un tratamiento secuencial con denosumab junto a un posible segundo curso de Romosozumab, disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, clínicas y no vertebrales, con lo cual, este nuevo fármaco es idóneo como tratamiento de primera línea en la osteoporosis postmenopáusica.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Coughlan T, Dockery F. CME GERIATRIC MEDICINE Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clinical Medicine*. 2014;14 (2):187–91.
2. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. [cited 2022 Jan 17]; Available from: www.ajog.org
3. Kelsey JL. Risk factors for osteoporosis and associated fractures. *Public Health Rep*. 1989 Sep-Oct;104 Suppl(Suppl):14-20. PMID: 2517695.
4. Słupski W, Jawień P, Nowak B. Botanicals in Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrients* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jan 17];13(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34064936/>
5. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clinica Chimica Acta*. 2001 Nov 1;313(1–2):95–105.
6. Jamka K, Adamczuk P, Skowrońska A, Bojar I, Raszewski G. Assessment of the effect of estradiol on biochemical bone turnover markers among postmenopausal women. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* [Internet]. 2021 Jun 14 [cited 2022 Jan 17]; 28(2):326–30. Available from: <http://www.aaem.pl/Assessment-of-the-effect-of-estradiol-on-biochemical-bone>
7. Brecht JG, Kruse HP, Möhrke W, Oestreich A, Huppertz E. Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *International journal of clinical pharmacology research* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jan 17];24(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15575171/>
8. Tanaka S, Matsumoto T. Sclerostin: from bench to bedside. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2020 39:3 [Internet]. 2020 Nov 18 [cited 2022 Jan 17];39(3):332–40. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00774-020-01176-0>
9. Mcclung MR. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. 2018 [cited 2022 Jan 17]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.afos.2018.03.002>
10. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2016 Oct 20 [cited 2022 Jan 17];375(16):1532–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27641143/>
11. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2022 Jan 17];33(7):1219–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573473/>

12. Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Jun 3 [cited 2022 Jan 17];11(1):1–9.
Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-91248-6>
13. Shimizu T, Arita K, Murota E, Hiratsuka S, Fujita R, Ishizu H, et al. Effects after starting or switching from bisphosphonate to romosozumab or denosumab in Japanese postmenopausal patients. *Journal of bone and mineral metabolism* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Jan 17];39(5):868–75.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847831/>
14. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2017 Oct 12 [cited 2022 Jan 17];377(15):1417–27.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892457/>
15. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Meisner P, et al. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jan 17];33(8):1397–406.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694685/>
16. Schurman L. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *Actualizaciones en Osteología* [Internet]. 2014 Jan 29 [cited 2022 Jan 17];10(2):248–59.
Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1305224>
17. Kendler DL, Bone HG, Massari F, Gielen E, Palacios S, Maddox J, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Jan 17];30(12):2437–48.
Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31628490/>
18. Anna Mallafré, ginecóloga y sexóloga en la Clínica Sagrada Familia, especialista en fertilidad y reproducción asistida. Ponencia COFM. Soluciones no hormonales en el manejo de la menopausia.