

Revisión

Papel del romosozumab en la práctica clínica a la luz de la evidencia

Alejandro Román-González  ¹, Carlos Alfonso Builes-Barrera ¹,
Francisco Fidencio Cons Molina ²

¹Hospital Universitario San Vicente Fundación, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

²Centro de Investigación en Artritis y Osteoporosis, Mexicali, Baja California, México

Cómo citar: Román-González A, Builes-Barrera CA, Cons Molina FF. Papel del romosozumab en la práctica clínica a la luz de la evidencia. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(3):e687. <https://doi.org/10.53853/encr.8.3.687>

Recibido: 28/Jul/2020

Aceptado: 12/Nov/2021

Publicado: 17/Dic/2021

Resumen

Objetivos: La osteoporosis es una enfermedad sistémica ósea caracterizada por un deterioro en la calidad y cantidad de hueso que determina un riesgo de fracturas. Existen múltiples opciones de tratamiento para disminuir este desenlace. Sin embargo, algunos pacientes las presentan, a pesar del tratamiento, y otros tienen un riesgo muy alto de sufrirlas. En particular, los pacientes con fractura reciente, T-score <-3.0, fracturas durante el uso de glucocorticoides y pacientes mayores de 70 años tienen un mayor riesgo comparado con otros pacientes. En estos casos, las terapias osteoanabólicas brindan una mejor protección ósea y deben considerarse la primera línea de tratamiento. En este manuscrito se revisa la evidencia de romosozumab

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura acerca del medicamento romosozumab.

Discusión: El descubrimiento del gen alterado de la esclerostina en la génesis de la enfermedad de Van Buchem y la esclerosteosis, permitió el desarrollo de un anticuerpo monoclonal contra esta proteína, el romosozumab. Este medicamento es un anabólico óseo que disminuye el riesgo de fracturas y es de uso recomendado en pacientes con osteoporosis de muy alto riesgo. Su uso es por 12 meses, aunque existe evidencia de re-tratamiento. Este medicamento brinda una oportunidad para los pacientes más difíciles de tratar o con osteoporosis de muy alto riesgo

Conclusiones: El romosozumab es una nueva opción de tratamiento para los casos más graves de osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis, romosozumab, esclerostina, denosumab, teriparatida, fracturas.

 **Correspondencia:** Alejandro Román-González, Calle 64 # 51D-154, Bloque 6 de Pensionados, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia. Correo-e: alejandro.roman@udea.edu.co

Role of romosozumab in clinical practice in the light of evidence

Abstract

Objective: Osteoporosis is a systemic bone disease characterized by a deterioration in bone quality and quantity that determines a risk of fractures. There are multiple treatment options to reduce this outcome. However, some patients develop fractures, despite treatment, and others have a very high risk of suffering them. In particular, patients with recent fracture, T-score <-3.0, fractures during glucocorticoid use and patients older than 70 years are at higher risk compared to other patients. In these cases, osteoanabolic therapies provide better bone protection and should be considered the first line of treatment. In this manuscript we review the evidence for romosozumab.

Methods: A literature search of the drug romosozumab was performed.

Discussion: The discovery of the altered sclerostin gene in the genesis of Van Buchem disease and sclerosteosis allowed the development of a monoclonal antibody against this protein, romosozumab. This drug is a bone anabolic that reduces the risk of fractures and is recommended for use in patients with very high risk osteoporosis. Its use is for 12 months, although there is evidence of re-treatment. This drug provides an opportunity for the most difficult to treat patients or those with very high risk osteoporosis

Conclusions: Romosozumab is a new treatment option for the most severe cases of osteoporosis

Key words: Osteoporosis, romosozumab, sclerostin, denosumab, teriparatide.

Destacados

- La enfermedad de Van Buchem y la esclerosteosis se producen por alteraciones en la esclerostina.
- Romosozumab es un anticuerpo monoclonal contra la esclerostina.
- Romosozumab mejora la densidad mineral ósea.
- Romosozumab ha demostrado disminuir fracturas.
- Romosozumab no debe ser usado en pacientes con historia de infarto o ictus.

Introducción

La osteoporosis es un trastorno óseo, caracterizado por pérdida en la cantidad y calidad de hueso, que predispone a un mayor riesgo de fractura (1). Las fracturas son un evento catastrófico con una expresión clínica amplia, desde las asintomáticas, hasta las fracturas de cadera (2). Muchos de los pacientes mayores de 60 años no son evaluados para detectar osteoporosis, a pesar de que es una enfermedad que aumenta con la edad y se asocia con una mortalidad elevada. Además de su alta incidencia, es costosa, dado que las fracturas, desenlace principal de la osteoporosis, pueden requerir tratamiento quirúrgico. Por citar un ejemplo, el reemplazo total de cadera tiene un promedio de estancia intrahospitalaria de once días y un costo estimado de 2459 dólares en Colombia (3).

Otras consecuencias de las fracturas de cadera son una mortalidad del 10 % al 20 % a un año, y una segunda fractura en el 40 % al 86 % de los casos. Después de la fractura un 25 % requerirá

asistencia en casa y el 60 % no recuperará la funcionalidad previa (3).

El tratamiento ideal para la osteoporosis, además de prevenir fracturas, debe mejorar la calidad del hueso, restaurar la microarquitectura y estimular la formación de hueso nuevo para contrarrestar la pérdida de la densidad mineral ósea (DMO) e incluso aumentar la misma. La primera línea de tratamiento farmacológico para la osteoporosis son los bisfosfonatos. Estos son un grupo de fármacos antirresortivos entre los cuales se encuentran: alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato, que, aunque aumentan la masa ósea, no restauran la microarquitectura esquelética.

Por otra parte, los agentes anabólicos óseos como teriparatida y abaloparatida tienen la propiedad de mejorar tanto la cantidad como la calidad de la microarquitectura del hueso, a través de la activación del modelado óseo que permite generar hueso nuevo; aunque activan las unidades de resorción ósea con osteoclastos, responsables del proceso de remodelado óseo, predomina

la formación, lo que proporciona una ventana anabólica más amplia.

El tiempo de administración de los anabólicos óseos está limitado por cuestiones de seguridad a un máximo de dos años (4) y obliga, una vez que se suspende, a continuar con un antirresortivo para evitar perder la masa ósea ganada en lo que se conoce como tratamiento secuencial (4).

Debido a que los antirresortivos fueron los primeros fármacos disponibles para tratar la osteoporosis, es una práctica común entre los médicos iniciar el tratamiento de osteoporosis con un bisfosfonato. Sin embargo, evidencias recientes soportan una mayor eficacia de un tratamiento con un anabólico óseo, seguido de un antirresortivo a largo plazo, sin olvidar que la osteoporosis es una enfermedad crónica y requiere tratamiento continuo (4,5).

Historia del romosozumab y mecanismo de formación ósea

La esclerostina, clave en el proceso de formación ósea, es codificada por el gen *SOST* (6). El descubrimiento de esta proteína fue realizado por grupos independientes que investigaban la etiología de dos síndromes autosómicos recesivos infrecuentes, asociados a masa ósea elevada: la esclerosteosis y la enfermedad de Van Buchem (6). La esclerostina se produce en los osteocitos y se une al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP5 y LRP6). La vía de señalización Wnt (canónica o relacionada a β -catenina) constituye un mecanismo esencial en la regulación del remodelado óseo, es capaz de ejercer un control global sobre el osteoblasto, favoreciendo su proliferación, diferenciación o apoptosis. Además, al activarse la vía Wnt canónica aumentan los niveles de β -catenina llevando al aumento de la expresión de osteoprotegerina (Fig. 1) (7,8). La deficiencia genética de la esclerostina en roedores está asociada con masa ósea elevada, aumento de la formación ósea tanto en trabéculas como en hueso cortical, calidad ósea normal y mayor resistencia ósea (9).

La esclerosteosis se caracteriza por sobrecrecimiento óseo progresivo de predominio en cabeza y mandíbula asociado con sindactilia.

Los neonatos afectados suelen lucir normales, excepto por la sindactilia y en la progresión de la niñez a la adultez se desarrolla dismorfia facial, así como atrapamiento de nervios craneales que causan parálisis facial, pérdida visual, neuralgia, anosmia y pérdida auditiva sensitiva. Se puede presentar hipertensión endocraneana en la hiperostosis calvaria (6). Esta enfermedad se produce por mutaciones en el gen *SOST*. En las radiografías se aprecia hiperostosis y aumento en la densidad de la calota, la base del cráneo y en la diáfisis de los huesos tubulares. También se observan costillas y clavículas densas y amplias, esclerosis de la escápula y la pelvis, sin aumento en el tamaño; en la densitometría ósea hay una densidad mineral ósea incrementada (10). La enfermedad de Van Buchem se produce por una delección bialélica de 52 kb en *SOST* (11); las manifestaciones clínicas son más sutiles en comparación con la esclerosteosis. Los casos heterocigotos de ambos trastornos tienen masa ósea moderadamente elevada, sin otras características fenotípicas o clínicas.

Romosozumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 antiesclerostina con actividad dual antirresortiva y osteoformadora (12). Este medicamento estimula la formación de nuevo hueso en las superficies trabecular y cortical al estimular la actividad osteoblástica. Se ha demostrado que incrementa el tamaño y actividad de las células de revestimiento óseo y los osteoblastos (13). Parece que este medicamento desacopla parcialmente la resorción y la formación ósea, esto dado por un incremento en la producción de osteoprotegerina por el osteoblasto y las células de revestimiento óseo, lo que previene la diferenciación del osteoclasto y su actividad. Esto parece explicar su mecanismo dual de formación y anti-resorción.

El pico plasmático es de cinco días y la concentración de estado estable se alcanza en tres meses. Tiene una vida media de 12.8 días y un volumen de distribución de 3.92 litros. La dosis aprobada es 210 mg subcutáneo cada mes, durante doce meses. No requiere ajuste en falla renal, aunque en estadios IV y V hay mayor riesgo de hipocalcemia (14). A la fecha de la realización de este manuscrito se encontraba aprobado en Japón, Corea del Sur, Estados Unidos, Canadá y la Unión Europea.

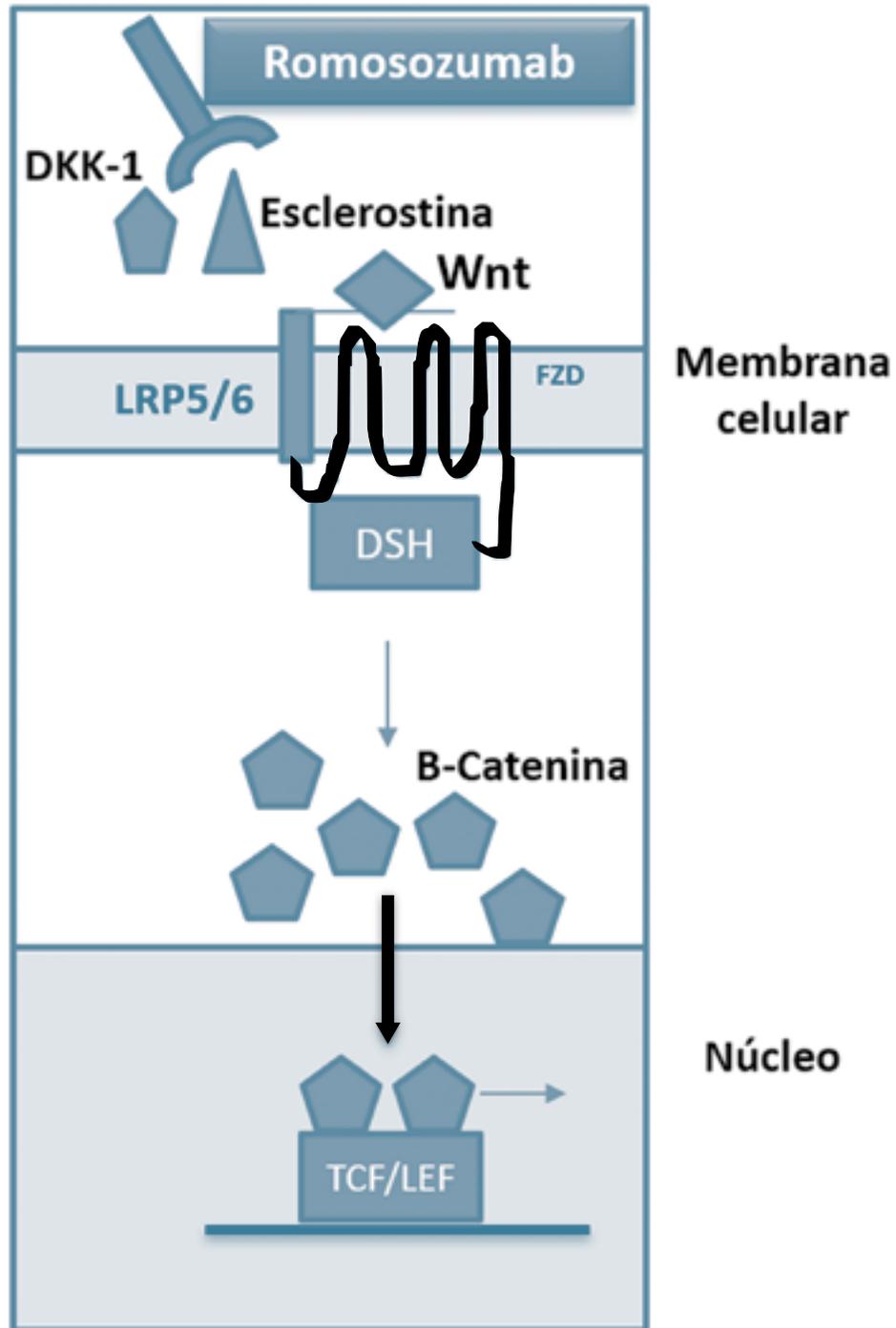


Figura 1. Vía de acción de la esclerostina e inhibición por Romosozumab

Nota: Esclerostina es secretada por el osteocito. Romosozumab es un anticuerpo humanizado contra la esclerostina. Esto previene la unión de esta proteína a LRP 5/6. Por ende, Wnt se une a LRP5/6 y a su corresponsor, frizzled (FZD). Se activa la vía Wnt, con producción de β -catenina y traslocación al núcleo, y esto permite la diferenciación del osteoblasto, proliferación y supervivencia del mismo, y por ende formación del hueso. Esclerostina tiene un papel inhibitorio de la formación ósea y romosozumab inhibe esclerostina, incrementando la formación ósea. Es decir, romosozumab bloquea la inhibición (mediada por esclerostina) de la formación ósea.

Fuente: elaboración propia.

Estudios clínicos antifracturas de romosozumab: estudios ARCH, FRAME

Dos estudios fase III han evaluado los efectos de romosozumab en la reducción del riesgo de fractura (tabla 1). El primero fue el estudio FRAME (Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis) (15). Este fue publicado en el *New England Journal of Medicine* en el 2016 por Cosman y colaboradores. Fue un estudio internacional, aleatorizado, doble ciego, con 7180 mujeres, con una edad promedio de 71 años, que recibieron romosozumab 210 mg cada mes (n=3591) o placebo (n=3589) durante doce meses, seguido de doce meses adicionales de terapia con denosumab 60 mg cada seis meses,

en ambos grupos de tratamiento. Durante los primeros doce meses de terapia romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en un 73 %, comparado con placebo (0.5% vs. 1.8%, RR 0.25 p<0.001). En las mujeres con radiografías de columna disponibles para análisis, fueron detectadas fracturas vertebrales en 16 de 3321 pacientes en el grupo de romosozumab y en 59 de 3322 pacientes en el grupo placebo. El tratamiento con romosozumab reduce el riesgo de fractura clínica en un 36 % a los doce meses, y el riesgo de fractura no vertebral en un 25 % en comparación con placebo. La reducción de fracturas no vertebrales no fue estadísticamente significativa (1.6 % vs. 2.1 % HR 0.75 p=0.10) (15).

Tabla 1. Estudios con desenlaces de fracturas de romosozumab.

Nombre del estudios	ARCH	FRAME
N=	4093	7180
Población	Mujeres postmenopáusicas con fractura por fragilidad.	Mujeres postmenopáusicas con T score de -2.5 a -3.5 en cadera total o cuello femoral.
Intervención y comparador	Romosozumab 210 mg mes subcutáneo por un año vs. alendronato 70 mg/semanal. Fase abierta de alendronato en ambos grupos.	Romosozumab 210 mg cada mes vs. placebo por 12 meses. Luego denosumab 60 mg cada 6 meses, por 12 meses en ambos grupos.
Desenlace primario	Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a 24 meses. Incidencia acumulada de fracturas clínicas (no vertebral y sintomática vertebral).	Incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales a 12 y 24 meses.
Resultados	Nuevas fracturas vertebrales grupo romosozumab 6.2 % (127 de 2046 pacientes vs. alendronato 11.9 % (243 de 2047) RR 0.52 IC 95 0.40-0.66 p<0.001. Fracturas clínicas romosozumab 9.7 % (198 de 2046 pacientes vs. alendronato 13 % (266 de 2047 pacientes) HR 0.73 IC 95 0.61-0.88 p<0.001.	A 12 meses: nuevas fracturas vertebrales grupo romosozumab 0.5 % (16 de 3322 pacientes). Placebo 1.8 % (59 de 3322) RR 0.27 IC 95 0.16-0.47 p<0.001. A 24 meses: grupo romosozumab 0.6 % (21 de 3325). Placebo 2.5 % (84 de 3327) RR 0.25 IC 95 0.16-0.49 p<0.001.

Como hallazgo interesante se observó una diferencia en la respuesta a la fractura no vertebral según la localización de los sitios de estudio. En un análisis preespecificado se encontró una interacción significativa del sitio geográfico en la reducción del riesgo de fractura no vertebral ($p=0.041$). En Latinoamérica el riesgo de fractura no vertebral fue menor que en otras partes del mundo 1.5 % (24 de 1550 pacientes) en el grupo de romosozumab versus 1.2 % (19 de 1534 pacientes) en el grupo placebo (HR 1.25; 95 % CI, 0.68–2.27) y para el resto del mundo fue de 1.6 % (32 de 2039 pacientes) en el grupo de romosozumab versus placebo 2.7 % (56 de 2057). Es decir, el riesgo de fractura no vertebral en el grupo placebo de Latinoamérica fue inferior al grupo placebo del resto del mundo (1.2 % vs. 2.7 %), lo que amerita una evaluación más detallada.

En este estudio no hubo efecto de romosozumab en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales (15). Sin embargo, en un análisis post-hoc se excluyeron los sitios de estudios de Latinoamérica ($n=3084$) y el riesgo de fractura no vertebral se redujo significativamente en un 42 % ($p=0.012$) después de doce meses de tratamiento con romosozumab. Se ha propuesto que este hallazgo es explicado por un riesgo de fractura no vertebral más bajo en Latinoamérica comparado con el resto del mundo, como ya fue explicado y de un FRAX® más bajo. La mediana de FRAX® para fracturas osteoporóticas mayores fue del 7.3 % vs. 14.5 %, y de fractura de cadera fue del 3.0 % vs. 5.7 %, respectivamente, para Latinoamérica vs. resto del mundo (15).

Durante el segundo año del estudio FRAME se observó una tendencia en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales y fracturas clínicas en el grupo que recibió romosozumab, en comparación con el grupo con placebo, aunque esto no alcanzó significancia estadística.

Por lo tanto, este estudio estableció la eficacia del romosozumab para prevenir las fracturas vertebrales, mientras que la prevención de las fracturas no vertebrales no fue respaldada por completo por este estudio (15). En un análisis retrospectivo de los datos publicados recientemente, los autores concluyeron que las ganancias de la DMO a los dos años en la

columna lumbar y la cadera con romosozumab se aproximaron al efecto de siete años de administración continua de denosumab (16).

El segundo estudio fue el ARCH (Active-Controlled Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk) (17), que incluyó una población de mayor edad y con mayor riesgo de fractura. Se compararon los efectos de romosozumab 210 mg cada mes ($n=2.046$) contra alendronato oral 70 mg cada semana ($n=2.047$) durante doce meses, seguido de otro año donde ambos grupos recibieron alendronato. Este es uno de los pocos estudios publicados en osteoporosis que compara dos medicamentos cabeza a cabeza. El total de las 4093 mujeres tenían un riesgo más alto de fractura comparado con las mujeres que participaron en el estudio FRAME. La edad promedio de las participantes en el estudio fue de 74.3 años, y más de la mitad de las mujeres tenían 75 años o más. El promedio de T-score al inicio del tratamiento en columna lumbar fue de -2.96 y en fémur total de -2.80 . El 99 % de las mujeres tenían antecedentes de fractura por fragilidad desde los 45 años, y el 96.1 % de las mujeres tenían al menos una fractura vertebral y/o fractura de fémur proximal previa. Después de doce meses de tratamiento se encontraron nuevas fracturas vertebrales en 4.0 % de las mujeres que recibieron romosozumab y en 6.1 % de mujeres tratadas con alendronato, lo que resulta en una reducción en el riesgo relativo (RR) de fractura vertebral, en comparación con alendronato, de 37 % ($p=0.003$) en solo un año de tratamiento. El riesgo de fractura clínica se redujo en un 28 % (Hazard Ratio (HR) 0.72; IC 95 %, 0.54–0.96) con romosozumab en comparación con alendronato.

A los 24 meses se encontró una reducción del RR de 48 % de fracturas vertebrales en el grupo romosozumab–alendronato (6.2 %) comparado con el grupo alendronato–alendronato (11.9%) ($p<0.001$). Las fracturas clínicas ocurrieron en 9.7 % del grupo romosozumab–alendronato comparado con 13 % en el grupo alendronato–alendronato. Esto representa un 27 % menos de riesgo con romosozumab ($p<0.001$). El riesgo de fracturas no-vertebrales fue un 19 % menor en el grupo romosozumab–alendronato comparado con el grupo alendronato–alendronato (8.7 % vs. 10.6 %; $p=0.04$). El riesgo de fractura de cadera

fue también más bajo (38 % menor, 2.0 % vs. 3.2 %; $p=0.02$), aunque ninguno de los estudios de fase III fue diseñado con el poder suficiente para evaluar el efecto del tratamiento con romosozumab sobre el riesgo de fractura de cadera.

La DMO en columna aumentó en 13.7 % después de doce meses de tratamiento con romosozumab en comparación con el 5.0 % con alendronato. El aumento de la DMO en fémur total fue mayor con romosozumab (6.2 %) vs. alendronato (2.8 %).

Durante el segundo año, 45 mujeres que habían sido tratadas con romosozumab tuvieron nuevas fracturas vertebrales mientras 1115 mujeres tratadas con alendronato en los años 1 y 2 tuvieron nuevas fracturas vertebrales. El aumento de la DMO fue similar en ambos grupos de tratamiento durante el año 2. Las mujeres tratadas con romosozumab seguido de alendronato tuvieron incrementos totales en columna lumbar y fémur total de 15.2 % y 7.1 %, respectivamente.

Romosozumab vs. teriparatida

El estudio STRUCTURE (Study evaluating effect of RomosozUmab Compared with Teriparatide in the postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture previously treated with bisphosphonate therapy) comparó romosozumab contra teriparatida en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en transición desde un bisfosfonato (18). Este estudio incluyó pacientes tratadas con bisfosfonatos orales por tres años o más y alendronato el año previo, con un T-score de -2.5 o menor en columna lumbar, fémur total o cuello femoral y antecedente de fractura. Las pacientes se asignaron a romosozumab 210 mg cada mes ($n=218$) o teriparatida 20 sc cada día ($n=218$). El incremento en la DMO areal de fémur total fue 3.2 % mayor con romosozumab comparado con teriparatida (2.6 % vs. -0.6 %, $p<0.001$). El cambio porcentual en cuello femoral y columna lumbar fue estadísticamente mayor con romosozumab que con teriparatida (18).

Romosozumab en hombres

El estudio fase III BRIDGE (A Study to Compare the Safety and Efficacy of Romosozumab (AMG

785) versus Placebo in Men With Osteoporosis) demostró que romosozumab incrementa la DMO de fémur proximal y columna en hombres con osteoporosis (19). Este estudio incluyó hombres con un T-score en columna o fémur total de -2.5 o menor, un T-score en cuello femoral de -1.5 o menor, pero con antecedente de una fractura no vertebral por fragilidad o una fractura vertebral. Los pacientes se asignaron a un tratamiento por doce meses con romosozumab 210 mg sc cada mes ($n=163$) o placebo ($n=82$). El incremento en la DMO en columna lumbar fue de 12.1 % y en fémur proximal de 2.5 %. En placebo el incremento fue de 1.2 % y 0.5 %, respectivamente, con diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$) (19).

Seguridad del romosozumab

En los ensayos clínicos el romosozumab ha sido bien tolerado. Se informaron reacciones en el sitio de inyección en 4.4 % a 5.2 % de los participantes que recibieron romosozumab 210 mg cada mes vs. 2.6 % a 2.9 % de los controles. Un paciente en un estudio de fase I de romosozumab presentó elevación transitoria y sintomática de transaminasas hepáticas, pero en general es una terapia segura desde el punto de vista hepático. Se han descrito reducciones leves, transitorias y asintomáticas en el calcio sérico con incrementos recíprocos esperados en la hormona paratiroidea (PTH) (17).

En el estudio FRAME las reacciones leves en el sitio de la inyección fueron los efectos adversos más comunes observados en 5.2 % de pacientes tratados con romosozumab vs. 2.9 % de pacientes tratados con placebo. Otros eventos adversos incluyeron hiperostosis, eventos cardiovasculares, osteoartritis y cáncer, los cuales estaban equilibrados entre ambos grupos. Se observó una fractura femoral atípica y dos casos de osteonecrosis de la mandíbula en el grupo con romosozumab (15).

Las pacientes con deficiencia de vitamina D fueron excluidas de los estudios FRAME (11) y ARCH (15,17). A las mujeres participantes con concentraciones en suero de ≤ 40 ng/ml de 25-hidroxivitamina D3 se les dio una dosis de carga de 50000 a 60000 UI de vitamina D3 al inicio del estudio. Adicionalmente, todas las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio

(500 mg a 1000 mg) y vitamina D3 (600 UI a 800 UI). En el estudio FRAME el calcio sérico promedio disminuyó en un 2.2 % después de un mes de tratamiento con romosozumab.

Se han detectado anticuerpos antiromosozumab en el 15 % y 20 % de los pacientes durante el primer año de tratamiento. Aproximadamente el 3% de pacientes desarrollaron anticuerpos con actividad neutralizante *in vitro*. Sin embargo, no hubo evidencia de que estos anticuerpos alteraran la eficacia o la seguridad de tratamiento. Ni la presencia ni el título de anticuerpos se correlacionó con reacciones en el sitio de inyección u otros eventos adversos.

Dado que la proliferación celular en muchos tejidos está regulada por señalización Wnt canónica, existe una preocupación teórica acerca de la posibilidad de inducir malignidad con un tratamiento anti-esclerostina. En un estudio preclínico no se observaron eventos adversos relacionados con la incidencia de tumores en ratas tratadas con romosozumab a lo largo de su vida [20]. Esto difiere con los estudios de inducción de osteosarcoma en ratas tratadas con teriparatida o abaloparatida. En los pacientes con esclerosteosis y enfermedad de Van Buchem no se ha reportado un riesgo elevado de malignidad (6).

Durante el estudio FR AME, que fue realizado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica de 70.9 años promedio de edad y donde solo 2 de cada 10 mujeres tenían antecedente de fracturas vertebrales o no vertebrales previas, no hubo señales de aumento en los eventos cardiovasculares serios (ECVS) adjudicados en los primeros doce meses de tratamiento entre el grupo placebo (1.1 %), y el grupo que recibió romosozumab (1.2 %); ni durante el segundo año de tratamiento donde ambos grupos (2.2 % vs. 2.3 %) recibieron denosumab durante doce meses. Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de mortalidad entre los grupos con romosozumab (0.8 %) y con placebo (0.6 %).

En el estudio ARCH se observó un desequilibrio en el número de ECVS con más eventos en el grupo que recibió romosozumab que en el que recibió alendronato (2.5 % vs. 1.9 %; OR: 1.31; IC 95 %: 0.85–2.00), durante el primer período doble ciego de doce meses (17). Las posibles explicaciones

podrían estar en un efecto cardioprotector de alendronato o la diferencia en las poblaciones de estudio entre los dos estudios de fase III con sujetos del estudio ARCH que muestran un mayor riesgo cardiovascular al inicio del estudio (21). Con base en estos resultados, la Autoridad Sanitaria en Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), después de revisar datos adicionales sobre los eventos adversos cardiovasculares, aprobó el uso de romosozumab para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica a partir de mayo de 2019, con la advertencia de que “puede aumentar el riesgo de infarto del miocardio, eventos cerebrovasculares y muerte de origen cardiovascular, por lo que es importante seleccionar cuidadosamente a los pacientes para este tratamiento, evitando su uso en pacientes que han presentado un infarto del miocardio o un evento cerebrovascular en el año anterior”.

El promedio de edad en el estudio ARCH fue de 74.4 años, un poco mayor que el FRAME. En el ARCH, después de doce meses de tratamiento, se presentaron eventos cardiovasculares adjudicados. Estos incluyeron eventos cerebrovasculares, eventos cardíacos isquémicos, insuficiencia cardíaca, revascularizaciones no coronarias y muerte por causa cardiovascular. Los ECVS fueron reportados con mayor frecuencia en el grupo que recibió romosozumab (2.5 %), comparado con el grupo que recibió alendronato (1.9 %). Durante el segundo año de tratamiento, cuando ambos grupos utilizaron alendronato durante otros doce meses, los ECVS no fueron diferentes entre ambos grupos (6.1 % vs. 6.5 %). Treinta de las 2.040 mujeres (1.5 %) en el grupo de romosozumab murieron durante el primer año de tratamiento en comparación con 21 de 2.014 mujeres (1.0 %) en el grupo con alendronato. La diferencia de 0.5 % en mortalidad persistió durante todo el período de tratamiento con alendronato (22).

Esta elevada tasa de ECVS y de mortalidad puede ser explicada en parte por la avanzada edad de las pacientes, que además presentaban un riesgo muy alto de fracturas desde el momento de ingresar al estudio.

El mecanismo del efecto cardiovascular adverso es desconocido. Cualquier mecanismo potencial tendría que explicar la disparidad

de resultados entre el estudio controlado con placebo (FRAME) y el estudio con comparador activo (ARCH) (23). Se ha sugerido un beneficio cardiovascular del alendronato o bien, que la diferencia entre alendronato versus romosozumab es explicable por azar (24). La ausencia de un efecto deletéreo cardiovascular en el estudio contra placebo (FRAME) y el hecho de que las tasas de eventos cardiovasculares no cambien cuando se suspende romosozumab, reduce la posibilidad de que este efecto sea por el fármaco e incrementa la posibilidad de que sea explicable por el azar solamente (23).

Un mecanismo potencial que explique los eventos cardiovasculares es que la terapia antiesclerostina puede aumentar la calcificación vascular. Por ejemplo, la actividad de la fosfatasa alcalina en las células de músculo liso vascular es un marcador de calcificación y la fosfatasa alcalina ósea es estimulada transitoriamente por romosozumab (25). La esclerostina también aumenta durante la calcificación vascular *in vitro*, pero no se sabe si es una causa o un efecto (7). No obstante, en pacientes con deficiencia genética de esclerostina no se ha demostrado un incremento en el riesgo cardiovascular aterosclerótico (26). Adicionalmente, los estudios preclínicos en monos y murinos con bloqueos del gen de la esclerostina, no encontraron alteración en la función cardiovascular, calcificación vascular, progresión de la aterosclerosis o inflamación (20,27). Por otro lado, estudios recientes (24) sugieren un potencial efecto causal de romosozumab en los eventos cardiovasculares, basado en metaanálisis de los estudios mencionados y por variantes genéticas de SOST, que pueden estar asociadas con riesgo mayor de infarto agudo de miocardio, revascularización, eventos cardiovasculares mayores, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistólica y adiposidad central (24). Su uso debe ser limitado a pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida y con un seguimiento de estudios futuros que aclaren este interrogante.

Ventajas, desventajas y usos potenciales del romosozumab

El desarrollo de romosozumab ha sido reconocido como una oportunidad para desarrollar

un nuevo tratamiento para la osteoporosis que, al bloquear la acción de la esclerostina, activa la formación de hueso y al mismo tiempo reduce la resorción ósea, siendo este un mecanismo de acción único (17). La posibilidad de utilizar un anticuerpo monoclonal antiesclerostina creció en probabilidad a medida que las características clínicas de la deficiencia de esclerostina fueron reconocidas en la esclerosteosis y en la enfermedad de Van Buchem. Además, en modelos preclínicos en animales romosozumab normaliza la masa y fuerza óseas (7). El uso de romosozumab seguido de un fármaco antirresortivo reduce el riesgo de fracturas en forma importante y produce incrementos más rápidos y más altos en la DMO, y en la resistencia ósea que con cualquier otro tratamiento actual contra la osteoporosis (28).

Este medicamento puede tener algunas limitaciones particulares en el sistema de salud. La dosis recomendada de romosozumab es de 210 mg requiere una pluma aplicadora precargada que contiene 105 mg de romosozumab en 1.17 ml de solución (90 mg/ml). Por ende, deben usarse dos plumas aplicadoras precargadas para cada dosis mensual. La segunda inyección debe administrarse por vía subcutánea inmediatamente después de la primera, pero en un lugar de la inyección distinto. Esto debe hacerse una vez al mes durante doce meses, y al igual que denosumab debe ser aplicado por personal de la salud.

Dado el efecto importante en la masa ósea, su uso está limitado a tan solo doce meses y además entraría a competir con medicamentos incluidos en el sistema de salud colombiano con efectividad clínica demostrada como el zoledronato, denosumab o teriparatida. Se desconoce si el medicamento puede repetirse en ciclos adicionales, aunque estudios recientes sugieren que un nuevo ciclo de romosozumab puede incrementar la DMO (29) y el uso por 24 meses continua mejorando la DMO (30). Una ventaja adicional comparada con teriparatida es la comodidad de la dosis mensual y que el tratamiento es solo por un año, mientras que teriparatida son inyecciones diarias por dos años.

Al momento de escribir este artículo se desconoce el precio del medicamento en Colombia. Las propiedades de romosozumab obligan a seleccionar apropiadamente el paciente

candidato a este tratamiento (23). Si bien es claro que puede ser usado en pacientes sin tratamientos previos, el mejor escenario es paciente con riesgo muy alto de fractura o en riesgo inminente de fractura. Por otra parte, los potenciales efectos adversos vasculares de romosozumab obligan a una evaluación previa del riesgo cardiovascular, estando contraindicado en todo paciente que haya presentado un infarto del miocardio o un evento vascular cerebral en el año previo.

Los escenarios clínicos para utilizar romosozumab serán en aquellos pacientes con osteoporosis con muy alto riesgo de fracturas, es decir aquellos pacientes con fracturas por fragilidad reciente que tienen un riesgo alto de refracturas en los primeros dos años (ejemplo con fracturas vertebrales o de cadera) o que tengan contraindicación a terapia anabólica ósea con teriparatida o abaloparatida como antecedente de radioterapia, neoplasias, falla renal avanzada o hiperparatiroidismo (31,32).

La actualización de las Guías 2020 de la Endocrine Society recomienda emplear romosozumab en pacientes con osteoporosis de muy alto riesgo de fractura como aquellos con un T-score <-2.5 y fractura previa o en pacientes con fracturas vertebrales múltiples (18,31,33). También se ha propuesto en pacientes con compromiso importante en cadera, por ejemplo, pacientes con fractura previa de cadera o un T-score de -2.5 o menor (34). En este caso, romosozumab puede ser una terapia para preferir antes que teriparatida (18,31,33) dado un mayor beneficio en cadera desde el punto de vista densitométrico, aunque no hay disponibles estudios cabeza a cabeza que busquen establecer superioridad en fracturas de romosozumab comparado con teriparatida. Sin embargo, romosozumab sí ha demostrado disminución en fracturas de cadera, este beneficio puede ser función del tamaño de la muestra de los estudios de romosozumab y no una ausencia de eficacia de teriparatida.

Ahora bien, es claro que el incremento de la DMO en cadera es mayor con romosozumab que con teriparatida [35]. Se comparó el contenido mineral óseo (CMO) de pacientes mediante tomografía computarizada cuantitativa (QCT) vertebral, que recibieron romosozumab, teriparatida y placebo, incrementándose en un

27 % y 19 % con los dos primeros, y declinando con placebo (-4 %). Así mismo, el CMO aumentó en cuello femoral en un 3.6 % con romosozumab, no incrementó con placebo y disminuyó 0.7 % con teriparatida a los doce meses. En un subestudio con QCT se ganó masa cortical con romosozumab y teriparatida en un 23.3 % y 10.9 %, respectivamente (35).

En un estudio con análisis de elementos finitos, la fortaleza de la cadera incrementó a los doce meses 2.5 % con romosozumab y 0.7 % con teriparatida (18). Esta evidencia soporta las recomendaciones de expertos que recomiendan romosozumab como una mejor opción en pacientes con riesgo muy alto de fracturas, en particular en pacientes con fracturas de cadera, otras fracturas no vertebrales, o DMO muy baja en cadera, por encima de teriparatida o abaloparatida (34). Adicionalmente, el riesgo de hipercalcemia es menor con romosozumab (<1 %) comparado con teriparatida (10 %) (18).

Se debe tener claro que en pacientes de muy alto riesgo de fractura (ejemplo, fracturas previas), el tratamiento secuencial con un agente anabólico, seguido de un potente antirresortivo, es más efectivo que iniciar con un antirresortivo (36). En el estudio FRAME se observó una reducción 80 % mayor en fractura vertebral en el segundo año en pacientes que recibieron romosozumab seguido de denosumab, en comparación con el grupo placebo-denosumab (15,37,38). En el estudio ARCH los efectos de la secuencia romosozumab-alendronato fueron claramente superiores a la terapia continua con alendronato (17).

Si se analiza el impacto de un tratamiento secuencial sobre fracturas en pacientes con osteoporosis, con un riesgo muy alto de fractura, iniciar el tratamiento con un agente anabólico óseo parece más apropiado para reducir rápidamente el riesgo de fractura (37). Hay que considerar que los tratamientos con agentes anabólicos óseos están limitados de 12 a 24 meses, y la eficacia disminuirá una vez se suspenda el tratamiento.

El incremento logrado en la DMO y en la reducción del riesgo de fracturas por los agentes anabólicos óseos se puede mantener empleando antirresortivos luego de la suspensión de los

anabólicos (36). Al tomar, por ejemplo, un hipotético agente anabólico óseo que redujo el riesgo de fractura de cadera en un 70 %, es decir logra una reducción del RR de 70 %, puede esperarse que el agente anabólico óseo, seguido de un antirresortivo para mantener el efecto durante un total de diez años, salve 33.8 fracturas de cadera/1000 pacientes años en mujeres de 70 años con una fractura por fragilidad reciente. En cambio, iniciar el tratamiento antirresortivo durante los primeros dos años logra una reducción del RR de 40 %, seguido de un agente anabólico óseo durante los últimos dos años, de un tratamiento de diez años ahorraría solo 20.0 fracturas de cadera/1000 pacientes año (36).

Los resultados de los estudios FRAME y ARCH muestran evidencias sólidas a los médicos y pagadores de servicios de salud, que el nuevo paradigma de terapia secuencial en osteoporosis (comenzar el tratamiento con un agente anabólico óseo en pacientes con riesgo muy alto de fractura, seguido de un antirresortivo potente) es posiblemente la estrategia más eficaz para la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis.

Financiación

Los autores no recibieron recursos para la elaboración o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Alejandro Román-González: he recibido honorarios como conferencista, investigación o advisory board de las siguientes compañías: Amgen, Sanofi, Universidad del Bosque, Valentech, Colciencias, Baxalta, Novartis, Novo Nordisk, Ultragenyx, Neuroeconomix, PTC, Recordati, Pfizer, Neurobusiness, Universidad de los Andes, Biotoscana, Igloo Lab; Carlos Alfonso Builes-Barrera: he recibido honorarios como conferencista, investigación o advisory board de las siguientes compañías: Merck, Sanofi, Lily, Abott, MSD, Amgen, Novartis; Francisco Fidencio Cons Molina: he recibido financiación para investigación de Amgen.

Referencia

- [1] Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N., Clarke B. L., Harris S. T., Hurley D.L., *et al.* American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract.* 2016;22(S4):1-42. <https://doi.org/10.4158/EP161435.GL>
- [2] Bliuc D., Nguyen N. D., Milch V. E., Nguyen T. V., Eisman J. A., Center J. R. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301(5):513-21. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.50>
- [3] Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med.* 1997;103(2A):12S-7S; discussion 7S-9S. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)90022-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)90022-X)
- [4] Anastasilakis A. D., Polyzos S. A., Yavropoulou M. P., Makras P. Combination and sequential treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(4):477-90. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1717468>
- [5] Camacho P. M., Petak S. M., Binkley N., Diab D. L., Eldeiry L. S., Farooki A., *et al.* American Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical Practice Guidelines For The Diagnosis And Treatment Of Postmenopausal Osteoporosis- 2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(S1):564-70. <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
- [6] Hamersma H., Gardner J., Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet.* 2003;63(3):192-7. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2003.00036.x>
- [7] Maeda K., Kobayashi Y., Koide M., Uehara S., Okamoto M., Ishihara A., *et al.* The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):1-37. <https://doi.org/10.3390/ijms20225525>

- [8] Tanaka S. Molecular understanding of pharmacological treatment of osteoporosis. *EFORT Open Rev.* 2019;4(4):158–64. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180018>
- [9] Minisola S. Romosozumab: from basic to clinical aspects. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(9):1225–8. <https://doi.org/10.1517/14712598.2014.920815>
- [10] Shah A. D., Shoback D., Lewiecki E. M. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *Int J Womens Health.* 2015;7:565–80. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S73244>
- [11] Bullock W. A., Robling A. G. WNT-mediated Modulation of Bone Metabolism: Implications for WNT Targeting to Treat Extraskelatal Disorders. *Toxicol Pathol.* 2017;45(7):864–8. <https://doi.org/10.1177/0192623317738170>
- [12] Kaplon H., Muralidharan M., Schneider Z., Reichert J. M. Antibodies to watch in 2020. *MAbs.* 2020;12(1):e1703531–24. <https://doi.org/10.1080/19420862.2019.1703531>
- [13] Blakely K. K., Johnson C. New Osteoporosis Treatment Means New Bone Formation. *Nurs Womens Health.* 2020;24(1):52–7. <https://doi.org/10.1016/j.nwh.2019.11.002>
- [14] Markham A. Romosozumab: First Global Approval. *Drugs.* 2019;79(4):471–6. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01072-6>
- [15] Cosman F., Crittenden D. B., Adachi J. D., Binkley N., Czerwinski E., Ferrari S., *et al.* Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>
- [16] Cosman F., Crittenden D. B., Ferrari S., Khan A., Lane N. E., 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. *J Bone Miner Res.* 2018;33(7):1219–26. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3427>
- [17] Saag K. G., Petersen J., Brandi M. L., Karaplis A. C, Lorentzon M., Thomas T., *et al.* Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>
- [18] Langdahl B. L., Libanati C., Crittenden D. B., Bolognese M. A., Brown J. P., Daizadeh N. S., *et al.* Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)
- [19] Lewiecki E. M., Blicharski T., Goemaere S., Lippuner K., Meisner P. D., Miller P. D., *et al.* A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3183–93. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02163>
- [20] Chouinard L., Felx M., Mellal N., Varela A., Mann P., Jolette J., *et al.* Carcinogenicity risk assessment of romosozumab: A review of scientific weight-of-evidence and findings in a rat lifetime pharmacology study. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016;81:212–22. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.08.010>
- [21] Khosla S. Bone diseases: Romosozumab – on track or derailed? *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(12):697–8. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.136>
- [22] Amgen and UCB announce increased cardiovascular risk in patients receiving romosozumab, an anti-sclerostin antibody. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(8):e21. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex244>
- [23] Reid D. M. Balancing the risks and benefits of biologic drugs in rheumatic disease: the case for romosozumab? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1–2. <https://doi.org/10.1177/1759720X19895490>

- [24] Bovijn J., Krebs K., Chen C. Y., Boxall R., Censin J. C., Ferreira T., *et al.* Evaluating the cardiovascular safety of sclerostin inhibition using evidence from meta-analysis of clinical trials and human genetics. *Sci Transl Med.* 2020;12(549):1-21. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay6570>
- [25] Lim S. Y., Bolster M. B. Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1221-31. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S127568>
- [26] Sharifi M., Ereifej L., Lewiecki E. M. Sclerostin and skeletal health. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(2):149-56. <https://doi.org/10.1007/s11154-015-9311-6>
- [27] Ominsky M. S., Boyd S. K., Varela A., Jolette J., Felix M., Doyle N., *et al.* Romosozumab Improves Bone Mass and Strength While Maintaining Bone Quality in Ovariectomized Cynomolgus Monkeys. *J Bone Miner Res.* 2017;32(4):788-01. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3036>
- [28] Ding L. L., Wen F., Wang H., Wang D. H., Liu Q., Mo Y. X., *et al.* Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. *Osteoporos Int.* 2020. 31(5):961-71. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05183-4>
- [29] Kendler D. L., Bone H. G., 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. *Osteoporos Int.* 2019;30(12):2437-48. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05146-9>
- [30] McClung M. R., Brown J. P., 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. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1397-406. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3452>
- [31] Shoback D., Rosen C. J., Black D. M., Cheung A. M., Murad M. H., Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3):587-94. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
- [32] Simpson E. L., Martyn-St James M., Hamilton J., Wong R., Gittoes N., Selby P., *et al.* Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2020;130:1-6. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115081>
- [33] McClung M. R., Grauer A., Boonen S., Bolognese M. A., Brown J. P., Diez-Perez A., *et al.* Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2014;370(5):412-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305224>
- [34] Cosman F., Dempster D. W. Anabolic Agents for Postmenopausal Osteoporosis: How Do You Choose? *Curr Osteoporos Rep.* 2021 19(2):189-205. <https://doi.org/10.1007/s11914-021-00663-1>
- [35] Keaveny T. M., Crittenden D. B., Bolognese M. A., Genant H. K., Engelke K., Oliveri B., *et al.* Greater Gains in Spine and Hip Strength for Romosozumab Compared With Teriparatide in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res.* 2017;32(9):1956-62. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3176>
- [36] Kanis J. A., Harvey N. C., McCloskey E., Bruyère O., Veronese N., Lorentzon M., *et al.* Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31(1):1-12. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05176-3>