



# ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 Marco conceptual .....	1
1.2 Diagnóstico de la osteoporosis .....	1
1.3 Tratamiento de la osteoporosis .....	2
1.4 Marcadores de remodelación ósea.....	3
2. JUSTIFICACIÓN.....	3
3. OBJETIVOS.....	4
3.1 Objetivo general .....	4
3.2 Objetivos específicos.....	4
4. METODOLOGÍA.....	4
4.1. Diseño.....	4
4.2. Pregunta de Investigación.....	4
4.3. Bases de datos.....	4
2.4. Criterios de selección.....	5
2.5. Selección de Estudios .....	5
2.6. Evaluación del riesgo de sesgos. ....	6
5. RESULTADOS.....	8
5.1 Densidad Mineral Ósea (DMO) .....	8
5.2 Cambios en el riesgo de fracturas.....	9
5.3 Cambios en los marcadores de recambio óseo (BTM).....	10
5.4 Adherencia .....	11
5.5 Efectos adversos .....	12
6. DISCUSIÓN.....	12
Fortalezas, limitaciones y futuras líneas de investigación.....	15
Duración del estudio .....	16
7. CONCLUSIÓN .....	16
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Términos Mesh .....	4
Tabla 2: Principales resultados de los ensayos localizados. ....	7
Tabla 3: Sesgos. ....	8

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Proceso de selección de la literatura. Flujograma.....	6
Figura 2: Cambios en los marcadores de recambio óseo (K. David et al.) .....	11
Figura 3: Evaluación de la adherencia (K. David et al.).....	11

## LISTADO DE ABREVIATURAS

<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud.
<b>DMO</b>	Densidad Mineral Ósea.
<b>DE</b>	Desviaciones Estándar.
<b>RANKL</b>	Receptor del ligando del factor nuclear kappa-B.
<b>ECA</b>	Ensayo Clínico Aleatorizado.
<b>DXA</b>	Absorciometría de rayos X de energía dual.
<b>CTX-1</b>	Telopéptido C sérico.
<b>P1NP</b>	Propéptido N-terminal del procolágeno tipo I.
<b>AFF</b>	Fractura femoral atípica.
<b>ONM</b>	Osteonecrosis de la mandíbula.
<b>BTM</b>	Marcadores de recambio óseo.

## **Resumen:**

**Introducción:** La osteoporosis es una afección prevalente en mujeres posmenopáusicas, caracterizada por baja densidad mineral ósea (DMO) y un incremento en el riesgo de fracturas.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia del tratamiento con denosumab en comparación con los bifosfonatos en la mejora de la DMO y la reducción del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática conforme a la declaración PRISMA, consultando bases de datos como PubMed, Cochrane y Scopus, enfocada en ensayos clínicos aleatorizados que comparan denosumab con bifosfonatos.

**Resultados:** Los estudios indican que denosumab mejora significativamente la DMO y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación con los bifosfonatos. Además, denosumab muestra una mayor eficacia en la reducción de los marcadores de recambio óseo y mejora la adherencia al tratamiento debido a su modo de administración subcutánea.

**Conclusiones:** Denosumab es efectivo en mejorar la DMO y reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas, ofreciendo beneficios sobre los bifosfonatos. Se recomienda su uso continuo para optimizar su eficacia y manejo de la osteoporosis.

**Palabras clave:** Osteoporosis, denosumab, bifosfonatos, mujeres posmenopáusicas, densidad mineral ósea, fracturas.

## **Abstract:**

**Introduction:** Osteoporosis is a prevalent condition in postmenopausal women, characterized by low bone mineral density (BMD) and an increased risk of fractures.

**Objective:** To evaluate the efficacy of treatment with denosumab compared to bisphosphonates in improving BMD and reducing the risk of fractures in postmenopausal women with osteoporosis.

**Methodology:** A systematic review was conducted according to the PRISMA statement, searching databases such as PubMed, Cochrane, and Scopus, focusing on randomized controlled trials comparing denosumab with bisphosphonates.

**Results:** Studies indicate that denosumab significantly improves BMD and reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures compared to bisphosphonates. Moreover, denosumab shows greater efficacy in reducing bone turnover markers and enhances treatment adherence due to its subcutaneous administration method.

**Conclusions:** Denosumab is effective in improving BMD and reducing fracture risk in postmenopausal women, offering benefits over bisphosphonates. Continuous use is recommended to optimize its efficacy and management of osteoporosis.

**Keywords:** Osteoporosis, denosumab, bisphosphonates, postmenopausal women, bone density, fractures.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Marco conceptual

El tejido óseo, en los adultos, experimenta un proceso de renovación en el que intervienen dos tipos celulares: los osteoclastos, encargados de la resorción ósea, y los osteoblastos, responsables de la formación compensatoria. Este ciclo de remodelado óseo se completa en un período de 3 a 6 meses, con la fase formativa predominando sobre la resorptiva. En condiciones fisiológicas, existe un equilibrio entre ambos fenómenos. Sin embargo, cuando se produce un desequilibrio con predominio de la resorción, hay una pérdida de masa ósea, un proceso común en la osteoporosis.<sup>1</sup>

La osteoporosis, reconocida como una enfermedad ósea metabólica, se caracteriza por una disminución en la masa ósea y en la resistencia ósea, lo que provoca fragilidad esquelética y un incremento en el riesgo de fracturas.<sup>2</sup>

A nivel mundial, se estima que la prevalencia de la enfermedad ronda la cifra de 200 millones de pacientes, con mayor predominancia en las personas que superan los 50 años. Son las mujeres posmenopáusicas las más susceptibles a padecerla ( $\frac{1}{3}$  frente a  $\frac{1}{5}$  en los hombres) debido a la disminución de estrógenos tras la menopausia, que afecta directamente a la densidad mineral ósea.<sup>3</sup>

## 1.2 Diagnóstico de la osteoporosis

Aunque la osteoporosis no presenta síntomas evidentes, el diagnóstico de osteoporosis se basa en recomendaciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se centra en los resultados de densitometría ósea y la presencia de fracturas.<sup>4</sup>

La densidad mineral ósea (DMO) se calcula en gramos por  $\text{cm}^2$  y se informa como dos puntuaciones expresadas en desviaciones estándar (DE); la puntuación T, que compara la DMO del individuo con adultos jóvenes de la misma etnia y sexo, y la puntuación Z, que lo compara con personas de la misma edad, sexo y etnia.<sup>5</sup>

La OMS define la osteoporosis como una pérdida DMO igual o mayor de 2,5 DE por debajo del pico de masa ósea del adulto joven, o por la presencia de fractura. Una puntuación entre -1 y -2.5 estará asociada a osteoporosis leve; entre -2.5 y -3.0 osteoporosis moderada e igual o inferior a -3.0, osteoporosis grave.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Migliorini, F., Maffulli, N., Spiezia, F., Peretti, G. M., Tingart, M., & Giorgino, R. (2021). Potential of biomarkers during pharmacological therapy setting for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 16(1), 351.

<sup>2</sup> Amarnath, S. S., Kumar, V., & Das, S. L. (2023). Classification of Osteoporosis. *Indian journal of orthopaedics*, 57(Suppl 1), 49–54. <https://doi.org/10.1007/s43465-023-01058-3>

<sup>3</sup> Willers, C., Norton, N., Harvey, N. C., Jacobson, T., Johansson, H., Lorentzon, M., McCloskey, E. V., Borgström, F., Kanis, J. A., & SCOPE review panel of the IOF (2022). Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Archives of osteoporosis*, 17(1), 23. <https://doi.org/10.1007/s11657-021-00969-8>

<sup>4</sup> ACOG Committee on Clinical Practice Guidelines–Gynecology (2022). Management of Postmenopausal Osteoporosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 2. *Obstetrics and gynecology*, 139(4), 698–717. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004730>

<sup>5</sup> Calaf-Alsina, J., Cano, A., Guañabens, N., Palacios, S., Cancelo, M. J., Castelo-Branco, C., Larrainzar-Garijo, R., Neyro, J. L., Nogues, X., & Díez-Pérez, A. (2023). Sequential management of postmenopausal health and osteoporosis: An update. *Maturitas*, 177, 107846. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107846>

<sup>6</sup> World Health Organization. (1994). Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/39142>

### 1.3 Tratamiento de la osteoporosis

La osteoporosis da lugar a fracturas denominadas “de baja energía” o “por fragilidad” (no se necesita un gran traumatismo para producirlas), que tienen un impacto negativo en la calidad de vida por suponer una disminución de la salud, un aumento de la discapacidad y estar asociadas a mayor mortalidad.<sup>7,8</sup> Específicamente en relación con esto último, las fracturas vertebrales presentan una tasa de mortalidad aumentada del 10 al 20% en personas con osteoporosis. Cada fractura también aumenta el riesgo de fracturas posteriores, en el mismo sitio esquelético o en uno diferente.<sup>9</sup> Las directrices sugieren un tratamiento a largo plazo para pacientes con alto riesgo de fracturas.<sup>10</sup>

Durante los últimos cincuenta años se han estado empleado distintos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis. En la actualidad, a pesar del desarrollo de otros tratamientos potentes y eficaces para la osteoporosis, tales como los Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMs) o Análogos de la hormona paratiroidea (PTH), encontramos dos tratamientos fundamentales: los bifosfonatos y los anticuerpos monoclonales, como Denosumab.

Los Bifosfonatos (alendronato, ibandronato, risedronato y zolendronato) son agentes antirresortivos que inhiben la actividad osteoclástica, reducen el recambio óseo y mejoran la resistencia y la masa ósea. Se han utilizado durante más de 30 años para el tratamiento de la osteoporosis, habiendo mostrado reducción del riesgo de determinadas fracturas<sup>11</sup>. La mayor parte de los bifosfonatos tienen una dosis de 70mg/semana, y se administran vía oral 1 hora antes de la primera comida del día (desayuno) o primera bebida distinta del agua. Después de la toma de la pastilla, el paciente no podría tumbarse hasta pasada una hora.<sup>10</sup>

Denosumab es considerado como el primer agente biológico aprobado para el tratamiento de la osteoporosis. Se une con gran afinidad y especificidad al RANKL humano (presente en la membrana de los osteoclastos), y, así, bloquea la unión del activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) a su receptor RANK<sup>12</sup>. En 2017, estudios de farmacovigilancia reportaron casos de incremento de las tasas de marcadores de remodelación ósea, de la pérdida mineral ósea (a veces por debajo de los niveles de referencia) y del riesgo de fractura vertebral, debido a la interrupción de la terapia con el anticuerpo. Tales efectos adversos nunca habían sido contemplados en terapias

---

<sup>7</sup> KW Lyles, CS Colon-Emeric, JS Magaziner, et al., Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture, N. Engl. J. Med. 357 (2007) 1799–1809.

<sup>8</sup> J. Ryg, L. Rejnmark, S. Overgaard, K. Brixen, P. Vestergaard, Hip fracture patients at risk for a second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001, J. Bone Miner. Res. 24 (2009) 1299–1307.

<sup>9</sup> S. van Helden, J. Cals, F. Kessels, P. Brink, GJ Dinant, P. Geusens, Risk of new clinical fractures within 2 years after a fracture, Osteoporos. Int. 17 (2006) 348–354.

<sup>10</sup> [14]SR Cummings, F. Cosman, EM Lewiecki y otros, Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: Progress Report of the ASBMR-NOF Task Force on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis, J. Bone Miner. Res. 32 (2017) 3–10.

<sup>11</sup> Ayers, C., Kansagara, D., Lazur, B., Fu, R., Kwon, A., & Harrod, C. (2023). Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 176(2), 182–195. <https://doi.org/10.7326/M22-0684>

<sup>12</sup> Kendler, D. L., Cosman, F., Stad, R. K., & Ferrari, S. (2022). Denosumab in the Treatment of Osteoporosis: 10 Years Later: A Narrative Review. *Advances in therapy*, 39(1), 58–74. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y>

antirresortivas como las ya nombradas.<sup>13</sup> El fármaco se administra en dosis de 60 mg, habitualmente, por vía subcutánea y 2 veces al año (una vez cada 6 meses).<sup>12</sup>

#### *1.4 Marcadores de remodelación ósea*

Durante el ciclo de remodelado óseo, los osteoclastos activados crean sitios de “resorción” para disolver la matriz ósea con enzimas lisosómicas, digieren eficazmente el colágeno tipo I expuesto, y liberan productos de degradación específicos<sup>14</sup>.

La matriz orgánica del hueso está mayoritariamente compuesta por colágeno tipo I, representando aproximadamente el 90% de su estructura. En el proceso de degradación ósea se liberan péptidos de los extremos carboxi y aminoterminal de las moléculas de protocógeno<sup>15</sup>.

Los marcadores bioquímicos miden estos productos generados y pueden determinarse en sangre y orina. Su análisis en intervalos cortos de forma repetida permite una evaluación del recambio óseo seriada. Los marcadores óseos de formación son aquellos que miden la actividad osteoblástica, y los que derivan del número o la actividad de los osteoclastos son los llamados marcadores de resorción.

Para la medición de la actividad formadora del hueso existen varios marcadores clínicamente útiles, como son la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y los péptidos de extensión del protocógeno I<sup>16</sup>.

Respecto a los marcadores de resorción, históricamente se ha usado el calcio urinario, la hidroxiprolina urinaria, moléculas de colágeno enlazadas mediante enlaces covalentes de piridinolinas (Pir) y deoxipiridinolinas (Dpir), y elementos como los telopéptidos carboxiterminales (ICTP, CTX) y aminoterminal (NTX) del colágeno<sup>17</sup>. Se ha demostrado una correlación muy significativa de los niveles de CTX y NTX con la DMO en mujeres posmenopáusicas, por lo que, actualmente, se consideran los marcadores de resorción ósea más útiles en la práctica clínica<sup>16</sup>.

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El propósito al llevar a cabo esta revisión sistemática fue, utilizando ensayos clínicos aleatorizados (ECA), así como toda la evidencia disponible sobre los fármacos escogidos, evaluar la eficacia clínica, seguridad y posibles efectos adversos de Denosumab, en comparación con los bifosfonatos, para la elección del tratamiento antirresortivo más apropiado de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

---

<sup>13</sup> Chandran, T., & Venkatachalam, I. (2019). Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore medical journal*, 60(7), 364–378. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019028>

<sup>14</sup> Greenblatt, M. B., Tsai, J., & Wein, M. N. (2017). Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clinical Chemistry*, 63(2), 464–474. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.259085>

<sup>15</sup> Barco, C. M. R., Arija, S. M., & Pérez, M. R. (2011). Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatología Clínica*. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.010>

<sup>16</sup> Hamdy R. C. (2021). Bone Turnover Markers: A New Year Resolution?. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 24(1), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.12.002>

<sup>17</sup> 19. Xu, Y., Shen, L., Liu, L., Zhang, Z., & Hu, W. (2022). Undercarboxylated Osteocalcin and Its Associations With Bone Mineral Density, Bone Turnover Markers, and Prevalence of Osteopenia and Osteoporosis in Chinese Population: A Cross-Sectional Study. *Frontiers In Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.843912>



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general

Determinar el efecto del tratamiento con denosumab frente a los bifosfonatos en la mejora de la densidad mineral ósea y la reducción del índice de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

#### 3.2 Objetivos específicos

1. Analizar los efectos de ambos tratamientos sobre los marcadores de recambio óseo.
2. Examinar la adherencia de las pacientes a los diferentes tratamientos.
3. Determinar los posibles efectos adversos encontrados con ambos tratamientos osteoporóticos.
4. Identificar posibles recomendaciones prácticas y evidencias científicas actuales en relación con la comparativa.
5. Comparar la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales entre los tratamientos con denosumab y bifosfonatos.

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1. Diseño

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica sistemática de tipo narrativo.

#### 4.2. Pregunta de Investigación

Se aplicó el modelo de pregunta PICO. Por tanto, la pregunta de investigación fue enunciada de la siguiente manera: ¿En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (P), cuál es el efecto del tratamiento con denosumab (I) en comparación con los bifosfonatos (C) sobre la mejora de la densidad mineral ósea y la reducción del índice de fracturas (O)?

#### 4.3. Bases de datos

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática siguiendo la declaración PRISMA en PubMed, Cochrane y Scopus de ECA en inglés y español sobre “denosumab y osteoporosis posmenopáusica” entre el 1 enero del 2019 y el 1 de abril del 2024 (se consultaron los términos de búsqueda en el apartado Mesh (palabras clave)). (Tabla 1).

	Lenguaje natural	Lenguaje estructurado/Mesh
P	Mujeres Posmenopáusicas	Postmenopausal Women
I	Denosumab	Denosumab
C	Bifosfonatos	Diphosphonates
O	Densidad Mineral Ósea/Fracturas	Bone Density/Fractures, bone

Tabla 1: Términos Mesh

Se buscaron todos los ECA que compararon los inhibidores del ligando activador del factor nuclear kB (denosumab) con (alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Se incluyeron aquellos que

proporcionaron datos sobre eventos de fractura osteoporótica durante el seguimiento, así como la información sobre la densidad mineral ósea.

#### *2.4. Criterios de selección*

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- ECA
- Ensayos realizados en mujeres posmenopáusicas diagnosticadas con osteoporosis.
- Estudios que evalúen el uso de denosumab en comparación con bifosfonatos.
- Medición de la densidad mineral ósea y/o el índice de fracturas.
- Estudios publicados en inglés o español.
- Estudios publicados en los últimos 5 años para asegurar la relevancia y actualidad de los datos.
- Estudios a texto completo.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios que incluyan hombres y mujeres premenopáusicas.
- Estudios publicados para población asiática.
- Estudios con alto riesgo de sesgo, según los criterios de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane.
- Estudios que incluyan a mujeres con otras patologías (cáncer, diabetes, etc.).

#### *2.5. Selección de Estudios*

En esta revisión, los dos autores hicieron conjuntamente la selección y extracción de datos de los estudios identificados en la búsqueda en la base de datos. A continuación, de manera independiente después de haber realizado la selección inicial, los dos revisores llevaron a cabo una selección independiente que se basó en la revisión de títulos, excluyendo estudios observacionales, aquellos que empleaban métodos computacionales para modelar resultados o que involucran a sujetos de poblaciones no relevantes para este estudio (por ejemplo, pacientes con osteoporosis posterior a quimioterapia o pacientes varones).

Posteriormente, se realizó una revisión exhaustiva del texto completo de todos los ensayos que se decidieron incluir, considerados como los más relevantes, además de descartar estudios que no proporcionan información sobre las tasas de eventos para fracturas y/o DMO clínicas y/u osteoporóticas. Y todas las discrepancias que surgieron fueron resueltas mediante consenso. (Figura 1).

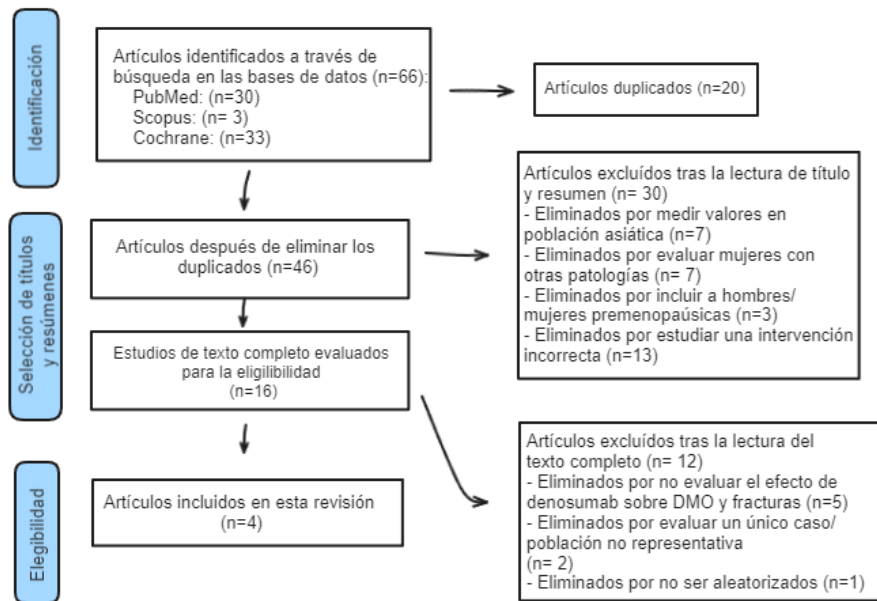


Figura 1: Proceso de selección de la literatura. Flujograma

## 2.6. Evaluación del riesgo de sesgos.

La calidad y sesgos de los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó empleando la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0). Un revisor se encargó de la evaluación y el segundo revisor se encargó de verificar. Si se estaba en desacuerdo, los revisores llegaron a un consenso. Para ello realizamos una tabla para visualizar los riesgos de sesgo que presentaba los artículos seleccionados a parte de las demás herramientas empleadas. (Tabla 3).

<b>Estudio</b>	<b>Participantes</b>	<b>Diseño del Estudio</b>	<b>Método</b>	<b>Período de Intervención</b>	<b>Período de Seguimiento</b>	<b>Resultados Principales</b>
Ferrari S et al., 2020	2,343 mujeres de 60 a 90 años	Ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico	Denosumab 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses	3 años, más 7 años de extensión abierta	Hasta 10 años	Reducción significativa de fracturas vertebrales y no vertebrales; bajas tasas de eventos adversos esqueléticos.
PD Miller et al., 2020	2,850 mujeres posmenopáusicas	Análisis agrupado de cuatro estudios aleatorizados	Denosumab 60 mg subcutáneo cada 6 meses vs. Bifosfonatos (alendronato 70 mg una vez por semana, risedronato 150 mg una vez al mes, ibandronato 150 mg una vez al mes o ácido zoledrónico intravenoso 5 mg una vez al año)	12 meses	12 meses	Mejoras significativas en DMO; reducciones significativas en marcadores de recambio óseo; incidencia similar de eventos adversos.
K David et al., 2020	247 mujeres posmenopáusicas	Estudio aleatorio, abierto, cruzado de 2 años	Denosumab seguido de alendronato	2 años (1 año cada tratamiento)	2 años	DMO aumentó con denosumab y se mantuvo o aumentó ligeramente con alendronato; algunos participantes perdieron DMO tras la transición.
Hu Jenny Yizhong et al., 2021	126 mujeres posmenopáusicas	Análisis post hoc de un estudio de fase 2	Asignación al azar a placebo, denosumab, o alendronato	12 meses	12 meses	Denosumab mostró mejor preservación de la microestructura trabecular en comparación con el alendronato.

Tabla 2: Principales resultados de los ensayos localizados.





























	Hu Jenny Yizhong et al., 2021	PD Miller et al., 2020	Ferrari S et al., 2020	K David et al., 2020
Generación de la secuencia aleatoria (sesgo de selección)				
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)				
Cegamiento de los participantes y personal (sesgo de funcionamiento)				
Cegamiento de la evaluación del desenlace (sesgo de detección)				
Seguimiento incompleto (sesgo de desgaste)				
Reporte selectivo de resultados (sesgo de reporte)				
Otros sesgos				

Tabla 3: Sesgos. En la tabla, el círculo verde indica poco sesgo, el amarillo indica que no se sabe y el rojo indica mucho sesgo.

## 5. RESULTADOS

En esta sección de resultados de la revisión sistemática, se presentan los hallazgos clave derivados del análisis exhaustivo de estudios comparativos entre el denosumab y los bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

### 5.1 Densidad Mineral Ósea (DMO)

Los estudios analizados revelaron mejoras significativas en la DMO, especialmente con el uso de denosumab en comparación con bifosfonatos. En particular, tres de los cuatro estudios destacaron estos incrementos.

En el estudio de Ferrari S et al. se pudo observar un aumento generalizado de la DMO más notable en el grupo tratado con denosumab, aunque los datos específicos no se detallaron estadísticamente. Este aumento sugirió una efectividad superior de denosumab en la mejora de la DMO.

En el trabajo de PD Miller et al. se proporcionó una evidencia más concreta, reportando que el cambio porcentual en la DMO era significativamente mayor para denosumab que para los bifosfonatos en todos los sitios esqueléticos medidos, con diferencias que

oscilaban entre el 0,6% y el 2,0%. Además, se observaron mejoras significativas en sitios críticos como la columna lumbar, la cadera total, el cuello femoral y el radio de 1/3 durante un período de 12 meses.

K David et al. profundizaron en la evaluación de los cambios en la DMO en la espina lumbar (LS), la cadera total (TH) y el cuello femoral (FN) mediante la técnica de absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) al inicio, y a los 12 y 24 meses. En este caso, la DMO aumentó entre un 3% y un 6% con denosumab en el primer año y entre un 0% y un 1% con alendronato en el segundo año. La mayoría de los pacientes que experimentaron pérdidas de DMO con alendronato mantuvieron niveles por encima de sus valores iniciales antes del tratamiento. Se sugirió que los artefactos degenerativos podrían influir más en la DMO en la región lumbar en comparación con la cadera y que el hueso cortical podría responder más lentamente a las terapias antirresortivas debido a su menor superficie de área relativa.

Por último, Hu Jenny Yizhong et al. vieron que denosumab proporcionaba una supresión más rápida y completa de la remodelación ósea que el alendronato, lo que resultaba en incrementos más significativos en la DMO. Este efecto fue particularmente notable en la densidad mineral ósea volumétrica y la reducción de la porosidad cortical en las regiones radial y tibial distales. También se observó una mayor preservación del área de superficie de la placa trabecular en el grupo de denosumab, junto con aumentos en la rigidez y la carga de fallo, lo que demostró diferencias significativas en comparación con el placebo y alendronato.

## *5.2 Cambios en el riesgo de fracturas*

En el ensayo de Ferrari S et al se destacó que, durante un período de diez años, el tratamiento con denosumab mostró tasas bajas y sostenidas de fracturas vertebrales y no vertebrales. Específicamente, la incidencia de fracturas por cada 100.000 sujetos-año fue significativamente menor en el grupo tratado con denosumab (1777) en comparación con el estimado para un gemelo virtual (3180). Durante este período, denosumab previno 1403 fracturas clínicas, 1174 fracturas osteoporóticas importantes, 978 fracturas vertebrales y 1396 fracturas no vertebrales por cada 100.000 sujetos-años.

El grupo de PD Miller et al. no encontró diferencias significativas en la incidencia de fracturas osteoporóticas entre los grupos de tratamiento con denosumab y bifosfonatos, destacando un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias en los resultados de fracturas entre estos grupos.

Por otro lado, K David et al. resaltaron que el tratamiento con denosumab hasta por 10 años se asoció con una baja incidencia de fracturas y fue generalmente bien tolerado. Sin embargo, se mencionó la naturaleza reversible de la inhibición de RANKL por denosumab, notando que la interrupción del tratamiento podía conducir a una rápida pérdida de protección contra fracturas vertebrales, incluidas fracturas vertebrales múltiples.

Finalmente, el equipo de Hu Jenny Yizhong et al., estudió distintos parámetros de conectividad, tales como la placa trabecular (red de trabéculas dentro del hueso esponjoso responsables de la resistencia y la capacidad de carga del hueso), la microestructura ósea

(densidad trabecular, grosor de las trabéculas y conectividad entre ellas), estableciendo que un aumento de la placa trabecular y una mejora de la microestructura se reflejan en una mayor resistencia al estrés mecánico, reduciendo a la vez la probabilidad de fracturas. El estudio examinó cómo denosumab preserva la microestructura trabecular en la tibia distal al prevenir la perforación de la placa y mantener las trabéculas alineadas axialmente, lo que contribuía a la integridad mecánica del hueso trabecular. También observó mejoras en la rigidez ósea total estimada y la carga de falla ósea desde el inicio del tratamiento, a diferencia del alendronato, que mostró una disminución en el área de superficie de la placa trabecular y no presentó mejoras significativas en la microestructura ni en los parámetros mecánicos.

### *5.3 Cambios en los marcadores de recambio óseo (BTM)*

El estudio de PD Miller et al. reveló que los pacientes tratados con denosumab experimentaron una reducción mayor en los marcadores de recambio óseo comparado con aquellos que recibieron bifosfonatos. En el análisis se pudo ver que la disminución porcentual mediana desde el inicio en los niveles séricos de telopéptido C sérico (CTX-1) fue significativamente más alta en el grupo de denosumab al primer mes (58% frente a -12%;  $p < 0.0001$ ) y al sexto mes (-36% frente a -14%;  $p < 0.0001$ ). Esta tendencia se mantuvo al mes 12, donde la reducción en CTX-1 fue de -26% en el grupo de denosumab en comparación con un aumento del 8% en el grupo de bifosfonatos. Además, hubo una correlación significativa en el grupo de denosumab entre la reducción de CTX-1 al mes 1 y el aumento en la DMO de la columna lumbar y de la cadera total al mes 12, lo que no se observó en el grupo de bifosfonatos.

En el subgrupo de pacientes con puntuaciones T iniciales del cuello femoral menores de -2.5, la disminución en CTX-1 fue consistentemente mayor en el grupo de denosumab en comparación con el de bifosfonatos en los meses 1, 6 y 12, demostrando además una correlación significativa entre la disminución de CTX-1 y el aumento en la DMO total de cadera al mes 12.

El propéptido N-terminal del procolágeno tipo I (P1NP) sérico mostró una disminución porcentual significativamente mayor en el grupo de denosumab en comparación con el grupo de bifosfonatos en varios momentos durante el estudio. En el primer mes, la reducción fue del 14% para denosumab, en contraste con el -4% ; a los seis meses, las cifras fueron del -41% frente a -16%; al año, la reducción alcanzó el -36% frente al 2%. Estos cambios fueron estadísticamente significativos en cada punto temporal, con un valor  $p$  inferior a 0,0001.

K David et al. se centraron específicamente en la evaluación de los marcadores de recambio óseo CTX-1 y P1NP al inicio y en los meses 12, 18 y 24. Observaron disminuciones porcentuales medias significativas en CTX-1 desde el inicio hasta el mes 12, el mes 18 y el mes 24 de -69.1 %, -64.7 % y -54.8 %, respectivamente. En cuanto a P1NP, las disminuciones desde el inicio hasta el mes 12, 18 y 24 fueron de -67.7 %, -57.0 % y -53.1 %, respectivamente. (Figura 2).

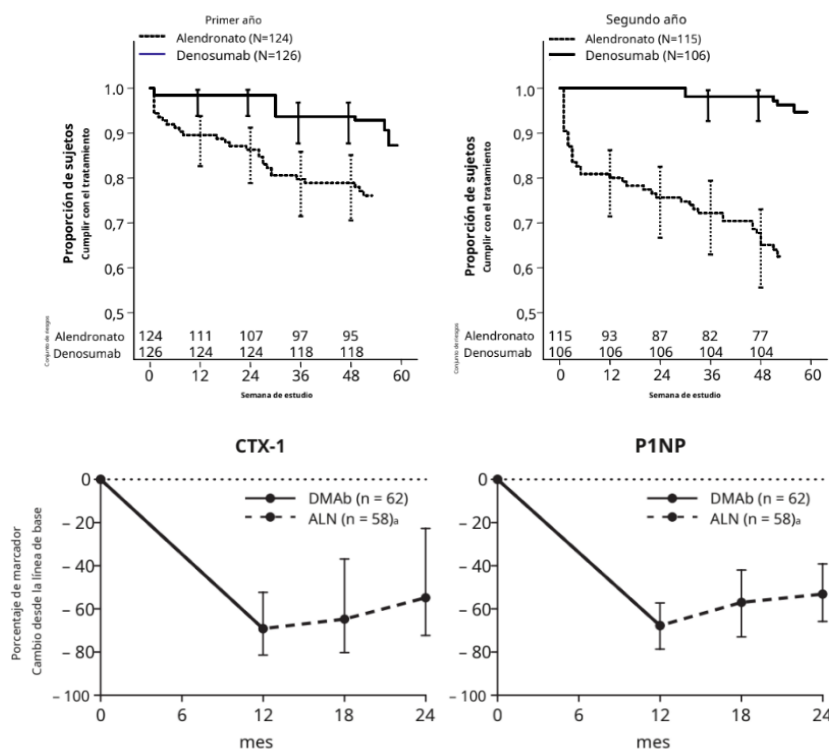


Figura 2: Cambios en los marcadores de recambio óseo (K. David et al.)

#### 5.4 Adherencia

En el ensayo de PD Miller et al., se destacó la evaluación de la adherencia al tratamiento con bifosfonatos antes de comenzar el estudio en tres investigaciones diferentes utilizando el cuestionario OS-MMAS. Los resultados mostraron que la adherencia general a los bifosfonatos antes de iniciar el estudio fue relativamente baja, con puntuaciones medias de OS-MMAS-8 de 5.9 y 6.0. Sin embargo, el grupo tratado con denosumab mostró una buena adherencia en comparación.

El equipo de K David et al. abordó la adherencia desde dos ángulos: el cumplimiento, definido como la administración de inyecciones de denosumab con seis meses de diferencia o la toma de al menos el 80% de las tabletas de alendronato, y la persistencia, referida a la administración de ambas inyecciones de denosumab o al menos dos dosis de alendronato en el último mes y la finalización del período de tratamiento. Se encontró que denosumab estaba asociado con tasas significativamente menores de incumplimiento en comparación con el alendronato (1.9% frente a 23.4% en el primer año, y 7.5% frente a 36.5% en el segundo año), evidenciando una mejor adherencia en los pacientes tratados con denosumab. (Figura 3).

Figura 3: Evaluación de la adherencia (K. David et al.)



Al final de los primeros 12 meses, el 11.9% de los pacientes en el grupo de denosumab no cumplían con el tratamiento, en comparación con el 23.4% en el grupo de alendronato. Esto representó una reducción del 46% en el riesgo de incumplimiento con denosumab en comparación con alendronato, y un 80% menos de riesgo de no adherencia

### *5.5 Efectos adversos*

Durante sus investigaciones, Ferrari S et al. revelaron que la interrupción del tratamiento con denosumab se asocia con un aumento en el riesgo de fracturas vertebrales múltiples, en particular entre pacientes con antecedentes de fracturas vertebrales. Además, la inhibición prolongada del recambio óseo provocó eventos adversos esqueléticos graves, aunque poco comunes, como la fractura femoral atípica (AFF) y la osteonecrosis de la mandíbula (ONM). En el grupo de denosumab se registró un caso de AFF y siete casos de ONM, mientras que en el grupo comparativo tratado con otro fármaco no se reportaron casos de AFF o ONM.

PD Miller et al. compararon la frecuencia de eventos adversos entre los tratamientos, encontrando similitudes en ambos. Los eventos adversos graves más comunes incluyeron accidente cerebrovascular, cáncer de mama, fibrilación auricular, fractura de fémur y diverticulitis. Sin embargo, el grupo tratado con bifosfonatos presentó una mayor incidencia de artralgia, ameloblastoma e isquemia cerebral, con una tasa más alta de eventos adversos que llevó a la discontinuación del fármaco (4% frente a 1.8%). También se observaron muertes debido a paro cardíaco y complicaciones poscaída como sepsis, anemia e insuficiencia multiorgánica, mientras que en el grupo de denosumab se documentó una muerte por accidente cerebrovascular. Ambos grupos presentaron una incidencia similar de otros eventos adversos de interés como dolor musculoesquelético, reacciones de hipersensibilidad, infecciones cutáneas e hipocalcemia.

K David et al. mostraron que los perfiles de eventos adversos eran comparables entre los tratamientos con denosumab y alendronato, con un 74.4% y 61.8% de los participantes experimentando eventos adversos respectivamente. Los efectos adversos más comunes fueron artralgia, dolor en las extremidades, dolor de espalda y tos, y solo un participante reportó efectos adversos de fractura. En este estudio, no se reportaron muertes, casos de osteonecrosis de la mandíbula ni fracturas femorales atípicas.

## **6. DISCUSIÓN**

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto del tratamiento con denosumab frente a los bifosfonatos en la mejora de la DMO y la reducción del índice de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Para conocer la capacidad de denosumab a la hora de prevenir la pérdida de DMO o evitar fracturas en la población seleccionada, así como evaluar otros criterios como la adherencia, los efectos adversos o los BMT, analizamos estudios que incluían parámetros de evaluación ósea de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en tratamiento con denosumab/ bifosfonatos.

Entre los beneficios del denosumab en estos pacientes, se observó una eficacia superior en el aumento de la DMO y una disminución más pronunciada en el riesgo de fracturas que en los bifosfonatos. Además, denosumab mostró ventajas en términos de adherencia al tratamiento y en la reducción de marcadores de resorción ósea.

En relación con los resultados observados en la revisión, los mayores efectos de denosumab recayeron en los cambios sobre la DMO. Como se ha nombrado anteriormente, los estudios analizados revelaron mejoras significativas en la DMO con el uso de denosumab en comparación con bifosfonatos. Crucial para medir la osteoporosis debido a que refleja la cantidad de minerales, como calcio y fósforo, presentes en el tejido óseo, el parámetro mostró incrementos en tres de los cuatro estudios. Dos de ellos (PD Miller et al. y K David et al.) la midieron mediante técnicas como DEXA en sitios esqueléticos de mayor fragilidad tales como el cuello femoral o la columna lumbar.

Un hallazgo interesante fue la mayor degeneración, y por tanto mayor riesgo de fracturas, causada por la osteoporosis, de los huesos vertebrales, así como la menor efectividad de los agentes antirresortivos en esta localización (K David et al.). Cuando el riesgo de fracturas aumenta, la salud empeora y la calidad de vida disminuye. Esto se traduce en un mayor número de hospitalizaciones y dependencia para las pacientes. Ha sido de suma importancia y ha ocupado uno de los objetivos principales de la revisión evaluar la incidencia de fracturas en ambos tratamientos, así como su efectividad para reducirlas. En consonancia con este propósito, Hu Jenny Yizhong et al. reflejó en su estudio un efecto positivo significativo de denosumab en la resistencia estructural del hueso, reduciendo el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, y mejorando la microestructura ósea y el mantenimiento de la integridad mecánica del hueso a largo plazo.

Asimismo, en otros dos estudios (Ferrari S et al. y K David et al.), denosumab mostró tasas bajas y sostenidas de fracturas vertebrales y no vertebrales significativamente menores que en el alendronato. Hubo discrepancias sin embargo con otro de ellos (PD Miller et al.), que no encontró diferencias significativas en la incidencia de fracturas osteoporóticas entre los grupos de tratamientos, probablemente por un poder estadístico insuficiente para detectar estas diferencias. Una observación subrayable y que ha sido encontrada en multitud de ocasiones durante la revisión bibliográfica, ha sido la naturaleza reversible de la inhibición de RANKL por denosumab (K David et al.) y las consecuencias negativas derivadas de este hecho, que serán analizadas con más detenimiento posteriormente.

Otra de las variables sobre las que mayores diferencias hubo entre ambos tratamientos fueron los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Realizando la revisión han sido considerados como valores de utilidad para proporcionar una perspectiva dinámica y completa del estado del esqueleto, complementando la medición estática de la densidad mineral ósea, y pudiendo ser una buena herramienta para valorar la adherencia y el seguimiento de las pacientes, así como su eficacia.

Dos de los cuatro estudios (PD Miller et al., K David et al.), midieron un marcador de resorción, el CTX-1, encontrando en todos los casos que los pacientes tratados con denosumab experimentaron una reducción mayor en los marcadores de recambio óseo en comparación con aquellos que recibieron bifosfonatos. Hubo una correlación significativa en el grupo de denosumab entre la reducción de CTX-1 y el aumento en la DMO de la

columna lumbar y de la cadera total, lo que nos hace subrayar la utilidad de estas moléculas en la predicción de ganancia o pérdida de ósea. K David et al. midieron también el P1NP, encontrando una disminución de este que estuvo presente desde el inicio.

Aunque los hallazgos destacan la superioridad de denosumab en la reducción de los marcadores y su impacto positivo en la mejora de la DMO en comparación con los bifosfonatos, aun el campo de la investigación tiene una tarea pendiente en determinar y seguir ampliando el conocimiento sobre la eficacia real de estos resultados en la prevención de fracturas. Además, estas conclusiones podrían estar muy limitados por los escasos estudios analizados, así como el reducido número de marcadores estudiados en ellos.

Por otro lado, como en la mayoría de los tratamientos, los pacientes con osteoporosis que no cumplen o no persisten con la terapia pueden tener resultados clínicos subóptimos. Tan importante es la vía de administración como las preocupaciones de los sujetos sobre las posibles consecuencias adversas. La adherencia, analizada únicamente por dos de los cuatro estudios, fue significativamente más satisfactoria en el grupo de denosumab tanto para el estudio de PD Miller et al. como para el de K. David et al., incidiendo ambos en la diferencia del número de dosis necesarias así como la forma de administrarlas como causantes de los resultados. Hubo más del doble de pérdidas con bifosfonatos en comparación con denosumab al final del primer año (K. David et al.), y una mayor conciencia por parte de las mujeres evaluadas sobre la importancia de cumplir con las pautas establecidas.

Según la hipótesis de los investigadores, la administración subcutánea del denosumab asegura al profesional de la salud que los pacientes reciben las dosis programadas adecuadamente, lo que también permite reforzar la importancia del correcto cumplimiento del tratamiento y la supervisión de la evolución del paciente.

La cuantificación y apreciación adecuadas del perfil beneficio/riesgo de cualquier tratamiento es importante para guiar las decisiones en el curso de este. Aunque el denosumab ha demostrado ser eficaz en el aumento de la densidad mineral ósea y la protección contra las fracturas en mujeres con osteoporosis, también se asocia con ciertos riesgos. En el estudio Ferrari S et al. observaron eventos esqueléticos graves, aunque poco comunes, como AFF y la ONM en el grupo tratado con denosumab. Tal fue el caso de otro de los estudios (K. David et al.), que sólo reportó un caso de AFF. Por otro lado, PD Miller et al. encontraron similitudes en la frecuencia de eventos adversos entre los tratamientos con denosumab y bifosfonatos. Sin embargo, el grupo tratado con bifosfonatos presentó una mayor incidencia de ciertas complicaciones (artralgia, ameloblastoma e isquemia cerebral), lo que llevó a una tasa más alta de discontinuación del fármaco. Esta revisión destaca que, aunque ambos tratamientos presentan perfiles de seguridad comparables, hay diferencias específicas en la incidencia de ciertos eventos adversos graves, tales como AFF u ONM, que no se han reportado en el tratamiento con

bifosfonatos. Otro efecto adverso incluye las consecuencias de las vacaciones terapéuticas con el anticuerpo monoclonal. Las pautas de osteoporosis de los endocrinólogos clínicos establecen que la pérdida de la protección que otorga frente a fracturas aumenta cuanto mayores son dichas vacaciones.

#### *Fortalezas, limitaciones y futuras líneas de investigación*

En esta revisión sistemática se puede garantizar una metodología exhaustiva y estructurada gracias a que se ha basado en ensayos clínicos aleatorizados y una extensa búsqueda bibliográfica, siguiendo los criterios PRISMA. Todo esto ayuda a minimizar el riesgo de sesgos en la selección de estudios y proporciona una base sólida para las conclusiones derivadas. Al centrarse exclusivamente en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la revisión aborda un grupo demográfico crítico que es altamente susceptible a la osteoporosis y sus complicaciones, lo que aumenta la relevancia clínica de los hallazgos. También se cubrieron aspectos variados del tratamiento de la osteoporosis, incluyendo DMO, riesgo de fracturas, marcadores de recambio óseo, adherencia al tratamiento y efectos adversos, ofreciendo una visión integral del manejo de la enfermedad. La inclusión de estudios con un largo seguimiento de hasta 10 años permite evaluar los efectos a largo plazo de los tratamientos, proporcionando información valiosa sobre la sostenibilidad de los beneficios del tratamiento y la seguridad a largo plazo.

Con todo, este estudio no está exento de limitaciones. El número de artículos que estudiasen el objetivo de esta revisión bibliográfica; “Determinar el efecto del tratamiento con denosumab frente a los bifosfonatos en la mejora de la densidad mineral ósea y la reducción del índice de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis” ha sido muy reducido. Además, se ha encontrado una gran heterogeneidad en las intervenciones realizadas en los estudios, así como en la duración de los ensayos escogidos. Por eso se deben considerar las conclusiones considerando dichas limitaciones.

Respecto a las futuras líneas de investigación, se está investigado más acerca de los posibles tratamientos después de la aplicación del denosumab. Ya que la interrupción de la inyección del anticuerpo monoclonal puede llevar a una rápida pérdida ósea que regresa a los niveles previos al tratamiento en un período de 1 a 2 años, generando un riesgo incrementado de múltiples fracturas vertebrales, es crucial definir una estrategia de seguimiento óptima para preservar los efectos esqueléticos beneficiosos derivados de este tratamiento. Algunas de las investigaciones y estudios actuales sobre el tratamiento post-denosumab en las pacientes osteoporóticas, recomiendan administrar una única infusión de zolendronato, un bifosfonato, tras la discontinuación de denosumab, para prevenir el rebote del recambio óseo, que podría provocar una pérdida ósea significativa y elevar el riesgo de fracturas osteoporóticas, asegurando así la continuidad de los beneficios obtenidos y mitigando cualquier deterioro potencial en la salud ósea. También se está investigando acerca de la aplicación de otros anticuerpos monoclonales como el romosozumab, que actúa inhibiendo la molécula esclerostina, o de la aplicación de denosumab durante periodos más dilatados.

### *Duración del estudio*

El seguimiento de los estudios incluidos en esta revisión sistemática proporcionó un rango temporal extenso, llegando hasta los 10 años en algunos casos, pero hubo otros que sólo evaluaron los tratamientos por periodos de 1 o 2 años. Un periodo prolongado es esencial para evaluar de manera fiable la eficacia y seguridad a largo plazo de los tratamientos antirresortivos como denosumab y los bifosfonatos en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Tal duración permite una apreciación más completa del perfil beneficio/riesgo de estos tratamientos, lo que es crucial para guiar las decisiones clínicas y mejorar la adherencia al tratamiento. La escasa duración de alguno de los estudios podría haber influido en las conclusiones obtenidas, como se ha mencionado en el anterior apartado.

## **7. CONCLUSIÓN**

Esta revisión sistemática ha demostrado que el denosumab es significativamente efectivo en mejorar DMO y reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, en comparación con los bifosfonatos. Los hallazgos destacan la importancia de elegir el tratamiento adecuado, basado en las características individuales del paciente y una evaluación completa de los beneficios y riesgos asociados, para gestionar óptimamente la osteoporosis en este grupo demográfico. La continuidad en el uso de denosumab y la adecuada transición a otros tratamientos como los bifosfonatos son cruciales para mantener los beneficios obtenidos y prevenir la pérdida de DMO y el aumento del riesgo de fracturas tras la discontinuación del tratamiento.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miller PD, Pannacciulli N, Malouf-Sierra J, Singer A, Czerwiński E, Bone HG, et al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* [Internet]. 2020;31(1):181–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-019-05233-x>
2. Ferrari S, Lewiecki EM, Butler PW, Kendler DL, Napoli N, Huang S, et al. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to skeletal safety events observed. *Bone* [Internet]. 2020;134(115287):115287. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115287>
3. Hu YJ, Chines A, Shi Y, Seeman E, Guo XE. The effect of denosumab and alendronate on trabecular plate and rod microstructure at the distal tibia and radius: A post-hoc HR-pQCT study. *Bone* [Internet]. 2022;154(116187):116187. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.116187>
4. Kendler D, Chines A, Clark P, Ebeling PR, McClung M, Rhee Y, et al. Bone mineral density after transitioning from denosumab to alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;105(3):e255–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz095>
5. Cosman F, Huang S, McDermott M, Cummings SR. Multiple vertebral fractures after denosumab discontinuation: FREEDOM and FREEDOM Extension trials additional post hoc analyses. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2020;37(11):2112–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4705>
6. Makras P, Papapoulos SE, Polyzos SA, Appelman-Dijkstra NM, Anastasilakis AD. The three-year effect of a single zoledronate infusion on bone mineral density and bone turnover markers following denosumab discontinuation in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* [Internet]. 2020;138(115478):115478. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2020.115478>
7. Makras P, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE, van Wissen S, Winter EM, Polyzos SA, et al. The duration of denosumab treatment and the efficacy of zoledronate to preserve bone mineral density after its discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021;106(10):e4155–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab321>
8. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Yavropoulou MP, Appelman-Dijkstra NM, Ntenti C, Mandanas S, et al. Comparative effect of zoledronate at 6 versus 18 months following denosumab discontinuation. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2021;108(5):587–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-020-00785-1>

9. Briot K, Schott A-M, Sanchez J-P, Chauny J-V, Samama P, Désaméricq G. High persistence over two years with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis in France: A prospective cohort study. *Bone* [Internet]. 2021;146(115890):115890. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.115890>
10. Bugdayci O. Effect of denosumab treatment on bone mineral density and bone turnover markers in osteoporotic patients: real-life experience 2-year follow-up CD Yazan. *DG Yavuz Archives of osteoporosis*. 2022(1).
11. Kobayakawa T, Miyazaki A, Takahashi J, Nakamura Y. Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy: The prospective VICTOR study. *Bone* [Internet]. 2022;162(116480):116480. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2022.116480>
12. Ramchand SK, David NL, Lee H, Bruce M, Bouxsein ML, Tsai JN, et al. The effect of zoledronic acid on bone microarchitecture and strength after denosumab and teriparatide administration: DATA-HD study Extension. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2020;38(1):26–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4737>
13. Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, Miller PD, Roux C, Wang AT, et al. Further nonvertebral fracture reduction beyond 3 years for up to 10 years of denosumab treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;104(8):3450–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2019-00271>
14. Dimai HP, Ljuhar R, Ljuhar D, Norman B, Nehrer S, Kurth A, et al. Assessing the effects of long-term osteoporosis treatment by using conventional spine radiographs: results from a pilot study in a sub-cohort of a large randomized controlled trial. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2019;48(7):1023–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00256-018-3118-y>
15. Kumar S, Chang R, Reyes M, Diamond T. Atypical femoral fracture in a bisphosphonate-naïve patient on denosumab for osteoporosis. *Arch Osteoporos* [Internet]. 2022;17(1):131. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-022-01166-x>
16. Anastasilakis AD, Makras P, Polyzos SA, Papapoulos SE. The five-year effect of a single zoledronate infusion on bone mineral density following denosumab discontinuation in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2023;113(4):469–73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-023-01119-7>
17. Migliorini F, Maffulli N, Spiezia F, Peretti GM, Tingart M, Giorgino R. Potential of biomarkers during pharmacological therapy setting for postmenopausal

osteoporosis: a systematic review. J Orthop Surg Res [Internet]. 2021;16(1):351. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-021-02497-0>

18. Amarnath SS, Kumar V, Das SL. Classification of osteoporosis. Indian J Orthop [Internet]. 2023;57(S1):49–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s43465-023-01058-3>

19. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. Arch Osteoporos [Internet]. 2022;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11657-021-00969-8>

20. Management of postmenopausal osteoporosis: ACOG Clinical Practice Guideline no. 2. Obstet Gynecol [Internet]. 2022;139(4):698–717. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000004730>

21. Calaf-Alsina J, Cano A, Guañabens N, Palacios S, Cancelo MJ, Castelo-Branco C, et al. Sequential management of postmenopausal health and osteoporosis: An update. Maturitas [Internet]. 2023;177(107846):107846. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.107846>

22. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 1994.

23. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med [Internet]. 2007;357(18):1799–809. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa074941>

24. Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S, Brixen K, Vestergaard P. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. J Bone Miner Res [Internet]. 2009;24(7):1299–307. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090207>

25. Van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant P. Risk of new clinical fractures within 2 years after a fracture, Osteoporos. Osteoporos En t. 2006;17:348–54.

26. Cummings F Sr, Cosman EM. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: Progress Report of the ASBMR-NOF Task Force on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. J Bone Miner Res. 2017;32:3–10.

27. Ayers C, Kansagara D, Lazur B, Fu R, Kwon A, Harrod C. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: A living systematic review and network meta-analysis for the



American college of physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2023;176(2):182–95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/m22-0684>

28. Kendler DL, Cosman F, Stad RK, Ferrari S. Denosumab in the treatment of osteoporosis: 10 years later: A narrative review. *Adv Ther* [Internet]. 2022;39(1):58–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-021-01936-y>

29. Chandran T, Venkatachalam I. Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Singapore Med J* [Internet]. 2019;60(7):364–78. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.11622/smedj.2019028>

30. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone turnover markers in the diagnosis and monitoring of metabolic bone disease. *Clin Chem* [Internet]. 2017;63(2):464–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2016.259085>

31. Romero Barco CM, Manrique Arijia S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin* [Internet]. 2011; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.05.010>

32. Hamdy RC. Bone turnover markers: A New Year resolution? *J Clin Densitom* [Internet]. 2021;24(1):1–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2020.12.002>

33. Xu Y, Shen L, Liu L, Zhang Z, Hu W. Undercarboxylated osteocalcin and its associations with bone mineral density, bone turnover markers, and prevalence of osteopenia and osteoporosis in Chinese population: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.843912>