

David Velasco Sánchez 1, Luis Ángel Calvo Pascual 2, Simón Sánchez Fernández 3, José Antonio Carrasco Fernández 3, Marco Aurelio Ramírez Huaranga 1, Marina González Peñas 1, Pedro Rozas Moreno 4, Sandra Masegosa Casanova 5, Emma Cavalieri 6, Diana Edith Storino 6, Mercedes Palma Moya 7, Alberto López-Menchero Mora 1, Lourdes Martín de la Sierra López 1, Laura Jiménez Rodríguez 1, Ana Isabel Martín-Albo López 1, David Castro Corredor 1

1 Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. 2 Departamento de Métodos Cuantitativos. ICADE. Universidad de Comillas. Madrid. 3 Servicio de Reumatología. Hospital La Mancha Centro. 4 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Ciudad Real. 5 Servicio de Reumatología. Hospital General de Tomelloso. 6 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santa Bárbara. 7 Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Gutiérrez Ortega.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Romosozumab es un fármaco con un mecanismo dual en el remodelado óseo, ya que aumenta la producción de matriz ósea y disminuye la resorción ósea. Numerosos estudios muestran estadísticamente la eficacia del tratamiento en pacientes con osteoporosis grave y/o con alto riesgo de fractura. Sin embargo, en un número muy reducido de pacientes, no se observa mejoría en los niveles de densidad mineral ósea (DMO).

**Objetivo:** Analizar cofactores y modelos machine Learning desbalanceados para explicar los casos de pacientes en los que los niveles de DMO de cadera total y cuello femoral no mejoran tras un año de tratamiento con romosozumab.

METODOLOGÍA

Estudio multicéntrico multidisciplinar con los servicios de Reumatología y Endocrinología de los hospitales de Castilla-La Mancha, observacional, retrospectivo de una cohorte de pacientes con osteoporosis grave y/o con un alto riesgo de fractura, valorados en las consultas en el periodo de mayo de 2023 a noviembre de 2024. Se recogen los datos sobre los niveles de DMO (TScore) y los resultados analíticos del perfil de metabolismo mineral y óseo. Se realizó un contraste de hipótesis mediante la prueba t de Student, ya que las desviaciones típicas no eran conocidas y se realizaron unos modelos de regresión para observar la distribución de la DMO al inicio y a los 12 meses de tratamiento con romosozumab. Posteriormente, en los pacientes cuya densidad mineral ósea no mejoraba, se realizó un análisis mutual information (**Figura 2**) con 1000 repeticiones, para aumentar la robustez, tratando de encontrar los cofactores más importantes en esta pérdida de eficacia.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes con una edad media 71,8 años ( $\pm$  9,28). Se evidenció una mejoría significativa en las densitometrías de columna lumbar, de cuello femoral y de cadera total. Sin embargo, se observó que en la regresión lineal de cadera total, 5 pacientes equidistribuidos por todos los niveles empeoran pese a recibir el tratamiento durante 12 meses. Respecto a la regresión lineal de cuello femoral, romosozumab es menos eficaz en aquellos pacientes que presentan mayor nivel de DMO basal lo que provoca empeoramiento de la DMO en ciertos pacientes analizados (**Figura 1**). Las variables que más influyen en esta pérdida de eficacia en cadera total fueron la vitamina D basal, la fosfatasa alcalina basal y algunas comorbilidades como la hipertensión arterial. En cuanto al cuello femoral, la edad de la menopausia destaca como el factor más importante en la ausencia de respuesta al tratamiento con romosozumab (**Figura 2**). El modelo árbol de decisión se interpreta entendiendo que si los cofactores mencionados anteriormente eran bajos y/o estaban presentes, entonces la eficacia del tratamiento se reducía (**Figura 3**).

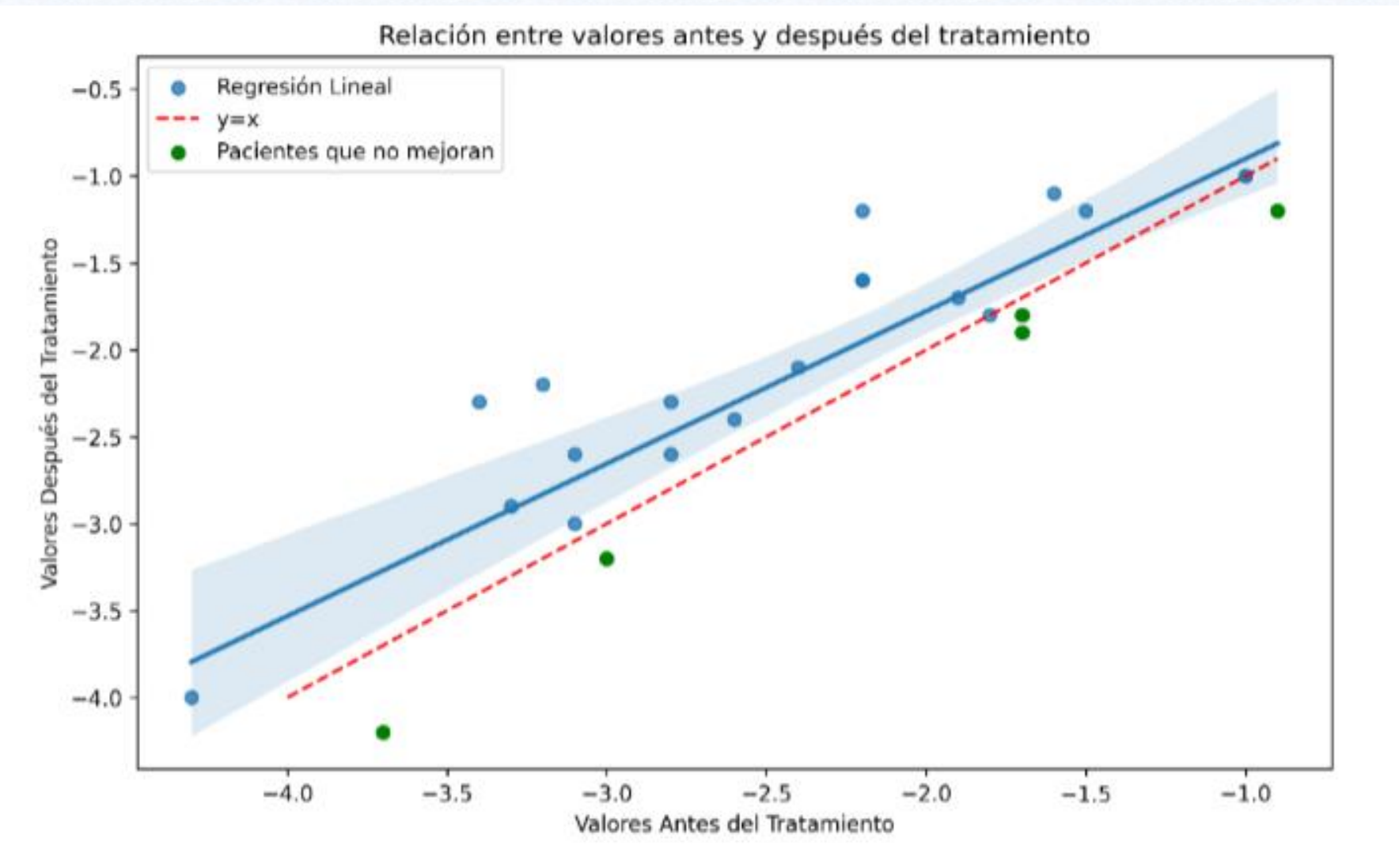


Figura 1. Modelo de regresión lineal de las densitometrías óseas de cadera total (izquierda) y cuello femoral (derecha) al inicio y a los 12 meses de tratamiento.

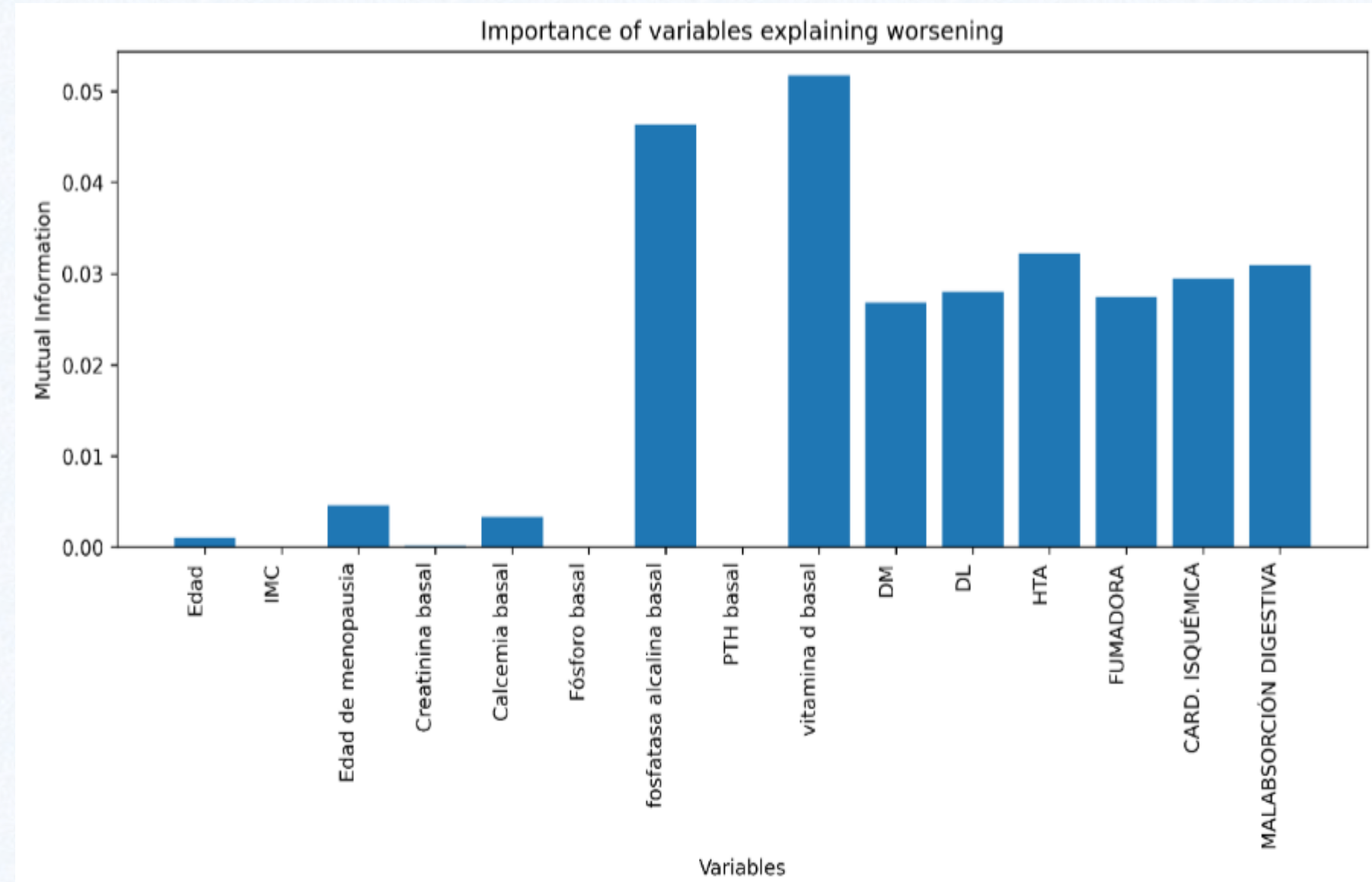
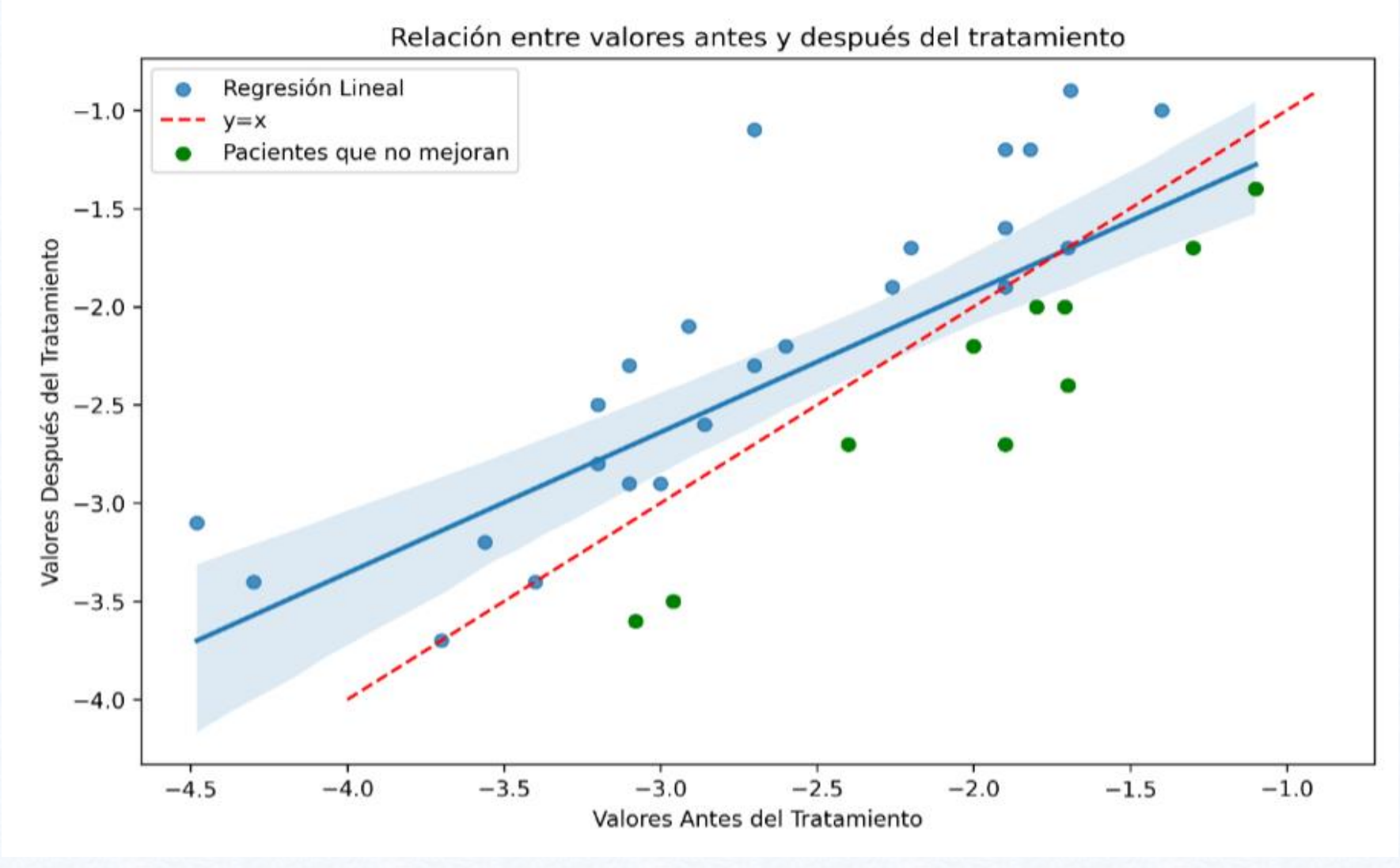


Figura 2. Mutual information de los cofactores más relevantes en la ausencia de eficacia de romosozumab en DMO de cadera total (izquierda) y cuello femoral (derecha)

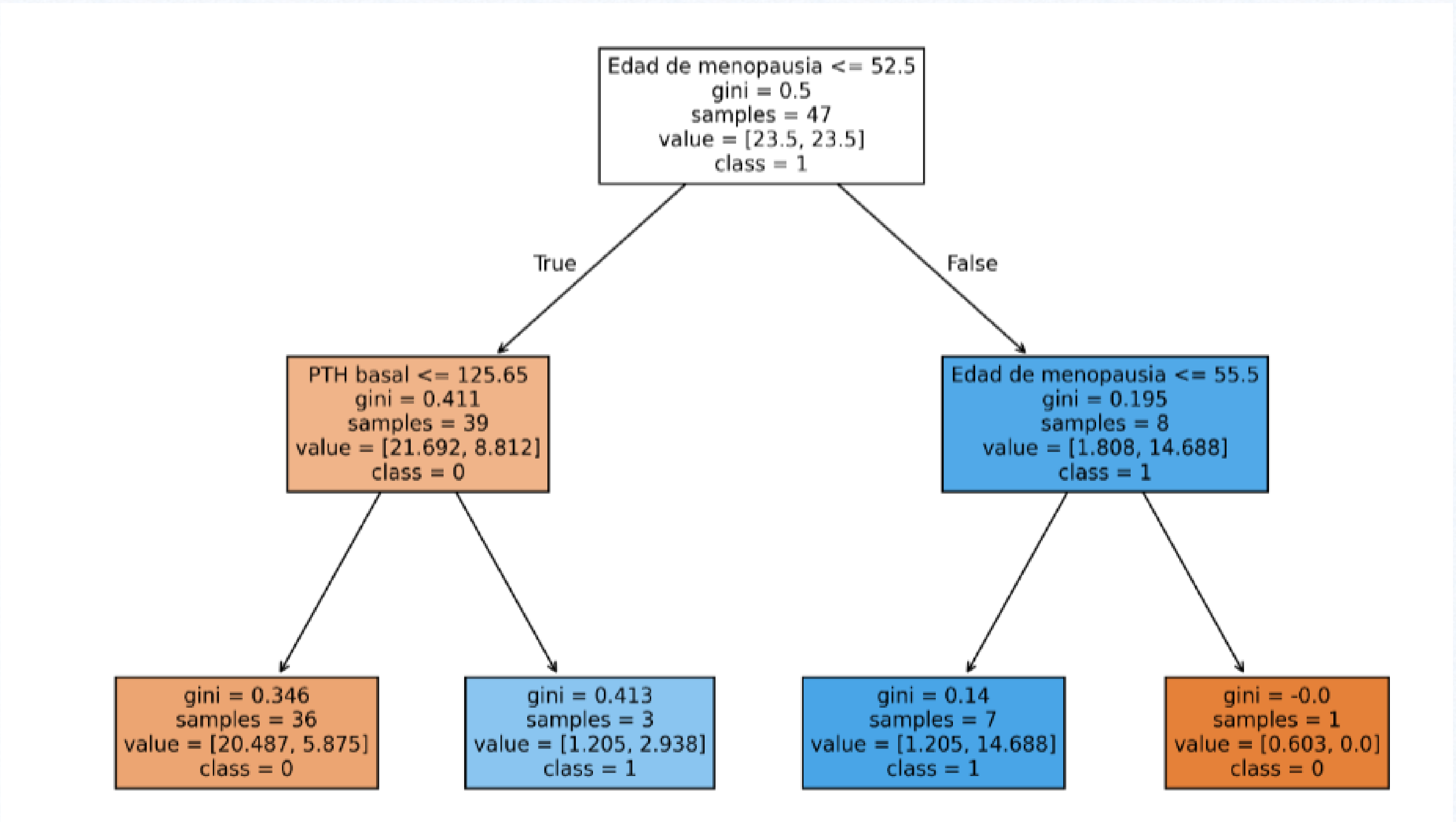
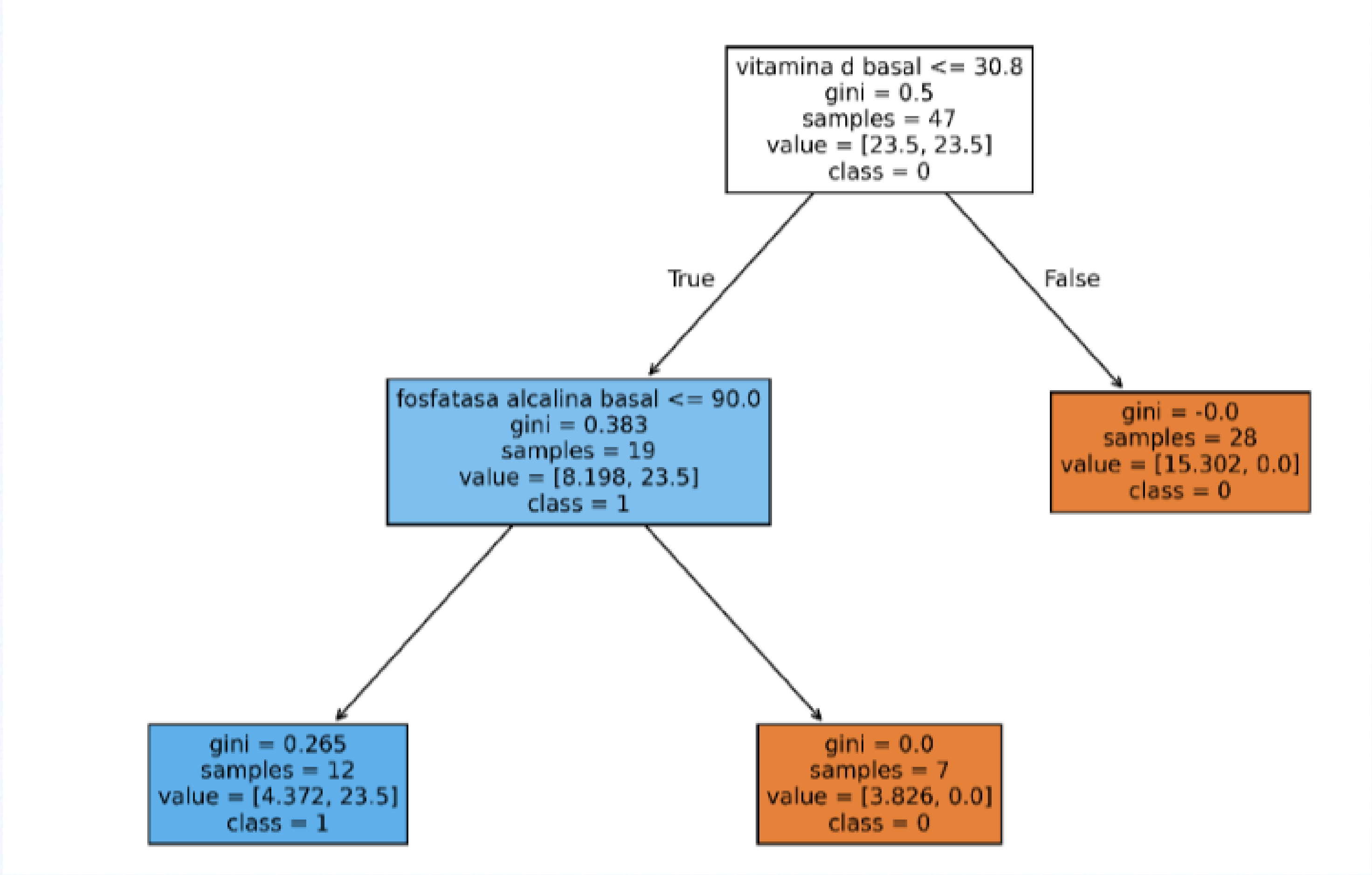
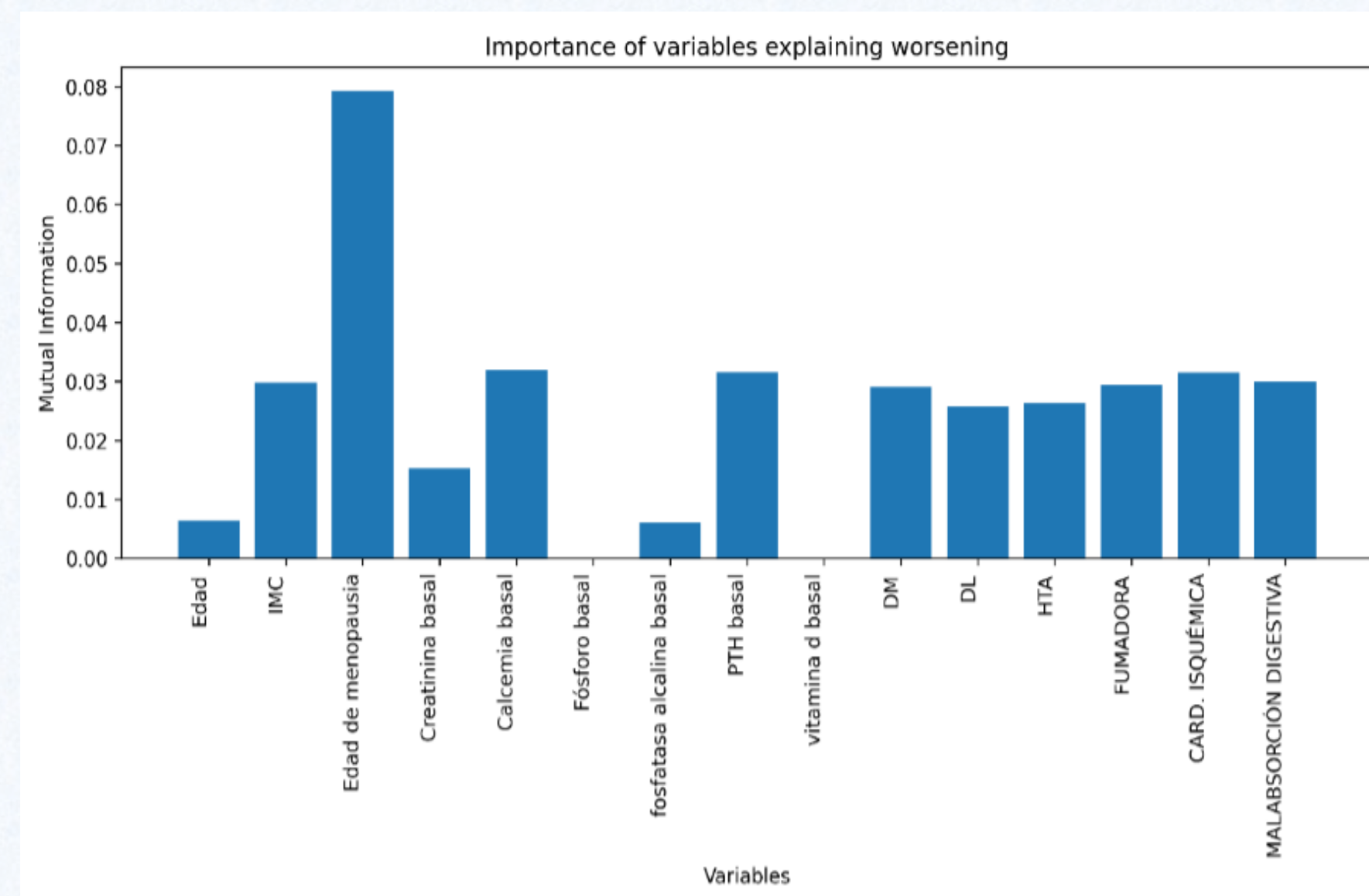


Tabla 1. Arbol de selección de los cofactores seleccionados por mutual information en cadera total (izquierda) y cuello femoral (derecha)

CONCLUSIÓN

En este estudio de vida real, los pacientes tratados con romosozumab presentan una mejoría de los niveles de DMO en columna lumbar, de cuello femoral y de cadera total. No obstante, hay un pequeño número donde no se produce dicha ganancia. En nuestro estudio, hemos detectado que los niveles bajos de vitamina D y fosfatasa alcalina basal, junto con cofactores como la hipertensión, influyen en la falta de mejoría de la DMO en cadera total. La edad de la menopausia es el factor más importante en el empeoramiento de la DMO en cuello femoral.