

bg

Denosumab: efecto rebote y otros efectos indeseados graves

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la resorción ósea producida por los osteoclastos. Fue comercializado en 2010 para el tratamiento de la osteoporosis. En estos años se han identificado varios efectos adversos potencialmente graves: predisposición a infecciones, cáncer, reacciones de hipersensibilidad, trastornos autoinmunes, e incremento de la incidencia de múltiples fracturas vertebrales espontáneas al suspender el tratamiento. En este número revisamos estas novedades.

El denosumab se administra por vía subcutánea. A dosis de 60 mg cada 6 meses (Prolia®) está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres tras la menopausia y en hombres con riesgo elevado de fractura, y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y alto riesgo de fractura. A dosis de 120 mg cada 4 semanas (Xgeva®), lo está para la prevención de fracturas patológicas y otras complicaciones en adultos con neoplasia y linfoma avanzado con metástasis óseas. **Se duda de la relevancia clínica de su supuesta superioridad sobre placebo.**¹

Infecciones graves, cáncer y patología autoinmune

Al igual que con los bisfosfonatos, en pacientes tratados con denosumab se han descrito efectos adversos graves, como **hipocalcemia** (e hipercalcemia de rebote al retirarlo), **osteonecrosis maxilar** y **fracturas atípicas**.² Estos

efectos ya eran conocidos en el momento de la comercialización y constan en la ficha técnica.

Cuando el denosumab fue comercializado, ya se conocía por los ensayos clínicos que puede aumentar el riesgo de **infección**. Hasta ahora se han notificado miles de casos de infección atribuida a denosumab, incluido un buen número de episodios de osteomielitis, celulitis, endocarditis, artritis séptica y dos casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva.

En el análisis agrupado de cuatro ensayos clínicos en pacientes con neoplasia y afectación ósea se observó una incidencia más alta de nuevo **cáncer** primario en los tratados con ▼Xgeva® (denosumab 120 mg una vez al mes) que en los tratados con ácido zoledrónico (4 mg una vez al mes).³ La incidencia acumulada al año fue de 1,1% con denosumab y de 0,6% con ácido zoledrónico. No se observó ninguna asociación con algún tipo específico de neoplasia.

También se han descrito **trastornos autoinmunes**.⁴ En 2016, el Programa de Farmacovigilancia de la OMS había reunido una cincuentena de notificaciones. Treinta casos eran vasculitis, a veces acompañadas de alteraciones cutáneas o de artralgias. De las de evolución conocida, 10 casos se curaron (cinco tras suspender el denosumab), seis tuvieron secuelas y un paciente murió. También se han notificado casos de liquen plano. En la base de datos europea de farmacovigilancia hay casos de sarcoidosis, hepatitis autoinmune, tiroiditis, enfermedad de Basedow, síndromes lúpicos y desarrollo de anticuerpos antinucleares.

Efecto rebote y fracturas vertebrales múltiples

A diferencia de los bisfosfonatos, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea, y después de su retirada la resorción ósea no está suprimida. Mientras que el efecto antiresortivo tras suspender un tratamiento con un bisfosfonato puede persistir durante años, el del denosumab desaparece al cabo de 6 meses. La retirada del denosumab tras dos años de tratamiento se sigue de un efecto rebote que cursa con un aumento de los marcadores de recambio óseo y una reducción de la DMO, que vuelve al valor anterior al tratamiento después de un año.⁵ Independientemente de la duración del tratamiento, el aumento de la DMO lumbar se pierde de manera parcial o total un año después de suspender el tratamiento. En un ensayo clínico en mujeres que recibieron denosumab durante 7 a 10 años, la pérdida de DMO de la cadera en el año siguiente a la retirada del fármaco fue superior a la ganancia obtenida durante el tratamiento. Parece que la magnitud de la pérdida ósea es proporcional a la duración del tratamiento.⁶

Desde 2016⁷ se han descrito varias series de pacientes con fracturas vertebrales y no vertebrales espontáneas múltiples tras interrumpir el tratamiento con denosumab.⁸⁻¹⁴ En una revisión se contabilizó una media de cinco fracturas por paciente en el año siguiente a la última inyección de denosumab, en 24 mujeres (16 de ellas sin antecedente de fractura) que habían recibido entre dos y 10 inyecciones.¹⁵ En el momento del diagnóstico de fractura, los valores de los parámetros de recambio óseo eran muy elevados; este exceso de actividad de los osteoclastos es probablemente el responsable de las fracturas (véase el Cuadro 1).

Este riesgo ha sido observado tanto con la especialidad a dosis de 60 mg (Prolia[®]) para la os-

Cuadro 1. Dependencia de denosumab: la retirada del tratamiento se sigue de un incremento del riesgo de fractura.

El denosumab no tiene efecto persistente sobre el recambio óseo y la DMO tras su suspensión.

La ganancia de DMO obtenida durante el período de tratamiento se pierde rápidamente después de suspenderlo.

Los marcadores de recambio óseo aumentan rápidamente tras la interrupción del denosumab y vuelven a los valores basales al cabo de dos años.

Los datos de series de casos y de un ensayo clínico indican que tras suspender el tratamiento aumenta la incidencia de fractura.

teoporosis, como a dosis de 120 mg (▼Xgeva[®]) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

Si el efecto rebote se limitara a una pérdida de DMO, sería clínicamente banal. Por el contrario, las complicaciones de las fracturas pueden ser importantes: dolor que puede ser invalidante, modificación de la posición corporal, reducción de la capacidad pulmonar, trastornos digestivos, ansiedad y depresión. No se ha establecido claramente la incidencia de fracturas tras retirar el denosumab.

Información por las agencias reguladoras

Hasta febrero de 2018, la agencia suiza había recibido más de 110 notificaciones de fracturas vertebrales múltiples tras retirar el denosumab. Swissmedic fue la primera en alertar del riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la retirada del denosumab (Prolia[®]), en diciembre de 2016 y después en septiembre de 2017.¹⁶ En junio de 2018 alertó del riesgo tras interrumpir el tratamiento con denosumab a dosis más altas (▼Xgeva[®]), **así como del riesgo de nuevo tumor maligno primario.**¹⁷

Cuadro 2. ¿Se conoce la incidencia de fracturas vertebrales tras retirar el denosumab?

En un estudio observacional, 82 pacientes tratadas con denosumab durante 4 a 8 años fueron revisadas un año después. Siete (8,5%) habían sufrido fracturas vertebrales (en 4 eran múltiples; 4,9%).¹⁸

De 38 pacientes tratadas con denosumab durante 7 a 10 años que fueron seguidas durante 17 meses tras la última inyección, sin recibir ningún otro tratamiento de la osteoporosis, cuatro (10,5%) sufrieron por lo menos una fractura vertebral (una con fracturas múltiples; 2,6%).¹⁹

En un análisis de la fase de extensión del ensayo FREEDOM, entre las 1.001 pacientes que habían suspendido el denosumab y seguidas por lo menos 7 meses, el riesgo de fractura vertebral fue de 7,1 por 100 pacientes y año; en un 60% de las afectadas las facturas fueron múltiples.²⁰

Este riesgo podría ser más elevado; se ha sugerido que al cabo de 16 meses tras la última inyección de denosumab, la incidencia de fractura vertebral podría acercarse a 15% (en participantes en ensayos clínicos, que generalmente tienen más buena salud que las personas que después reciben el fármaco, de manera que podría ser más alta).²¹

En otros países, el proceso ha seguido caminos más erráticos. La **FDA** alertó en enero de 2017. En junio de 2017 la **EMA** anunció que los resultados de los ensayos clínicos indicaban que la frecuencia sería de 0,18%; y consideró que no se justificaba una alerta. No obstante, generalmente en los ensayos clínicos no se contabilizan los efectos adversos tardíos ni los que aparecen tras suspender el tratamiento. Los escasos datos observacionales disponibles no descartan que **la incidencia pueda ser más alta** (véase el Cuadro 2¹⁸⁻²¹).

Vigilar el recambio óseo acelerado: ¿podría evitar las fracturas vertebrales múltiples?

En 2008, en un estudio clínico de dosis-respuesta, ya se había descrito el efecto rebote biológico y sobre la DMO.²² En 2011 se cuantificó este rebote asociado a una pérdida completa de la ganancia de DMO con la dosis comercializada de 60 mg.⁵ Se ha propuesto que el denosumab no se debería detener sin considerar un tratamiento alternativo, con el fin de prevenir la pérdida rápida de DMO y el posible rebote en el riesgo de fractura vertebral.²³ **Aunque no se sabe si esto es beneficioso, se ha propuesto considerar la prescripción de un bisfosfonato al retirar el denosumab**, preferiblemente uno potente como

el alendronato o el ácido zoledrónico.^{18,24} Pero a falta de pruebas, las recomendaciones se limitan a decir que es necesario un fármaco antirresorptivo, sin precisar cual, ni las modalidades de seguimiento, ni los objetivos a alcanzar.²⁵ De hecho, hay en curso un ensayo clínico abierto para evaluar el efecto sobre la DMO de una infusión única de ácido zoledrónico 6 o 9 meses después de la última infusión de denosumab.²⁶

Aunque alguna serie de casos sugiere que administrar un bisfosfonato antes del denosumab podría limitar el efecto rebote al retirar este último,²⁷ en el estudio de extensión del ensayo FREEDOM no se observaron diferencias de riesgo de fractura según el uso previo de un bisfosfonato.²⁰ De hecho, en un pequeño estudio en nueve pacientes, todos presentaron fracturas vertebrales a pesar de la exposición prolongada previa a un bisfosfonato.¹³

¿Y la teriparatida?

La teriparatida es una hormona paratiroidea recombinante que también está autorizada para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres después de la menopausia y en hombres con alto riesgo de fractura, así como en la osteoporosis por corticoides, pero durante un máximo

Cuadro 3. Es más efectivo prevenir las caídas que tratar la densidad mineral ósea.

- Las caídas, y no la osteoporosis, constituyen el factor de riesgo más potente de fracturas en las personas de edad avanzada. La densidad mineral ósea (DMO) no tiene valor predictivo.
- Los fármacos utilizados en la osteoporosis tienen una eficacia modesta y producen numerosos efectos adversos, que pueden ser graves. **Es más eficiente prevenir las caídas que reforzar el hueso.**
- Numerosos fármacos de uso muy amplio incrementan el riesgo de fractura de cuello de fémur: inhibidores de la bomba de protones, hipnóticos y sedantes, antidepresivos, antipsicóticos, analgésicos opiáceos, antihipertensivos (sobre todo IECA y antagonistas de la angiotensina), pregabalina y gabapentina, y probablemente los fármacos anticolinérgicos.¹ El riesgo se multiplica cuando se toma más de uno. En Cataluña, un 76% de los mayores de 65 años toma como mínimo uno de estos fármacos, un 20% toma dos y un 12,2% toma tres o más.² Entre un 25% y un 30% de las fracturas de fémur que ocurren anualmente en Cataluña (entre 8.000 y 9.000) son atribuibles al uso de estos fármacos.
- En las personas con riesgo de caída es imperativo revisar la medicación, retirar la que se considere innecesaria y procurar sustituirla por alternativas de menor riesgo.
- Varios ensayos clínicos controlados han mostrado que en personas de edad avanzada las siguientes intervenciones pueden reducir la incidencia de caídas:
 - Recomendar ejercicio físico y del equilibrio (por ejemplo, tai chi).
 - Revisar la necesidad de la medicación y eventualmente retirarla, con atención especial a los psicofármacos, antihipertensivos, analgésicos opiáceos, gabapentinoides y antihistamínicos y otros anticolinérgicos, así como sobre todo a su uso simultáneo.
 - Visitar el domicilio y el entorno del paciente para evaluar si hay que retirar los obstáculos, mejorar la iluminación, colocar barandas, etc.

1. Butll Groc. 2015;28:1-4.

2. Medicaments i fractures en la gent gran.

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/fractura-gent-gran/>

de 24 meses. La finalización de un tratamiento con teriparatida se sigue de una reducción de la DMO, pero no se conoce si esto se traduce en un aumento de la incidencia de fracturas, porque muchas mujeres recibieron un bisfosfonato después de la teriparatida.^{28,29}

Conviene recordar que tanto en mujeres jóvenes con osteoporosis como después de la menopausia, el incremento de la DMO que producen estrógenos, raloxifeno, denosumab o teriparatida se pierde en uno a dos años.³⁰

Conclusión

Hace casi 10 años, **Butlletí Groc** informó sobre la eficacia y los efectos adversos del uso prolongado de bisfosfonatos. En aquella ocasión concluimos que la eficacia de bisfosfonatos, teriparatida, raloxifeno y otros fármacos para prevenir fracturas es muy limitada, y que pueden ser causa de dolor generalizado, osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas y fibrilación auricular. Añadimos que en personas de alto riesgo se puede sacar más provecho de las medidas tendentes a prevenir las caídas que de intentar aumentar la densidad mineral ósea. En 2014, un número del órgano de la Comisión Farmacoterapéutica del ICS, **TerapICS** (que ha sido retirado del alcance universal y que podéis encontrar reconstruido **aquí**), insistía en concentrar los esfuerzos en la prevención de caídas (véase el Cuadro 3).

El denosumab es un inhibidor potente de la resorción ósea, que comparte los efectos adversos de los bisfosfonatos. Tras suspender un tratamiento con denosumab, se produce un **efecto rebote** que se caracteriza por un aumento importante de la incidencia de **fracturas vertebrales múltiples**, acompañadas de aumento de los marcadores de recambio óseo y de una rápida reducción de la DMO. No se conoce bien si la duración del tratamiento con denosumab y el tratamiento previo con bisfosfonatos afectan el riesgo de fractura.

También se ha documentado un **aumento de la incidencia de infecciones graves, patologías autoinmunes y cáncer** en pacientes tratadas con denosumab, en varios estudios.

Para **los pacientes que han estado recibiendo o han recibido denosumab**, se ha aconsejado no detener el tratamiento sin considerar un tratamiento alternativo, como un bisfosfonato potente (ácido zoledrónico, alendronato), con la intención de minimizar el efecto rebote. Sin embargo, la eficacia y la seguridad de esta medida no han sido demostradas. Dados los riesgos asociados, es necesario un seguimiento biológico y clínico estrecho y regular de las pacientes que han recibido denosumab durante unos dos años, aunque no hay ninguna estrategia validada.

Los fármacos para la osteoporosis tienen un efecto clínico muy limitado. Generalmente los toman pacientes que ya reciben tratamiento con muchos otros fármacos. Con frecuencia entre estos fármacos hay algunos que incrementan el riesgo de caída y fractura. No tiene mucho sentido que una mujer mayor reciba a la vez un hipnótico o sedante, un antidepresivo, un analgésico opiáceo u otros fármacos, junto con un fármaco “antirresortivo”. Las posibles interacciones farmacológicas en pacientes tratadas con más de tres fármacos a la vez no han sido nunca estudiadas de manera sistemática.

Los fármacos para la osteoporosis son a menudo mal tolerados; los bisfosfonatos pueden dar lugar a dolor generalizado, cuya causa pasa desapercibida y conduce a la prescripción de analgésicos, con frecuencia opiáceos, gabapentina o pregabalina y otros depresores del sistema nervioso central que incrementan el riesgo de caída. Hay que limitar mucho la prescripción de antirresortivos, e incluso evitarla. **En este contexto, el caso del denosumab es particularmente preocupante: es una “droga de los huesos”, que produce dependencia y síndrome de abstinencia, además de cáncer. Hará bien si evita su prescripción.**

Bibliografía

1. Denosumab en el tractament de l'osteoporosi en dones postmenopàusiques i de la pèrdua òssia associada amb la supressió hormonal en homes amb càncer de pròstata. [Comitè d'avaluació de nous medicaments de l'ICS. Octubre de 2011.](#)
2. Butll Farmacovigilància Catalunya 2014;12:14-16.
3. AEMPS. [Boletín mensual.](#)
4. Rev Prescrire. 2018;38:591-92.
5. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:972-80.
6. Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Calcif Tissue Int. 2018;103:50-54.
7. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Osteoporos Int. 2016;27:1923-25.
8. Anastasilakis AD, Makras P. Osteoporos Int. 2016;27:1929-30.
9. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Osteoporos Int. 2016;27:1917-21.
10. Polyzos SA, Terpos E. Endocrine. 2016;54:271-72.
11. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:354-58.
12. Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Osteoporos Int. 2018;29:769-72.
13. Tripto-Shkolnik L, Rouach V, Marcus Y, Rotman-Pikielny P, Benbassat C, Vered I. Calcif Tissue Int. 2018;103:44-49.
14. De Sousa SMC, Jesudason D. Clin Endocrinol (Oxf). 2018; 30 setembre.
15. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri

- S, Lamy O. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1291-96.
16. *Swissmedic*, 6 de setembre de 2017.
17. *Swissmedic*, 13 de juny de 2018.
18. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. *Osteoporos Int.* 2017;28:1723-32.
19. Zanchetta MB, Boailchuk J, Massari F, Silveira F, Bogado C, Zanchetta JR. *Osteoporos Int.* 2018;29:41-47.
20. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, et al. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190-98.
21. Lamy O, Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E. *J Bone Miner Res.* 2018;33:547.
22. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. *Bone.* 2008;43:222-29.
23. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. *Bone.* 2017;105:11-17.
24. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. *Calcif Tissue Int.* 2017;101:371-74.
25. Chapurlat R. *Joint Bone Spine.* 2018; 6 gener.
26. Tsourdi E, Zillikens MC. *Calcif Tissue Int.* 2018;103:1-4.
27. Uebelhart B, Rizzoli R, Ferrari SL. *Osteoporos Int.* 2017;28:2701-05.
28. Murphy PZ, Iranikhah M, Deas CM, Freeman MK. *Consult Pharm.* 2018;33:365-75.
29. Napoli N, Langdahl BL, Ljunggren Ö, et al. *Calcif Tissue Int.* 2018; 16 juny.
30. Cohen A, Kamanda-Kosseh M, Recker RR, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4208-14.

Director Joan-Ramon Laporte **Redactora jefe** Montserrat Bosch

Comité de redacción M Bosch, I Danés

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal

Maquetación C Figuerola

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquieu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.