



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Dra. Florencia Galarraga, Dr. Pedro Grosso, Dra. Viviana Dominguez, Dra. Leticia Cuñetti

Denosumab: riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia

Diciembre de 2014

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al receptor RANK (receptor activador of nuclear factor kappa B). Éste receptor es necesario para activar una proteína osteoclástica cuya expresión se requiere para la reabsorción ósea. Al unirse denosumab con el RANK impide su activación, en los precursores de los osteoclastos y las células osteoclásticas. Al impedir dicha interacción se inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo cual disminuye la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.^{1,2,3}

Aprobación internacional

Denosumab 60 mg fue aprobado en el año 2010 (Prolia®) por la agencia europea de medicamentos (EMA) con indicaciones aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopausicas con riesgo aumentado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con alto riesgo de fracturas.² En el año 2011 se aprueba Denosumab120 mg (Xgeva®) indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.³

Aprobación nacional

En marzo de 2014 se solicitó la inclusión de denosumab al formulario terapéutico de medicamentos (FTM), para prevenir la aparición de eventos relacionados al esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. Mediante una evaluación del Ministerio de salud pública se concluye que si bien el tratamiento con denosumab demostró ser superior al tratamiento con zolendronato en este grupo de pacientes, debido a que el beneficio es limitado y siendo su costo entre veinte y cincuenta veces mayor, no se recomienda la inclusión de denosumab al FTM.⁴

Alerta setiembre 2014:

En setiembre de 2014 la Agencia española de medicamentos (AEMPS) realiza una nota informativa sobre el uso de Denosumab y el riesgo de osteonecrosis mandibular(ONM) e hipocalcemia.⁵ Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con denosumab, sobretudo en aquellos pacientes con cáncer. Los casos de ONM eran poco frecuentes en pacientes con tratamientos de 60 mg cada 6 meses, mientras que su frecuencia aumentaba en los pacientes con neoplasias avanzadas en tratamientos mensuales con 120mg.² Éste efecto adverso era conocido desde su aprobación, en una revisión a partir de los tres estudios pivotaes, la incidencia de ONM en la primera fase de tratamiento era de 1,8% en los pacientes con denosumab, en comparación a 1,3% en los pacientes tratados con ácido zolendrónico, después de 4 meses de tratamiento con denosumab, la incidencia de ONM aumentaba a 2,2% con un tiempo promedio para desarrollar ONM de 14 meses. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ONM (79%), presentaban factores de riesgo, como extracción dentaria, mala higiene bucal o uso de aparato de ortodoncia.⁶ En la ficha técnica se describen factores de riesgo para el desarrollo de ONM, entre los cuales encontramos: diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, tratamientos concomitantes como quimioterapia, uso de medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello, higiene bucal deficiente, extracciones dentales, comorbilidades (enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección) y tratamiento previo con bisfosfonatos.²

En cuanto a la hipocalcemia, también es una reacción adversa conocida desde su aprobación, en la ficha técnica se describe como muy rara ($< 1/10.000$) en pacientes con tratamientos de 60 mg. En los pacientes con tratamientos de 120 mg se describe como una reacción frecuente. En un ensayo clínico publicado en 2013 que incluyó a 1432 pacientes de 319 centros, que fueron aleatorizados a recibir 120 mg de denosumab o placebo. La frecuencia de efectos adversos serios fue de 46% en ambos grupos. La frecuencia de hipocalcemia se vio más en el grupo de tratamiento con denosumab, hipocalcemias grados 3 y 4 se presentaron en 1% (n=9) de los pacientes con denosumab, mientras que no hubieron casos en el grupo placebo. Un único caso de hipocalcemia sintomática fue reportado en un paciente en el grupo denosumab.⁷

Por todo esto, analizando la relación riesgo beneficio quedan grandes dudas acerca de su lugar en la terapéutica actual, mas aún si consideramos su elevado costo.

Referencias bibliográficas:

1. Friedman, P. Fármacos que modifican la homeostasis de iones, minerales y el recambio óseo. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Goodman & Gilman. 12^{va} edición.
2. Ficha técnica denosumab, Prolia. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Ficha técnica denosumab, Xgeva. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. González-Vacarezza N, Alemán A, Pérez Galán A. Eficacia y seguridad de denosumab en la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos. IP-03-014-045, Marzo 2014. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.
5. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.pdf
6. Leslie J; Scott J; Victoria J et al. Denosumab. In the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors. Drugs 2011. 71(8). 1059-1069
7. Smith M, Saad F, Coleman R et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a global phase 3 randomized , placebo- controlled trial. Lancet 2012. 379(9810), 39-46.