



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

La FDA advierte sobre la generación de hipocalcemia severa por denosumab

Dres. Javier Jara, Federico Garafoni, Florencia Galarraga.

La Food and Drugs Administration (FDA) emitió una alerta en el mes de noviembre del 2022 sobre la generación de hipocalcemia severa producida por denosumab en pacientes con enfermedad renal crónica principalmente en aquellos que están en hemodiálisis (1).

Esta reciente alerta se desprende de resultados provisionales de un estudio de seguridad realizado de forma independiente por la FDA. El mismo presentaba como objetivo investigar la producción de hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y en diálisis, desprendiendo los resultados preliminares visualizan un riesgo sustancial de hipocalcemia severa y sintomática, incluyendo la hospitalización y la muerte (1).

Denosumab (ATC: M05BX04) anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido mediante tecnología del ADN recombinante a partir de una línea de células ováricas de hámster chino. Denosumab actúa inhibiendo los receptores RANKL con gran afinidad y especificidad que se encuentran a nivel de los osteoclastos. Al inhibir la interacción que se produce entre RANKL/RANK genera disminución de la resorción ósea en el hueso a través de la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos (2).

Denosumab es una solución inyectable, transparente, ligeramente amarilla. Se recomienda una única dosis de 60 mg administrada de manera subcutánea cada 6 meses a nivel del muslo, abdomen o en el brazo. Su administración debe de complementar con calcio y vitamina D. Sus indicaciones se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Indicaciones aprobadas de denosumab según agencia reguladora.

Agencia Reguladora	Indicación aprobada
<p>Food and Drug Administration (FDA) (3)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres bajo tratamiento corticoideo prolongado. - Terapia de privación androgénica en hombres con cáncer de próstata y en mujeres con cáncer de mama que reciben inhibidores de la aromatasa.
<p>Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Hombres con elevado riesgo de fracturas y en mujeres posmenopausica para el tratamiento de la osteoporosis. - Pérdida ósea en hombres que tengan supresión hormonal por cáncer de próstata con elevado riesgo de fracturas. - Tratamiento en adultos con riesgo elevado de facturas que presentan tratamiento sistémico con glucocorticoides a largo plazo.

La metabolización y la eliminación se realiza a nivel hepático a través de la vía de aclaramiento de las inmunoglobulinas degradándose en aminoácidos y pequeños péptidos, dado que denosumab está formado por aminoácidos y carbohidratos. Los niveles séricos presentan una disminución de semivida de eliminación de 26 días. La administración múltiple subcutánea de 60 mg no se produce acumulación o cambio en la farmacocinética con un intervalo de 6 meses. En cuanto a los distintos grados de insuficiencia renal crónica incluyendo pacientes que se encuentran en diálisis, no presenta efectos en la farmacocinética (2).

Las reacciones adversas más frecuentes son dolor musculoesquelético que se presenta en 1 de cada 10 pacientes y dolor en las extremidades. Otros efectos adversos observados pero de manera poco frecuente son infecciones, hipersensibilidad, osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas en fémur e hipocalcemia, que se presenta como un efecto adverso raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Cabe aclarar que las contraindicaciones que presenta este medicamento son la hipersensibilidad y la hipocalcemia (2).

Alertas previas

Previamente en el Departamento de Farmacología y Terapéutica se había revisado denosumab a raíz de una nota de la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) donde se notificada del riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia en relación al uso con denosumab. El efecto adverso es conocido desde su aprobación y el mismo se ve incrementado en aquellos pacientes que presentan una neoplasia avanzada y utilizan dosis de 120 mg, uso de aparato de ortodoncia, mala higiene bucal o extracción dentaria (4).



En el año 2019 nuevamente la AEMPS emite una alerta sobre el riesgo de fracturas vertebrales en 64 pacientes a los 6 meses posteriores a la suspensión del tratamiento con Prolia[®], siendo en la mayoría de ellos fracturas múltiples, datos que se obtuvieron de notificaciones espontáneas. El mismo riesgo se visualiza en el subanálisis del estudio FREEDOM (5).

En Uruguay se encuentra disponible denosumab bajo la marca comercial Prolia[®] en presentación de una jeringa prellenada de 1mL de administración subcutánea (6).

Datos mundiales

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), al momento de la consulta en enero del 2023 se notificaron un total de 267.018, de los cuales 144.522 notificaciones corresponden a la esfera del metabolismo y desórdenes nutricionales, siendo 3% (3155 notificaciones) correspondientes a hipocalcemia (7).

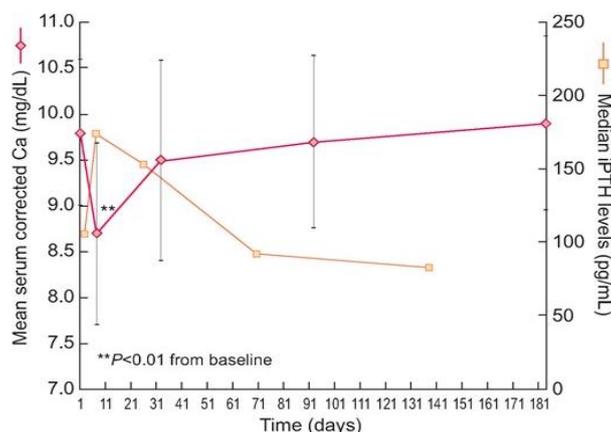
Se realizó una búsqueda en Pubmed con los siguientes términos MESH “denosumab” AND “hypocalcemia” restringiendo a estudios en los últimos 5 años, encontrando un total de 141 resultados, a continuación se describe un artículo que se relaciona que cumple con lo objetivos propuestos.

Se encontró un estudio observacional retrospectivo y no controlado que incluyó un total de 47 pacientes en hemodiálisis 3 veces por semana durante 4 horas que fueron diagnosticados con osteoporosis y tratados con denosumab. El objetivo de este estudio fue valorar la incidencia de la hipocalcemia aguda asociada al tratamiento con denosumab, los factores independientes para la reducción de calcio y los cambios en la densidad mineral y ósea durante 24 meses posterior a la administración, durante el periodo de junio de 2013 y noviembre de 2018.

En la figura 1, extraída del artículo mencionado, se observan los niveles medios de los cambios de calcio durante 6 meses. Se observa una disminución en el día 7 de $8,7 \pm 1,0$ mg/dL y la incidencia de hipocalcemia asociada a la administración de denosumab se calculó en un 25.5 %.

En la evolución se visualiza un incremento de los niveles séricos de calcio alcanzando $9,5 \pm 1,1$ mg/dL al mes y $9,9 \pm 1,0$ mg/dL a los 6 meses. En cambio los valores de la PTH en el séptimo día aumentaron hasta 50%, pero disminuyó a los 6 meses posterior a la normalización de los niveles de calcio plasmático.

Con respecto a los valores de cambios porcentuales de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y el cuello femoral presentaron un aumento significativo de un $5,7 \pm 1,5$ % (P = 0,005), a los 12 meses desde el inicio y al final de los 24 meses.



El mecanismo de la hipocalcemia que se plantea por denosumab en pacientes en hemodiálisis se asemeja al mecanismo del síndrome del hueso hambriento después de la paratiroidectomía, debido a la falta de actividad de la 1,25 hidroxilasa en el riñón produciendo hipocalcemia como resultado, la PTHi elevada produce una aceleración en la resorción ósea para mantener la homeostasis del calcio mediante salida de calcio del hueso a la sangre. Los autores concluyen que debe de realizarse un monitoreo estrecho de los niveles plasmáticos del calcio, particularmente aquellos que presenten alto recambio óseo antes de iniciar el tratamiento (8).

En suma

La hipocalcemia producida por denosumab en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis es un efecto adverso severo previamente conocido e incluso la hipocalcemia severa previamente a la administración de denosumab constituye una contraindicación para el uso del medicamento. Se deben valorar los valores de calcio previo al inicio del tratamiento e indicar suplementos de calcio en quienes se les prescriba denosumab.

Más allá de los valores de calcio, siempre es *importante priorizar el riesgo clínico* de que el paciente presente una complicación derivada de la hipocalcemia, por ejemplo una fractura ósea.

La alerta recomienda a los pacientes que no deben interrumpir el tratamiento sin realizar previamente la consulta médica, debido a que la misma puede empeorar. Consultar ante cualquier síntoma de hipocalcemia como espasmos, calambres, dolores musculares, hormigueos, entre otros.

El uso de denosumab debe suplementarse adecuadamente con vitamina D y calcio acompañado de una correcta monitorización clínica y de calcio plasmático.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>



Bibliografía

1. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de medicamentos, La FDA investiga el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes de diálisis que reciben el medicamento para la osteoporosis Prolia (denosumab)
2. Ficha técnica denosumab, Prolia. Agencia Española de Medicamentos (AEMPS). Disponible en:
3. Ficha técnica, Prolia. Food and Drugs (FDA). Disponible en:
4. Dra. Florencia Galarraga, Dr. Pedro Grosso, Dra. Viviana Dominguez. Denosumab: riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Diciembre 2014. Disponible en:
<https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/banners/Denosumab.pdf>
5. Prolia® (denosumab): posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Nota de seguridad, AEMPS. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/prolia-denosumab-posible-riesgo-de-fracturas-vertebrales-multiples-tras-la-suspension-del-tratamiento/#>
6. Denosumab-Prolia. Farmanuario 2023. Pagina 884
7. Denosumab. The World Health Organization's VigiAccess. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>
8. Rikako Hiramatsu, Yoshifumi Ubara, Hypocalcemia and bone mineral changes in hemodialysis patients with low bone mass treated with denosumab: a 2-year observational study, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 36, Issue 10, October 2021, Pages 1900–1907, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa359>