



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica**  
**Universidad de la República Oriental del Uruguay**  
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Julio 2024

## **Alerta Farmacovigilancia**

# **Aumento del riesgo de hipocalcemia severa de denosumab en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada**

Asist. Dra. Maite Inthamoussu Fernández

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos emitió una nota en enero del 2024 informando el agregado de una advertencia "Boxed Warning" en las fichas técnicas de denosumab sobre el riesgo aumentado de hipocalcemia severa en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (ERC).

Esta advertencia y el nuevo etiquetado contienen información para ayudar a reducir este riesgo.

Denosumab (ATC: M05BX04) anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido mediante tecnología del ADN recombinante a partir de una línea de células ováricas de hámster chino, que genera disminución de la resorción ósea en el hueso a través de la inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos <sup>(1,2)</sup>.

Sus indicaciones aprobadas constituyen tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y hombres bajo tratamiento corticoideo prolongado y terapia de privación androgénica en hombres con cáncer de próstata y en mujeres con cáncer de mama que reciben inhibidores de la aromatasa <sup>(1,2)</sup>.

Denosumab se administra en una única dosis de 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses <sup>(1,2)</sup>.

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 <sup>(1,2)</sup>.

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), se informa al 12 de julio del 2024, 3% de los reportes de eventos adversos corresponden a la esfera del metabolismo y desórdenes nutricionales, siendo 50% correspondientes a hipocalcemia\* <sup>(3)</sup>.

*(\*La información en esta base de datos describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia.)*

## Alertas previas

En el año 2014 la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) notifica el riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia 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 <sup>(4)</sup>.

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 <sup>(5)</sup>.

En noviembre del 2022 la FDA emitió una alerta sobre la generación de hipocalcemia severa producida por denosumab en pacientes con ERC principalmente en aquellos que están en hemodiálisis (1). Esta 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 ERC avanzada y en diálisis, desprendiendo los resultados preliminares visualizan un riesgo sustancial de hipocalcemia severa y sintomática, incluyendo la hospitalización y la muerte <sup>(6)</sup>.

## Alerta actual

En la última alerta publicada en enero del 2024, la FDA propone incluir en las fichas técnicas de los medicamentos que contienen denosumab un **nuevo recuadro de**

**advertencia conocido como “Boxed Warning”,** que es la advertencia más destacada de la FDA, para comunicar este mayor riesgo <sup>(1)</sup>.

El motivo de esta decisión constituyen alertas previas y una revisión de la información disponible realizada por la FDA, que concluyen que denosumab aumenta el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con una ERC avanzada, en particular en los pacientes en diálisis. La hipocalcemia grave parece ser más común en pacientes con ERC que también padecen una enfermedad conocida como trastorno mineral y óseo (ERC-TMO) <sup>(1)</sup>.

También incluyen otra información destinada a la selección racional de pacientes para el tratamiento con denosumab y una estrecha monitorización paraclínica de los niveles de calcio sérico durante el tratamiento <sup>(1)</sup>.

Se destaca que la hipocalcemia grave puede ser asintomática o presentarse con síntomas como confusión, convulsiones, ritmo cardíaco irregular, desmayos, espasmos faciales, espasmos musculares incontrolados o debilidad, hormigueo o entumecimiento en algunas partes del cuerpo <sup>(1)</sup>.

## Situación del medicamento en Uruguay

En Uruguay, se comercializa denosumab 60 mg/mL inyectable marca comercial Prolia® <sup>(7)</sup>. El mismo no se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos <sup>(7)</sup>.

No hay alertas similares en Uruguay.

## Conclusiones

La hipocalcemia producida por denosumab en pacientes con ERC 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 ha agregado como máxima advertencia en las fichas técnicas de los prospectos de denosumab en Estados Unidos.

Se deben valorar los valores de vitamina D y 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.***

---

### **¿Qué hacer con esta información?**

**Se alienta a los y las médicos/as prescriptores/as a seguir las recomendaciones de valoración previa de la calcemia y el seguimiento y complementación adecuada de estos pacientes ante el riesgo de aparición de este efecto adverso.**

Recordamos a los profesionales sanitarios y al público en general la importancia de realizar la notificación al [Ministerio de Salud Pública \(MSP\)](#) de cualquier evento adverso con el uso de estos fármacos.

---

### **Cómo citar este artículo**

Inthamoussu M. Aumento del riesgo de hipocalcemia severa de denosumab en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Alerta Farmacovigilancia. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes]. Disponible en: <https://www.farmacologia.hc.edu.uy/index.php/alertas-farmacovigilancia>

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica denosumab. Consultada julio 2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10618003/FT\\_10618003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10618003/FT_10618003.html)
2. Food and Drug Administration (FDA). Ficha técnica denosumab. Consultada julio 2024. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2024/125320s216lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/125320s216lbl.pdf)
3. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia. Consultado mes 2024.
4. Galarraga F, Grosso P, Dominguez V, Cuñetti L. Denosumab: riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. 2014. Disponible en: <https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/ALERTAS/2014/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/medicamentososohumano-3/seguridad-1/poliadenosumab-posible-riesgo-de-fracturas-vertebrales-multiples-tras-la-suspension-del-tratamiento/#>
6. Jara J, Garafoni F, Galarraga F. La FDA advierte sobre la generación de hipocalcemia severa por denosumab. 2022. Disponible en: <https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/ALERTAS/2023/Denosumab-hipocalcemia.pdf>
7. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos [Internet]. Consultado mes 202X. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/>