

# Denosumab y fracturas vertebrales asociadas: importancia de la farmacovigilancia y la información al paciente

GALLEGO MUÑOZ C<sup>1</sup>, RODRÍGUEZ RAMALLO H<sup>2</sup>, SORIANO MARTÍNEZ M<sup>1</sup>

1 Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria

2 Residente Farmacia Hospitalaria

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla (España)

Fecha de recepción: 23/05/2019 - Fecha de aceptación: 25/06/2019

Señor Director:

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al ligando de la molécula RANK (RANKL), impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso.

Las indicaciones aprobadas en España son el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas, tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas y tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas.

Sin embargo, recientes publicaciones demuestran que la suspensión de denosumab puede provocar un efecto rebote con pérdida rápida de la densidad mineral ósea ganada durante el tratamiento<sup>1-4</sup>. Esta pérdida se manifiesta con el aumento de los marcadores de resorción ósea tan solo tres meses después de la suspensión del tratamiento, alcanzando niveles considerados por encima de lo normal a los seis meses y un descenso de la densidad mineral ósea a niveles basales tras un año<sup>4</sup>.

El mecanismo por el cual se produce esta reacción adversa es desconocido como también la forma de prevenirlo. Se ha propuesto que podría deberse al acúmulo de osteoclastos inactivados en la matriz ósea, los cuales tras la suspensión del fármaco podrían provocar un repunte en el recambio óseo. Se han estudiado varias estrategias usando fármacos antirresortivos en el tratamiento concomitante con denosumab, aunque sin resultados favorables<sup>5</sup>.

El efecto rebote tras la retirada del denosumab se ha relacionado con un aumento en la incidencia de fracturas vertebrales. Se trata de un dato preocupante, especialmente debido a que hasta en el 50% de los casos se producen fracturas vertebrales múltiples. El riesgo parece mayor en las pacientes que previamente habían sufrido una fractura vertebral, encontrando un riesgo hasta 4 veces superior en este subgrupo<sup>1-4</sup>.

El riesgo de fractura no se ha observado más allá de los cuerpos vertebrales y esto puede deberse a que el aumento del recambio óseo podría afectar de forma desproporcionada a la microestructura del hueso trabecular, la cual contribuye de forma sustancial a la fuerza y resistencia de la estructura vertebral<sup>6</sup>.

Tampoco se conoce cómo influye la duración del tratamiento con denosumab en la alteración de la densidad ósea y la frecuencia de las fracturas. Se intuye que el alcance del efecto rebote es proporcional a la duración del tratamiento; si la suspensión se produce tras dos años, se ha descrito una pérdida parcial o total de las ganancias obtenidas<sup>4,7</sup>, mientras que en pacientes tratadas durante diez años la densidad mineral ósea alcanza niveles inferiores a los descritos al inicio del tratamiento<sup>8</sup>.

Todos estos datos nos deben hacer reflexionar a los profesionales sanitarios sobre la importancia de la farmacovigilancia durante el periodo de postcomercialización, y la importancia de la notificación de las reacciones adversas asociadas a los mismos.

Por otro lado, creemos que es importante que los profesionales tomen consciencia sobre la seguridad de los medicamentos e informen sobre estos detalles a los pacientes, para huir de la relación paternalista clínico-paciente, fomentado así el empoderamiento de los mismos.

En el caso concreto del denosumab es necesario explicar a los pacientes los riesgos que tiene la suspensión del tratamiento, como son la pérdida de la densidad mineral ósea

obtenida, pudiendo quedar con valores inferiores a los iniciales, así como un riesgo aumentado de sufrir fracturas vertebrales. Resaltar que existen alternativas terapéuticas en esta indicación, como por ejemplo los bifosfonatos, en los que no se ha descrito este efecto de rebote.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28:1723-32.
2. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, Aubry-Rozier B, Kaouri S, Lamy O. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32:1291-6.
3. Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int.* 2016;27:1929-31.
4. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190-8.
5. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone loss after denosumab: only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int.* 2017;101:371-4.
6. Dempster DW. The contribution of trabecular architecture to cancellous bone quality. *J Bone Miner Res.* 2000;15(1):20-3.
7. Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Gueñens N. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 105;2017:11-17
8. Popp AW, Varathan N, Buffat H, Senn C, Perrelet R, Lippuner K. Bone mineral density changes after 1 year of denosumab discontinuation in postmenopausal women with long-term denosumab treatment for osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2018;103:50-54.