

PMN/JRS/CLS/mms

Santiago, 30 de Septiembre de 2014.

LA OSTEONECROSIS MANDIBULAR E HIPOCALCEMIA SON REACCIONES ADVERSAS QUE DENOSUMAB PODRIA PROVOCAR EN SUS DISTINTAS INDICACIONES.

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que, produce inhibición de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca una disminución de la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular¹.

Actualmente existen dos medicamentos autorizados en Chile que contienen denosumab: Prolia® y Xgeva®, los cuales están aprobados para usos diferentes. Las indicaciones de uso de Prolia® son en la osteoporosis postmenopáusica y pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal, mientras que las indicaciones de uso aprobadas para Xgeva® son en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos².

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa, llamando la atención sobre dos efectos adversos que podría provocar denosumab, osteonecrosis mandibular e hipocalcemia¹, los que, aunque conocidos, pueden no ser tenidos en consideración suficiente a la hora de tomar precauciones, por lo cual recomienda adoptar ciertas medidas tendientes a prevenirlos.

La osteonecrosis ocurre cuando parte del hueso no recibe sangre y muere³. La osteonecrosis mandibular (ONM) afecta en particular a la mandíbula y es una reacción adversa conocida para denosumab. Aunque puede aparecer también en pacientes que reciben este medicamento para el tratamiento de la osteoporosis, la mayor parte de los casos han tenido lugar en pacientes con cáncer. Su etiología es desconocida, si bien se han identificado determinados factores de riesgo que favorecen su desarrollo, como tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos, existencia de determinadas comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas y determinados tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello)¹.

La hipocalcemia, por su parte, es también un riesgo conocido para denosumab, ya que al inhibirse la resorción ósea de los osteoclastos disminuye la liberación de calcio de los huesos al torrente circulatorio. El riesgo de que esta reacción adversa se produzca, aumenta a medida que disminuye la función renal del paciente. En su reciente nota, la AEMPS informa que se han registrado casos de hipocalcemia sintomática grave, apareciendo la mayoría de ellos durante las primeras semanas de tratamiento. Los casos de hipocalcemia grave pueden manifestarse clínicamente con prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental del paciente¹.

Actualmente, los folletos de información al profesional y al paciente de los productos registrados en Chile que contienen denosumab describen la ONM e hipocalcemia como efectos adversos conocidos, los cuales se reportaron en el transcurso de los estudios clínicos, sin embargo no entregan recomendaciones o precauciones a adoptar antes o durante el uso de estos productos.

Los riesgos antes expuestos en relación con el uso de denosumab motivaron a la AEMPS a establecer una serie de recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud, que el ISP refrenda y estima importante dar a conocer, y son las siguientes¹:

NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

1. En relación con el riesgo de osteonecrosis mandibular:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab:
 - ✓ Deberá evaluarse los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación.
 - ✓ Se recomienda realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico apropiado.
 - ✓ Evitar administrar denosumab a pacientes con patologías dentales o mandibulares activas que requieran cirugía, o a pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilofacial previa.
- Durante el tratamiento con denosumab:
 - ✓ Evitar, en lo posible, someter a los pacientes con factores de riesgo a procedimientos dentales invasivos.
 - ✓ Informar a los pacientes acerca de la importancia de mantener una buena higiene bucal, realizarse revisiones dentales periódicas y comunicar inmediatamente cualquier anomalía en la boca (por ej. movilidad dental, dolor o inflamación).
- Para aquellos pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento, se debe establecer un plan terapéutico individualizado en estrecha colaboración con un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en esta patología. Se deberá considerar, además, la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo existentes.

2. En relación con el riesgo de hipocalcemia:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse cualquier hipocalcemia preexistente.
- Todos los pacientes deberán recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D, especialmente aquellos que presenten insuficiencia renal grave o se encuentren en diálisis.
- Se debe realizar monitorización de los niveles de calcio en las siguientes situaciones:
 - ✓ Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva®, así como antes de cada dosis de Prolia®.
 - ✓ Dentro de las dos semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva®, así como en aquellos tratados con Prolia® que tengan riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave).
 - ✓ En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que comuniquen a su médico tratante cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia; además de los ya descritos, los síntomas más frecuentes son neurológicos (fatiga, mala memoria, depresión, somnolencia), cardiovasculares (hipertensión, bradicardia), digestivos (anorexia, náusea vómito, estreñimiento), renales (falla renal, nefrolitiasis) y musculoesqueléticos (debilidad proximal, osteoporosis, fracturas)⁴.

NOTA INFORMATIVA DE FARMACOVIGILANCIA

El Subdepartamento Farmacovigilancia del ISP registra tres notificaciones de sospechas de reacciones adversas relacionadas con denosumab, una de ellas reporta una hipocalcemia, la cual fue evaluada como grave y con causalidad probable⁵.

El Instituto de Salud Pública ha evaluado y decidió acoger como propias las recomendaciones de la AEMPS y llama a los profesionales de la salud a adoptar las medidas preventivas necesarias para evitar la aparición de osteonecrosis mandibular y/o hipocalcemia.

Se reitera, además, que los profesionales de la salud deben notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia, cualquier sospecha de reacciones adversas, tanto de denosumab como de cualquier otro medicamento, especialmente si se trata de reacciones adversas graves.



DR. RICARDO FABREGA LACOA
DIRECTOR (TP)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Referencias:

- 1.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Denosumab (PROLIA®, ▼XGEVA®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.htm. [Consultada: 04/09/2014].
- 2.- ISP. Base de datos institucional GICONA. B-2198; B-2285. [Consultada: 04/09/2014].
- 3.- Osteonecrosis. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/007260.htm>
- 4.- Mora J, Schweineberg J. Trastornos electrolíticos agudos. Disponible en <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v43n1/0028%20Trastornos.PDF>
- 5.- Base de Datos RAM-ESAVI. [Consultada: 04/09/2014].