

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

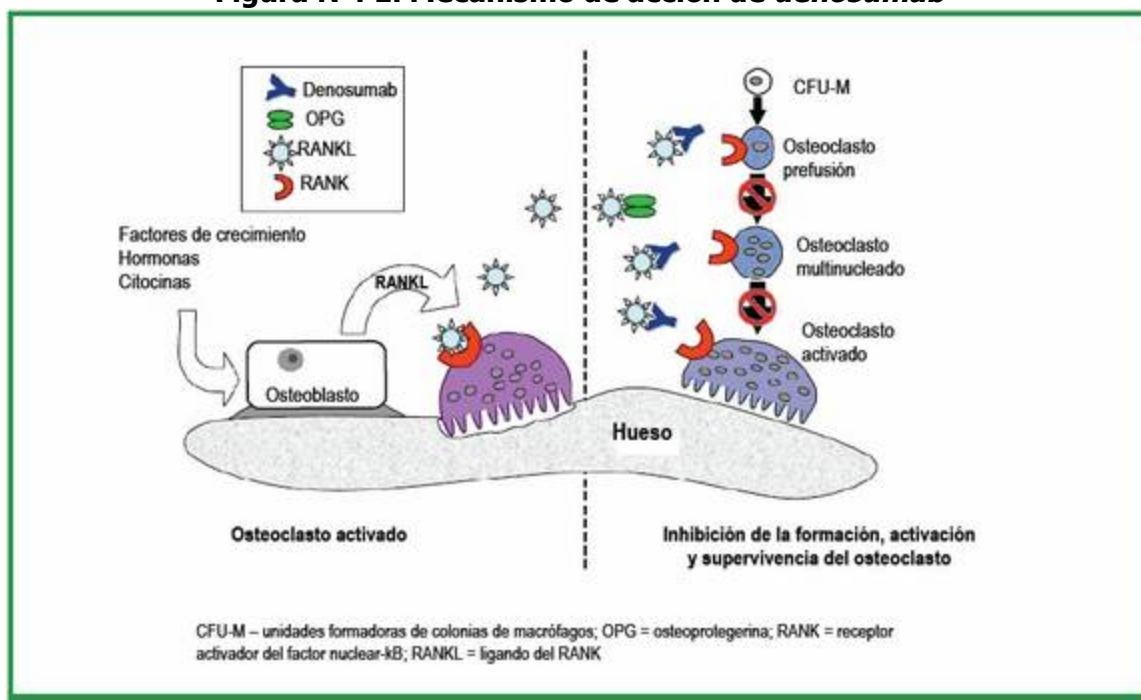
Denosumab

Agente inmunológico. Anticuerpo monoclonal humano del tipo IgG2. Código ATC: M05BX04

Mecanismo de acción

Denosumab se une al ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B¹ (RANKL, sigla en inglés) e impide que RANKL active su receptor RANK sobre la superficie de los osteoclastos y sus precursores. Debido a ello, se inhiben la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que ocasiona una disminución en la resorción ósea y un aumento de la masa ósea. (Figura N°: 1) Dado que el aumento en la actividad de los osteoclastos estimulada por el RANKL es un mediador de ciertas patologías óseas asociadas a tumores sólidos con metástasis en hueso, el *denosumab* puede ejercer un rol en el tratamiento de estas enfermedades.

Figura N°: 1. Mecanismo de acción de *denosumab*



Fuente: Redondo S. y col. Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la pérdida de masa ósea en pacientes con privación androgénica. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. Vol 10 N° 1. Marzo 2012. Disponible en: <http://www.socesfar.com/attachments/article/158/Denosumab%20en%20el%20tratamiento%20de%20la%20osteoporosis%20posmenopáusica%20y%20de%20la%20pérdida%20de%20masa%20ósea%20en%20pacientes%20con%20deprivación%20androgénica.pdf>

¹ Es una proteína soluble transmembrana indispensable para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, células responsables de la resorción ósea.

Dosificación

Adultos

Profilaxis de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis ósea asociada a tumores sólidos.

La dosis recomendada es de 120 mg cada 4 semanas, administrada en una única inyección en forma subcutánea (SC), en la parte superior del brazo, parte superior del muslo o abdomen (Figura N°: 2). Es necesaria la suplementación de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciben 120 mg de *denosumab*, a menos que presente hipercalcemia.

Osteopenia en mujeres con alto riesgo de fracturas que están en tratamiento adyuvante con un inhibidor de la aromatasa debido a cáncer de mama

La dosis recomendada es de 60 mg cada 6 meses, administrada en una única inyección en forma SC (Figura N°: 2). Todos los pacientes deberían recibir en forma oral 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D en forma diaria.

Osteopenia en hombres con alto riesgo de fracturas que están en tratamiento de deprivación de andrógenos debido a cáncer de próstata no metastático.

La dosis recomendada es de 60 mg cada 6 meses, administrada en una única inyección en forma SC (Figura N°: 2). Todos los pacientes deberían recibir en forma oral 1 g de calcio y 400 UI de vitamina D en forma diaria.

Osteoporosis² en hombres

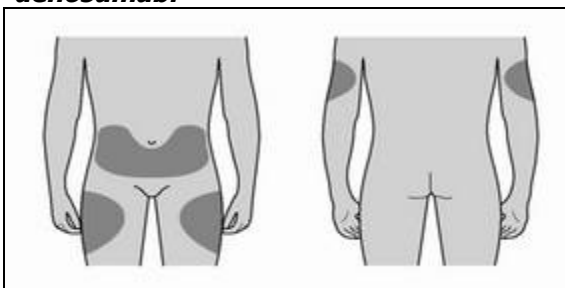
La dosis recomendada es de 60 mg cada 6 meses, administrada en una única inyección en forma SC (Figura N°: 2). Además deben recibir 1 g de calcio y al menos 400 UI de vitamina D, por vía oral una vez al día.

Osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

La dosis recomendada es de 60 mg cada 6 meses, administrada en una única inyección en forma SC (Figura N°: 2). Además deben recibir 1 g de calcio y al menos 400 UI de vitamina D, por vía oral una vez al día.

Es importante corregir la hipocalcemia antes de iniciar la terapia con *denosumab*.

Figura N° 2. Lugares recomendados para la administración subcutánea de *denosumab*.



Niños

No se ha establecido la seguridad y efectividad de *denosumab* en pacientes pediátricos.

² La osteoporosis es una enfermedad generalizada del hueso que se caracteriza por una pérdida acelerada de la matriz mineral combinada con un deterioro de la microarquitectura ósea. La principal consecuencia clínica es un aumento significativo en el riesgo de fractura.

Poblaciones especiales

- *Pacientes de edad avanzada*

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores.

- *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con daño renal. Se debe considerar el perfil riesgo-beneficio cuando se administra *denosumab* a pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis, debido a un mayor riesgo de hipocalcemia.

- *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de *denosumab* en este grupo de pacientes.

Farmacocinética

Absorción: luego de la administración SC, la biodisponibilidad es del 62%.

Metabolismo: se prevé que el metabolismo y eliminación de *denosumab* sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Tiempo de vida media: 25,4 a 28 días.

Efectos adversos

Efectos cardiovasculares: angina de pecho (2,6%), hipertensión arterial (6,4%), edema periférico (4,9%). En un estudio se reportó un 4 % de casos de endocarditis en pacientes que recibieron *denosumab* 60 mg (SC) cada 6 meses, comparado con 3,3% que recibieron placebo.

Efectos dermatológicos: reacción en el sitio de inyección (3%), prurito (2,2%), rash (2,5-5,1%). En un estudio se reportaron casos de infecciones en la piel (celulitis, erisipela).

Reacciones epidérmicas y dérmicas, tales como dermatitis, eczema y rashes, fueron reportadas en 2 estudios: en uno, en el 4,2% de los hombres que recibían *denosumab* para el tratamiento de la osteoporosis comparado con el 3,3% que recibía placebo, y en el otro, en el 10,8% de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis comparado con el 8,2% que recibía placebo.

Efectos endócrinos/metabólicos: hipercolesterolemia (7,2%). Hipocalcemia (1,7-18%). Fueron más propensos a la disminución del calcio en sangre los pacientes con daño renal. En evaluaciones poscomercialización se reportaron casos de hipocalcemia severa sintomática en pacientes que recibían *denosumab*, incluyendo casos fatales.

Hipofosfatemia de algún grado (32%), hipofosfatemia severa (15,4%). La hipofosfatemia fue uno de los eventos adversos más comunes en pacientes con metástasis ósea que recibieron tratamiento con *denosumab*.

Efectos gastrointestinales: constipación, fue uno de las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación del tratamiento de la osteoporosis en los ensayos clínicos.

Diarrea (20%), flatulencias (2,2%), reflujo gastroesofágico (2,1-7%), indigestión (8,6%).

Náuseas (8,6-31%), fue uno de los eventos adversos más frecuentes en pacientes con metástasis ósea. Pancreatitis (0,2%), dolor del abdomen superior (3,3%), vómitos (15%).

Efectos hematológicos: anemia (3,3%).

Efectos inmunológicos: desarrollo de anticuerpos (menos del 1%), herpes zoster (2%). En evaluaciones de poscomercialización se reportaron reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria, tumefacción facial y eritema.

Enfermedad infecciosa seria (4%), influenza (8%).

Efectos musculoesqueléticos: artralgia (6,7-14,3%), necrosis aséptica del hueso de la mandíbula (1,8-2,2%). Dolor de espalda (8,3-34,7%), dolor de hueso (3,7%), fracturas óseas (3,8%), dolor musculoesquelético (6-7,6%), mialgia (2,9%), dolor en un miembro (9,9-11,7%), espondilosis sin mielopatías (2,1%).

Se ha reportado supresión significativa del remodelado óseo durante los ensayos clínicos en mujeres con osteoporosis posmenopáusicas que recibieron *denosumab*. Se observó que la

supresión por largo tiempo puede contribuir a la osteonecrosis de mandíbula, fracturas atípicas, y retraso en la curación de las fracturas.

Efectos neurológicos: astenia (2,3-20%). Dolor de cabeza (11-13%), insomnio (3,2%), ciática (4,6%), vértigo (5%).

Efectos oftálmicos: cataratas bilaterales (4,7%).

Efectos renales: cistitis (5,9%), enfermedad infecciosa del tracto urinario (8%).

Efectos respiratorios: tos (7-15%), disnea (21%), nasofaringitis (6,7-14,6%), faringitis (2,3%), infección del tracto respiratorio alto (4,9-19,4%).

Otros: neoplasias (1,9-4,8%), fatiga (11-25%), fiebre (6%).

Embarazo y lactancia

Se desconoce si *denosumab* atraviesa la placenta.

Denosumab ha sido clasificado **según la FDA**, como **categoría X** en todos los trimestres del embarazo (estudios en seres humanos y animales han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basados en experiencias humanas, o ambos; y el riesgo de su uso en mujeres embarazadas claramente supera cualquier posible beneficio). Es por ello que *denosumab* está **contraindicado en mujeres que están o buscan quedar embarazadas**.

Se desconoce si el fármaco se excreta en la leche materna. Las evidencias disponibles y/o el consenso de expertos son inconclusos o inadecuados para determinar el riesgo en el bebé cuando se administra *denosumab* durante la **lactancia**. Hasta que se disponga de más datos se recomienda la interrupción de la lactancia o de la administración de *denosumab*, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Precauciones

- Se han reportado casos de supresión del remodelado óseo; esto puede contribuir a osteonecrosis de mandíbula, fracturas atípicas y retraso en la curación de fracturas.
- Se ha informado acerca del riesgo de fracturas atípicas de fémur. Las fracturas atípicas son aquellas de la diáfisis proximal o subtrocantéricas que ocurren ante un trauma menor o bien no asociadas a traumatismo alguno. Se recomienda consultar, si se presenta dolor de reciente aparición o atípico en muslos, caderas o ingles.
- Los trastornos comórbidos tales como: cáncer, infección, coagulopatía, anemia, problemas de fijación de prótesis dentales, enfermedades dentales o periodontales, así como el uso de aparatos dentales y la pobre higiene oral, aumentan el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.
- Los procedimientos dentales invasivos (ej. extracción dental, implante dental o cirugía oral); incrementan el riesgo de osteonecrosis de mandíbula; por ello se debe evitar realizar estos procedimientos durante el tratamiento.
- Puede ocurrir hipocalcemia (nueva o empeoramiento); se recomienda el monitoreo y la ingesta adecuada de calcio y vitamina D, durante el tratamiento.
- En caso de deficiencia del sistema inmune existe mayor riesgo de desarrollar infecciones serias.
- La alteración del metabolismo mineral como puede ocurrir en: hipoparatiroidismo, cirugía de glándulas tiroideas o paratiroides, síndromes de malabsorción, escisión del intestino delgado; puede aumentar el riesgo de hipocalcemia, hipomagnesemia e hipofosfatemia. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio, fósforo y magnesio.
- En pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr < 30 mL/min), o en diálisis, existe mayor riesgo de hipocalcemia; por ello se deben mantener los niveles de calcio con una ingesta adecuada de este mineral y de vitamina D durante el tratamiento; se recomienda el monitoreo.
- Puede requerirse la discontinuación del fármaco por reacciones severas (celulitis).

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a *denosumab* o a alguno de los componentes del producto.
- Hipocalcemia pre-existente. Por ello es necesario corregirla antes de iniciar el tratamiento.
- Embarazo.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la **ANMAT**:

*Denosumab 120 mg (Xgeva®)*³

- para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

NO está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con mieloma múltiple.

*Denosumab 60 mg (Prolia®)*⁴

- para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. *Prolia®* reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

- para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas. *Prolia®* reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

Usos aprobados por la **FDA**:

- Profilaxis de eventos relacionados al esqueleto en pacientes con metástasis ósea de tumores sólidos. No está indicado para profilaxis de eventos relacionados al esqueleto en pacientes con mieloma múltiple.

- Tratamiento para aumentar la masa ósea en mujeres con alto riesgo de sufrir fracturas y que reciben tratamiento adyuvante con un inhibidor de la aromatasas por cáncer de mama.

- Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con alto riesgo de fractura por tratamiento de privación androgénica por cáncer de próstata no metastático.

- Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis y alto riesgo de fracturas, definido como un antecedente de fractura osteoporótica, o múltiples factores de riesgo para fractura; o pacientes que son intolerantes o con fracaso a otros tratamientos disponibles de la osteoporosis.

- Tratamiento de la mujer posmenopáusica con osteoporosis y alto riesgo de fracturas, incluyendo mujeres con antecedentes de fractura osteoporótica, múltiples factores de riesgo de fractura, o mujeres que son intolerantes o con fracaso a otros tratamientos disponibles de la osteoporosis.

Eficacia comparativa

Alendronato

Osteoporosis posmenopáusica

- En un metanálisis de 4 ensayos clínicos controlados, doble ciego, randomizados, incluyendo el de Determinación de la Eficacia: Ensayo de comparación de inicio con *denosumab* versus alendronato (DECIDE), se encontró diferencia no significativa en la reducción del riesgo de fractura entre *denosumab* o alendronato, no obstante *denosumab* se asoció con un mayor incremento en la densidad mineral ósea.

Todos los estudios incorporaron mujeres posmenopáusicas de 60,3 a 68,2 años de edad quienes tenían una baja masa ósea.

En 2 de los estudios, los pacientes se asignaron para recibir *denosumab* 60 mg vía subcutánea cada 6 meses o alendronato 70 mg vía oral 1 vez por semana durante 12 meses. En los otros 2 estudios se incluyó una rama con placebo y en 1 estudio se usó una dosis variable de *denosumab*. Comparado con alendronato, el uso de *denosumab* no se asoció con un mayor riesgo significativo de neoplasias o infecciones.

- En el ensayo de fase 3, multicéntrico, randomizado, doble ciego, DECIDE el tratamiento con *denosumab* reunió el criterio de no inferioridad y fue superior al tratamiento con alendronato con

³ Certificado N°: 56.484

⁴ Certificado N°: 56.278

respecto al porcentaje promedio de cambio en la densidad mineral ósea de cadera en pacientes posmenopaúsicas con pérdida de la masa ósea.

Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos; los más comunes incluyeron trastornos gastrointestinales (aproximadamente 28% en ambos grupos) e infecciones (*denosumab* 37,3%, alendronato 35,3%).

Ácido zoledrónico

Profilaxis de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis ósea asociada a tumores sólidos.

- *Denosumab* fue superior al ácido zoledrónico para retrasar el tiempo del primer evento relacionado al esqueleto en pacientes con metástasis ósea por cáncer de mama avanzado, en un ensayo internacional, n=2046, randomizado, doble ciego, grupos activo-control, de fase 3, de no inferioridad. Los pacientes con cáncer de mama avanzado y metástasis ósea (edad media, 57 años, 99% mujeres) fueron igualmente asignados al azar para recibir *denosumab* 120 mg SC, o ácido zoledrónico 4 mg IV, cada 4 semanas. Se recomendó enfáticamente la suplementación con calcio (500 mg o más) y vitamina D (400 UI o más).

Luego de la demostración de no inferioridad de *denosumab* respecto el ácido zoledrónico, análisis posteriores revelaron que *denosumab* fue estadísticamente superior al ácido zoledrónico para el tiempo del primer evento relacionado al esqueleto.

Los eventos adversos más comunes con ácido zoledrónico incluyeron pirexia, dolor óseo, artralgia, insuficiencia renal, e hipercalcemia; dolor dentario e hipocalcemia fueron más comunes con *denosumab*. Algunos eventos renales fueron más comunes en la rama del ácido zoledrónico comparado con *denosumab*, incluyendo aquellos asociados con toxicidad renal potencial (8,5% vs 4,9%), y especialmente severa (2,2% vs. 0,4%) y eventos adversos renales serios (1,5% vs 0,2%), respectivamente. La osteonecrosis de la mandíbula ocurrió en 2% de los pacientes tratados con *denosumab* comparado con 1,4% de pacientes tratados con ácido zoledrónico.

- *Denosumab* fue no inferior al ácido zoledrónico para retrasar del tiempo del primer evento relacionado al esqueleto en pacientes con metástasis ósea a causa de tumores sólidos o mieloma múltiple en un ensayo de no inferioridad, internacional, randomizado, doble ciego, doblemente cegado, con grupos control-activo (n=1776). Los adultos con otros tumores sólidos además de mama y cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis ósea, y mieloma múltiple, fueron similarmente randomizados para recibir *denosumab* 120 mg subcutáneo o ácido zoledrónico 4 mg intravenoso cada 4 semanas.

Luego de la demostración de no inferioridad de *denosumab* al ácido zoledrónico, subsecuentes análisis revelaron que *denosumab* fue no superior al ácido zoledrónico para el tiempo del primer evento relacionado a esqueleto.

Sobre 3 ensayos de eficacia (n=5677), los eventos: fatiga/astenia (45% vs 46%), náuseas (31% vs 32%), hipofosfatemia (32% vs 20%), disnea (21% vs 18%), osteonecrosis de mandíbula (1,8% vs 1,3%), sobrevida total y sobrevida libre de progresión fueron similar entre los grupos de *denosumab* y ácido zoledrónico, respectivamente; hipocalcemia severa (calcio sérico corregido menos de 7 mg/dL o menos de 1,75 mmol/L) ocurrió en 3,1% vs 1,3 % en el grupo tratado con *denosumab* comparado con el de ácido zoledrónico e hipofosfatemia severa (menos que 2 mg/dL o menos que 0,6 mmol/L) ocurrió en 15,4% de los pacientes tratados con *denosumab* y 7,4% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Nombres comerciales

Nombre comercial	Laboratorio
Prolia®	GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Xgeva®	GlaxoSmithKline Argentina S.A.

El sistema RANK-RANKL-Osteoprotegerina y la regulación de la resorción ósea

El recambio óseo es complejo y se expresa en un balance entre dos procesos íntimamente ligados: resorción ósea y síntesis ósea. En estos participan dos tipos de células, los osteoblastos (responsables de la síntesis ósea y de la activación osteoclástica) y los osteoclastos.

En la resorción ósea se produce el reclutamiento, diferenciación, y fusión de células precursoras de la médula ósea (de la progenie monocitos-macrófagos) para formar finalmente osteoclastos maduros multinucleados responsables finales de la resorción. En este proceso de formación y activación de los osteoclastos cumplen un papel esencial los osteoblastos. Las células del estroma osteoblástico están esencialmente implicadas en la función y diferenciación osteoclástica a través del contacto célula-célula.

Algunos estudios demostraron la presencia de un factor en la membrana de las células osteoblásticas, miembro de la superfamilia de ligandos del Factor de Necrosis Tumoral (FNT): el Ligando Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B (RANKL). Su producción es máxima en las células indiferenciadas del estroma y se reduce a medida que madura el fenotipo osteoblástico. Estimula la diferenciación, sobrevida y fusión de las células precursoras de osteoclastos, activa los osteoclastos maduros y prolonga su vida útil. Como resultado permite la expansión de la masa osteoclástica activa capaz de formar sitios de resorción ósea.

Los efectos del RANKL están mediados por su unión a un receptor altamente específico: el RANK, al cual activan. Es una proteína transmembrana expresada por los osteoclastos. La unión del RANK (Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B) con su ligando (RANKL) induce la activación de una cascada de eventos intracelulares que llevan a la diferenciación y activación de los osteoclastos.

Se logró identificar una proteína que inhibe el desarrollo de osteoclastos: la Osteoprotegerina (OPG) también miembro de la superfamilia de receptores del TNF que funciona como un factor soluble segregado por los osteoblastos no anclados a la membrana. Actúa como receptor señuelo uniéndose al RANKL y neutralizándolo, ocupa e impide su unión con el RANK. Inhibe la diferenciación, sobrevida y fusión de los precursores de osteoclastos, bloquea la activación de los osteoclastos maduros e induce a su apoptosis.

En resumen, para diferenciarse y madurar las células de estirpe osteoclástica deben tener contacto directo con los osteoblastos, interrelación mediante la unión de un receptor a su ligando presentes en las respectivas membranas. Si hay suficiente OPG en el medio se unirá al RANKL de los osteoblastos impidiendo su interacción con el RANK de los precursores osteoclásticos lo que frenará el proceso de funcionalización osteoclástica.

Cabe aclarar que los estrógenos actúan en el sistema RANK-RANKL-OPG, elevando las concentraciones de OPG (que inhibe el desarrollo de los osteoclastos) y reduciendo el efecto de RANKL (que estimula la osteoclastogénesis). En la menopausia, por la disminución de los estrógenos, estos mecanismos estarían disminuidos contribuyendo al riesgo de osteoporosis.

Bibliografía

-ANMAT.	Disposición	Nº:	3540/11.	Disponible	en:	
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3540-11.pdf						
-	ANMAT.	Disposición	Nº:	7288/11.	Disponible	en:
http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2011/Dispo_7288-11.pdf						

- Joao M y col. Calcificaciones Arteriales y Osteoporosis... ¿Mecanismos y Posibilidades Terapéuticas Comunes? Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 2005. Disponible en: http://www.saegre.org.ar/docs/revista3_02.pdf
- Micromedex Inc-2012
- Montenegro S. y col. Metabolismo Óseo: actualización. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 117. Pág. 18-21. Julio 2002. Disponible en: http://med.unne.edu.ar/revista/revista117/m_oseo.html
- Redondo S. y col. Denosumab en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica y de la pérdida de masa ósea en pacientes con deprivación androgénica. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. Vol 10. N°: 1. Marzo 2012. Disponible en: <http://www.socesfar.com/attachments/article/158/Denosumab%20en%20el%20tratamiento%20de%20la%20osteoporosis%20posmenopáusica%20y%20de%20la%20pérdida%20de%20masa%20ósea%20en%20pacientes%20con%20deprivación%20androgénica.pdf>
- Sociedad Española de Reumatología. Manual de Enfermedades Oseas. 2º ed. Editorial Medica Panamericana. España. 2010.