

# La FDA investiga el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes de diálisis que reciben Prolia® (denosumab)

**Mariano Madurga Sanz**  
Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

La FDA está investigando el riesgo de hipocalcemia grave con resultados graves, incluidos hospitalización y muerte, en pacientes con enfermedad renal avanzada en diálisis tratados con el medicamento para la osteoporosis Prolia®

(denosumab). Es un riesgo ya identificado, conocido desde 2014 en la Unión Europea. Así, la AEMPS emitió información sobre este riesgo, con recomendaciones, que se recuerdan a continuación, dada su gravedad.

La FDA (Food and Drugs Administration) de EE.UU. está investigando el riesgo de hipocalcemia grave con resultados graves, incluidos la hospitalización y la muerte, en pacientes con enfermedad renal avanzada en diálisis tratados con el medicamento para la osteoporosis Prolia® (denosumab). La revisión de los resultados provisionales de un estudio de seguridad en curso sobre Prolia® sugiere un mayor riesgo de hipocalcemia –niveles bajos de calcio en sangre– en pacientes con enfermedad renal avanzada. Los resultados preliminares de un estudio interno independiente de la FDA que investiga más a fondo la hipocalcemia en pacientes de diálisis tratados con Prolia® muestran un riesgo sustancial con resultados graves, incluidos la hospitalización y la muerte (FDA, 2022). La FDA comunicará las conclusiones y recomendaciones finales cuando se haya completado la revisión o se tenga más información que compartir.

Prolia® es un medicamento sujeto a prescripción médica autorizado en junio de

2010 en EE.UU. para tratar a las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con alto riesgo de fractura ósea. Posteriormente se aprobó para tratar a los hombres con osteoporosis, la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la pérdida ósea en hombres que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata y en mujeres que reciben terapia con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama. Denosumab<sup>1</sup>, el principio activo, actúa bloqueando una proteína llamada RANK (receptor activador del factor nuclear kappa beta) y ayuda a evitar que los osteoclastos deterioren el hueso en el cuerpo. El medicamento se administra por inyección una vez cada 6 meses.

## RECOMENDACIONES

En España y en la UE ya se tomaron medidas ante este riesgo de hipocalcemia en 2014 (AEMPS, 2014), que por su gravedad se describen a continuación.

Desde entonces las recomendaciones en relación con el riesgo de hipocalcemia se incluyeron en las fichas técnicas de Prolia® y de Xgeva®, y son las siguientes:

- Antes de iniciar tratamiento con denosumab, deberá corregirse la 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.
- La monitorización de los niveles de calcio debe realizarse:
  - Antes de administrar la dosis inicial de Xgeva®, así como de cada dosis de Prolia®.
- Dentro de las 2 semanas siguientes a la administración de la dosis inicial en todos los pacientes tratados con Xgeva® o Prolia® con riesgo de hipocalcemia (p. ej. pacientes con insuficiencia renal grave).

1 En España y en la UE existe también Xgeva® 120 mg (denosumab), que está autorizado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea; y en el tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave.

- En caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia o en aquellos casos donde esté clínicamente indicado.
- Indicar a los pacientes que comuni- quen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.

## Referencias

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Denosumab (Prolia®, ▼Xgeva®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Referencia: MUH (FV), 13/2014. Publicado 4 de septiembre de 2014. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_13-2014-Denosumab.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_13-2014-Denosumab.pdf) (consultado a 31 de enero de 2023).

**U.S. Food and Drugs Administration (FDA).** FDA investigating risk of severe hypocalcemia in patients on dialysis receiving osteoporosis medicine Prolia (denosumab), Drug Safety Communications. 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-investigating-risk-severe-hypocalcemia-patients-dialysis-receiving-osteoporosis-medicine-prolia> (consultado a 31 de enero de 2023).

## Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 140 países.

### ¿Qué notificar? Se deben notificar las sospechas de RAM:

- Con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

- Principalmente las RAM 'graves' (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicalemente importantes y las trasmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

- Las que sean consecuencia de 'errores de medica- ción', que ocasionen daño en el paciente,
- Las originadas por 'interacciones' con medicamen- tos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, cruciferas, etc).

### ¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autónomo o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

### ¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

**NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.**