

CARTA AL DIRECTOR

El problema de la suspensión del tratamiento con denosumab



The problem of withdrawal denosumab treatment

Sr. Director:

El denosumab es un fármaco aprobado para el tratamiento de la osteoporosis que reduce el riesgo de fractura por fragilidad. Durante el tratamiento se suele observar un aumento de la densidad mineral ósea.

Sin embargo, recientemente se han empezado a publicar casos en los que se observa un efecto rebote al suspender denosumab, produciéndose una pérdida brusca e importante de la densidad mineral ósea previamente ganada, quedando la misma por debajo de los valores iniciales y, lo que es aún más grave, produciéndose fracturas, tanto vertebrales como de cadera^{1,2}. Inicialmente, las series publicadas incluían a pocos pacientes^{1,3}, pero posteriormente fue aumentando su número, habiéndose publicado en España un estudio con 56 pacientes en los que se acumulaban 192 fracturas vertebrales⁴. En otra serie recogida en Suiza, con casi 800 mujeres, se observó que el 10% había sufrido nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales al suspender denosumab⁵.

Posiblemente, en realidad, el número de casos sea mucho mayor y que nos encontremos solamente ante la punta del iceberg. Las razones por las que no se hayan reportado más casos en España pueden ser múltiples. Primero, este efecto rebote es desconocido por muchos médicos, tanto de atención primaria como hospitalarios. Segundo, puede aparecer precozmente a los 2 meses de suspenderse denosumab o tardíamente después de un año^{1,4}. Si se tratara de relacionar la aparición de fracturas con la suspensión de alguna medicación se pregunta a los pacientes qué medicación tomaban, pero como el fármaco se administra por vía subcutánea cada 6 meses con frecuencia es olvidado. Tercero, la principal fuente de casos reconocidos en nuestro país la constituye los casos incluidos en la AEMPS, que en febrero de 2021 nos informó de que se habían notificado 139 pacientes que en su mayoría habían sufrido fracturas múltiples. Con toda seguridad la AEMPS no tiene recogidos todos los casos existentes en España por no haber sido notificados; sirva de ejemplo que los coautores del estudio multicéntrico que recogió los 56 casos antes mencionados^{1,4} confirmaron que el 33% de los casos no habían sido declarados a la AEMPS.

El principal problema con el que se enfrenta el médico de atención primaria es cómo evitar que los pacientes que abandonan el denosumab sufran múltiples fracturas por fragilidad. De todos los fármacos disponibles parece ser que solamente el ácido zoledrónico reduce este riesgo, aunque solo parcialmente⁶. Por lo tanto, parece aconsejable que los pacientes que inician un tratamiento con denosumab mantengan este fármaco indefinidamente, para evitar el efecto rebote que produce su suspensión, algo imposible de cumplir, dado que denosumab, como todos los fármacos, presenta efectos secundarios, algunos serios como la osteonecrosis de maxilares. Por ello, es habitual su suspensión por los odontólogos cuando los pacientes precisan tratamiento dental. En otras ocasiones es el propio paciente quien suspende el tratamiento por diferentes razones, además de los efectos secundarios, como el olvido o la impresión de curación tras el aumento observado en la masa ósea con el tratamiento⁵.

Un último problema, no menos importante, es el hecho de que el ácido zoledrónico solo puede administrarse en los hospitales, lo que implicaría una complicación adicional, pues los pacientes deberían acudir a estos centros para la administración del fármaco antes de los 2 meses de la suspensión de denosumab, lo cual no siempre es posible dadas las listas de espera habitualmente existentes, puesto que generaría una alteración en el circuito de la atención de los pacientes.

Todo esto es lo que nos ha motivado a escribir esta carta para poder trasladar una mayor información a los médicos de atención primaria.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Bibliografía

1. 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.
2. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ, Escudero-Socorro M, Torregrosa Suau O. Hip fractures following denosumab discontinuation: Three clinical cases reports. *J R Soc Med.* 2019;112:472–5.
3. Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: Three case reports. *Osteoporos Int.* 2016;27:1923–5.

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2021.12.003>

1138-3593/© 2022 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

4. Sosa-Henríquez M, Torregrosa O, Déniz A, Saavedra P, Ortego N, Turrión A, et al. Multiple vertebral fractures after suspension of denosumab. A series of 56 cases. *Int J Clin Pract.* 2021;75:1–7.
5. Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O. Fractures after denosumab discontinuation: A retrospective study of 797 cases. *J Bone Miner Res.* 2021;36:1717–28.
6. Anastasilakis AD, Papapoulos SE, Polyzos SA, Appelman-Dijkstra NM, Makras P, Gonzalez-Rodriguez E, et al. Zoledronate for the prevention of bone loss in women discontinuing denosumab treatment. A prospective 2-year clinical Trial. *Osteoporos Int.* 2019;28:2220–8.

C. Valdés Llorca^a, M.J. Gómez de Tejada Romero^b
y M. Sosa Henríquez^{c,*}

^a *Centro de Salud de Fuencarral. DA. Norte Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España*

^b *Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España*

^c *Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, Las Palmas de Gran Canaria, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuel.sosa@ulpgc.es
(M. Sosa Henríquez).