

REEVALUACIÓN DEL DENOSUMAB PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES CON RIESGO ELEVADO DE FRACTURA

Arroyo Pineda V, Tofiño González I, De la Hija Díaz MB

Servicio de Farmacia de Atención Primaria. Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina

El denosumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe la resorción ósea producida por los osteoclastos. Fue autorizado en la Unión Europea en 2010 para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fractura, entre otros. Ha demostrado reducir las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en una magnitud similar a la del alendronato. Aunque su administración subcutánea semestral puede mejorar el cumplimiento en determinados pacientes, desde el primer momento se posicionó como una alternativa a los bifosfonatos por su menor coste-efectividad y por no conocerse su seguridad a largo plazo. En el período postcomercialización, al igual que para los bifosfonatos, se han publicado alertas sobre efectos adversos graves, como hipocalcemia, fracturas atípicas y necrosis maxilar y del oído. La última de ellas del 2019 alertaba además del riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Preocupa además particularmente la afectación de la inmunidad. Conforme a toda esta información, resulta conveniente reevaluar su balance beneficio-riesgo y su papel en mujeres con riesgo alto de fracturas osteoporóticas.

LA DECISIÓN DE INICIAR UN TRATAMIENTO PREVENTIVO

La osteoporosis es una enfermedad del sistema óseo caracterizada por descenso de la masa mineral y deterioro de la microarquitectura del hueso, que aumentan el riesgo de fracturas por fragilidad o fracturas osteoporóticas, siendo las más afectadas las de cadera, columna vertebral y muñeca. Se diagnostica tras una fractura por fragilidad o por datos densitométricos indicativos de baja densidad mineral ósea, normalmente expresados en desviaciones estándar con respecto a los niveles de la población joven sana^{1,2}.

El tratamiento tiene como finalidad reducir el riesgo de fracturas y la morbimortalidad, y mejorar la pérdida de calidad de vida asociada a ellas. Está justificado en pacientes con alto riesgo de fractura, es decir^{3,4}:

- a) **Prevención secundaria de fractura de cadera.**
- b) **Prevención secundaria de fracturas vertebrales o no vertebrales** cuando el *T-score* es $\leq -2,5$.
- c) **Prevención primaria**, en mujeres mayores de 65 años con factores de riesgo se recomienda calcular el riesgo de fractura osteoporótica mayor, utilizando una calculadora tipo FRAX o similar⁵.
 - Si el riesgo es $< 5\%$ no hay que tratar ni realizar densitometría.
 - Si es del 5-7,5% está justificado realizar una densitometría, y tratar si el *T-score* es $\leq -2,5$ o si tras recalcularse el FRAX con el dato obtenido del *T-score* el riesgo es $\geq 7,5\%$.
 - Si el riesgo es $\geq 7,5\%$ el tratamiento sería recomendable sin necesidad de densitometría.

LA SELECCIÓN DEL ANTIRRESORTIVO:

¿ES DENOSUMAB MÁS EFICAZ QUE LOS BIFOSFONATOS?

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que, al igual que los bifosfonatos, tiene un efecto antirresortivo por inhibición de los osteoclastos, aunque lo hace por un mecanismo de acción distinto. El alendronato se fija al hueso, donde es absorbido por los osteoclastos, induciendo su apoptosis y suprimiendo así la resorción. El denosumab, por su parte, se une con gran afinidad y especificidad al ligando RANKL (cuya producción está aumentada durante la menopausia), impidiendo la activación del receptor RANK presente en la superficie de los osteoclastos y

sus precursores. Inhibe así la formación, activación y supervivencia de los osteoclastos, disminuyendo la resorción ósea⁶⁻⁸, e incrementando la masa y resistencia óseas tanto a nivel trabecular como cortical.

Se administra por vía subcutánea cada seis meses. Está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y varones con riesgo elevado de fracturas, así como para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata y la asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en adultos con alto riesgo de fractura^{6,8,9}.

En el estudio pivotal FREEDOM (*Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months*), randomizado, doble ciego, fase III, en mujeres con osteoporosis postmenopáusica, se mostró que a los 3 años reduce frente a placebo la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera (Tabla 1). Los datos muestran que el tratamiento durante 3 años dio lugar a una reducción absoluta del riesgo para fractura de cadera de 5 casos por 1.000 pacientes de alto riesgo, por lo que **habría que tratar con denosumab durante tres años a 200 mujeres de alto riesgo de fractura para evitar una fractura de cadera**^{6,10,11}.

Tabla 1. Prevención de fracturas con denosumab en el estudio FREEDOM

Vertebrales		No vertebrales		De cadera	
NNT	RAR (%)	NNT	RAR (%)	NNT	RAR (%)
22	4,5	67	1,5	200	0,5

NNT: número necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo

En la extensión del estudio hasta 10 años se observaron tasas de fracturas similares, confirmando su eficacia a largo plazo¹².

En un amplio estudio danés de cohortes de 3 años de duración publicado en 2019, realizado en la práctica clínica real con 92.355 individuos de 50 o más años (4.624 usuarios nuevos de denosumab y 87.731 de alendronato), se observaron incidencias acumuladas de fractura de cadera de 3,7% y 3,1%, respectivamente, y de cualquier fractura del 9% para ambas cohortes. Se concluye que **no existen diferencias entre denosumab y alendronato en la prevención secundaria de fracturas de cadera**⁷.

¿TRAS UNA DÉCADA DE USO, ES SEGURO EL DENOSUMAB?

El denosumab fue generalmente bien tolerado en los ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentes (> 5% o de frecuencia superior al placebo fueron: dolor de espalda, extremidades o musculoesquelético; hipercolesterolemia; cistitis; eczema; celulitis que requiere hospitalización y flatulencia. Entre los efectos adversos graves asociados al uso del denosumab se encuentran hipocalcemia, osteonecrosis maxilar, fracturas atípicas de fémur e infecciones graves¹⁰. La AEMPS publicó en 2014 una nota informativa sobre el riesgo de osteonecrosis maxilar e hipocalcemia¹³. La principal preocupación de su uso a largo plazo son sus posibles efectos inmunológicos, teniendo en cuenta que el RANKL se expresa también en células inmunitarias⁸.

Hipocalcemia.

Al inhibir la resorción ósea de los osteoclastos, el denosumab disminuye la liberación del calcio de los huesos al torrente circulatorio. Este riesgo aumenta con el grado de insuficiencia renal del paciente. Se han dado casos de hipocalcemia sintomática grave, la mayoría en las primeras semanas de tratamiento, que pueden manifestarse con prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y alteraciones del estado mental¹³. La hipocalcemia no es en general motivo de preocupación en pacientes con una adecuada función renal que reciben suplementos de calcio y vitamina D. En relación con este riesgo se recomienda^{10,13}:

- No administrar a pacientes con hipocalcemia (contraindicación en ficha técnica) hasta que ésta se haya corregido.
- **Monitorizar los niveles de calcio** en situaciones que pueden predisponer a la misma (como enfermedad renal con CICr < 30 ml/min) o en caso de aparición de síntomas que hagan sospechar hipocalcemia.
- Pautar suplementos de calcio y vitamina D a todas las pacientes. En los ensayos clínicos las pacientes recibieron 1.000 mg/día de calcio y 400-800 UI de vitamina D.
- Indicar a las pacientes que comuniquen cualquier síntoma sugestivo de hipocalcemia.

Supresión del remodelado óseo.

El denosumab suprime el remodelado óseo, si bien hay pocos datos sobre las posibles consecuencias a largo plazo, tales como la osteonecrosis maxilar, las fracturas atípicas de fémur o el retraso en la curación de las fracturas.

Ya en el estudio FREEDOM hubo 5 casos de osteonecrosis maxilar y uno de fractura atípica¹⁰. La **osteonecrosis mandibular** puede aparecer en pacientes que reciben denosumab para el tratamiento de la osteoporosis, si bien, la mayor parte de los casos se han producido en pacientes con cáncer, en su mayoría mujeres, de 60 o más años, y la mandíbula posterior fue la zona más afectada¹⁴.

Su etiología es desconocida. Entre los factores de riesgo que favorecen su desarrollo se encuentran: tratamiento previo con bifosfonatos, edad avanzada, deficiente higiene bucal, procedimientos dentales invasivos, hábito tabáquico, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, determinadas comorbilidades (enfermedad dental, anemia, coagulopatía, infección) y ciertos tratamientos concomitantes (quimioterapia, fármacos biológicos antiangiogénicos, corticoides, radioterapia de cabeza y cuello)^{13,15}.

La AEMPS recomienda¹³:

- **Antes de iniciar tratamiento con denosumab:** evaluar los factores de riesgo; realizar una revisión dental y tratamiento preventivo odontológico; no utilizar en caso de patologías dentales o mandibulares que requieran cirugía, ni en pacientes que no se hayan recuperado tras una cirugía máxilofacial.
- **Durante el tratamiento con denosumab:** evitar procedimientos dentales invasivos en pacientes de riesgo; informarles sobre la importancia de una buena higiene bucal, de realizar revisiones dentales periódicas y de comunicar cualquier anomalía en la boca (movilidad dental, dolor o inflamación).
- **En pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante el tratamiento:** establecer un plan terapéutico individualizado en colaboración con un dentista o cirujano máxilofacial con experiencia en esta patología, y considerar la pertinencia de interrumpir temporalmente el tratamiento.

Por otra parte, se han notificado 5 casos de osteonecrosis del canal auditivo externo en pacientes tratados con denosumab a dosis de 60 mg para la osteoporosis. El mecanismo patológico que lo produce es similar al de la osteonecrosis mandibular. De la misma manera que con los bifosfonatos, el número de casos es bajo en comparación con los de osteonecrosis de mandíbula⁴.

Infecciones y efectos sobre el sistema inmunitario.

El ligando RANKL, además de suprimir la osteoclastogénesis, también ejerce funciones dentro del sistema inmunitario. Por tanto, su inhibición por el uso de denosumab podría tener ciertas consecuencias (infecciones, neoplasias). En algunos estudios en pacientes tratados con denosumab se notificaron infecciones que requerían hospitalización (diverticulitis, neumonía, neumonía atípica, apendicitis, celulitis y laberintitis) con una frecuencia superior a la del placebo. En el estudio FREEDOM se observó eczema y celulitis grave también con frecuencia superior a la del placebo. La tasa de infecciones no se incrementó con la duración del tratamiento. También se han notificado casos de pancreatitis.

No se han observado mayores tasas de neoplasias asociadas al uso de denosumab con respecto al placebo^{10,16}, aunque sí frente al ácido zoledrónico. En un análisis agrupado de cuatro ensayos clínicos en pacientes con neoplasia y afectación ósea se observó una incidencia de nuevo cáncer primario mayor en los tratados con denosumab 120 mg una vez al mes, que en los tratados con ácido zoledrónico 4 mg una vez al mes (incidencia acumulada anual 1,1% y 0,6%, respectivamente). No se observó ninguna asociación con ningún tipo específico de neoplasia¹⁷.

En el Programa de Farmacovigilancia de la OMS se han notificado casos relacionadas con trastornos autoinmunes, 30 de vasculitis, a veces acompañadas de alteraciones cutáneas o de artralgias. También se han notificado casos de liquen plano. En la base de datos europea de farmacovigilancia hay casos de sarcoidosis, hepatitis autoinmune, tiroiditis, enfermedad de Basedow, síndromes lúpicos y desarrollo de anticuerpos antinucleares¹⁷.

Efecto rebote y fracturas vertebrales múltiples tras su retirada.

La interrupción del tratamiento con denosumab aumenta los marcadores de recambio óseo tres meses después de la 1ª dosis omitida, superando los niveles basales a los 6 meses, asimismo, reduce la densidad mineral ósea a los niveles basales a los 12 meses¹⁸. Esto **ha demostrado producir fracturas vertebrales, en su mayoría múltiples, varios meses después de la interrupción del tratamiento**. Las fracturas son típicamente osteoporóticas, localizadas en la zona baja del tórax y en la zona alta de la espina lumbar¹⁹.

En junio de 2019 se publicó una nota informativa de la AEMPS advirtiendo de 64 casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, de fracturas vertebrales diagnosticadas 6 meses tras la suspensión del tratamiento con denosumab. De ellas 44 eran fracturas múltiples y de 18 se desconoce⁹.

En la mayoría de los casos estas fracturas **aparecen entre los 2 y 10 meses de la discontinuación de denosumab y el mayor factor predictivo es la presencia de una fractura vertebral previa antes o durante el tratamiento**²⁰.

En un subanálisis a posteriori del estudio FREEDOM la tasa de incidencia de fracturas vertebrales tras la suspensión de denosumab fue similar a la del grupo placebo, pero la de fracturas múltiples fue superior (4,2 vs 3,2 por 100 años-paciente). Además, en las pacientes con fracturas previas al tratamiento el riesgo de fractura vertebral múltiple fue cuatro veces mayor (Odds Ratio 3,9) que las que no las tenían^{9,16}.

En un reciente *estudio de vida real*, o de práctica clínica habitual, de más de 3.000 pacientes, se observaron fracturas vertebrales múltiples en el 0,8% de los pacientes que discontinuaron, frente al 0,1% que mantuvieron el tratamiento, con una mayor tasa de fracturas/100 pacientes-año (RR 3,2), fracturas vertebrales (RR 4,7) y de fracturas vertebrales múltiples (RR 14,6)¹⁹.

Por este motivo, se debe advertir a los pacientes que no distancien ni omitan las dosis²¹. Algunos autores aconsejan pasar a otro tratamiento antirresortivo cuando se interrumpe el denosumab^{11, 18, 22}.

No se han localizado guías de práctica clínica, sumarios de evidencia ni protocolos que recomienden o propongan la suspensión del tratamiento²³, aunque algunos autores sugieren no iniciar nuevas prescripciones¹⁷, porque su balance beneficio-riesgo en osteoporosis es claramente desfavorable²⁴.

Con los bifosfonatos la densidad mineral en columna lumbar no disminuye tras interrumpir el tratamiento. Esto se observó en los ensayos clínicos de extensión de alendronato (FLEX) y ácido zoledrónico (HORIZON), en los que se aleatorizaron los pacientes a continuar con el tratamiento o a recibir placebo. En los que cambiaron a placebo la densidad mineral en cuello femoral disminuyó ligeramente y luego se estabilizó, y la de columna lumbar continuó aumentando a pesar de la interrupción del tratamiento con bifosfonatos³.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y EFECTOS A LARGO PLAZO

La duración óptima del tratamiento frente a la osteoporosis sigue siendo controvertida. En todos los casos se sugiere **monitorizar la densidad mineral ósea vertebral y de cadera cada 1-3 años para evaluar la respuesta** al mismo²⁵. No existe evidencia más allá de los 10 años, por lo que a partir de ese tiempo las decisiones sobre estas pacientes deben tomarse de manera individualizada².

Como hemos visto, el efecto antirresortivo de los **bifosfonatos** se mantiene durante meses o años tras su interrupción, debido a la alta afinidad para unirse a la hidroxiapatita del hueso. Esto unido al riesgo de efectos adversos de gravedad asociado a su uso a largo plazo, como fracturas atípicas de fémur y osteonecrosis de mandíbula, evidencia la necesidad de reevaluar el tratamiento tras varios años de su inicio. La ASBMR (*American Society for Bone and Mineral Research*) sugiere **vacaciones terapéuticas tras 5 años de bifosfonatos orales** o 3 años de ácido zoledrónico, salvo en el paciente de alto riesgo (*T-score* bajo en cadera, alta tasa de riesgo de fractura, fracturas osteoporóticas graves previas o fracturas durante el tratamiento). Las recomendaciones del NOGG (*UK National Osteoporosis Guideline Group*), la EMAS (*European Menopause and Andropause Society*) y la *Endocrine Society*²⁵ están en línea con la anterior. Según la afinidad de cada bifosfonato por el tejido óseo se han propuesto duraciones para las vacaciones terapéuticas de 1-2 años para risedronato, 3-5 para alendronato y 3-6 para ácido zoledrónico. Una vez transcurrido ese tiempo, tras reevaluar al paciente se puede reanudar el tratamiento si se experimenta una nueva fractura, si el riesgo de fractura ha aumentado, si la densidad mineral ósea permanece baja, si se introduce un nuevo fármaco que afecte al riesgo de fracturas o si aumenta el riesgo de caídas²⁶.

Esta interrupción temporal del tratamiento con la intención de que perdure su efecto antirresortivo, minimizando el riesgo de complicaciones asociadas a su uso, no es aplicable a otros fármacos distintos a los bifosfonatos, ya que al no retenerse en el hueso, el riesgo de fractura se incrementa cuando dejan de utilizarse. En lo referente al **denosumab** su efecto revierte 6 meses tras interrumpir el tratamiento, incrementándose el riesgo de fracturas, por lo que no se recomienda vacaciones terapéuticas, pero sí una **reevaluación del riesgo de fractura a los 5-10 años**, según las guías.

Las mujeres que mantienen el riesgo alto (*T-score* < -2,5 o con múltiples fracturas vertebrales o alta tasa de riesgo de fractura) deben continuar 5 años más o bien cambiar a otro fármaco alternativo. En las de bajo riesgo puede interrumpirse, si bien, para reducir o prevenir el incremento de recambio óseo que se produce como efecto rebote tras la interrupción del mismo, podría utilizarse otro tratamiento antirresortivo durante un tiempo aún por delimitar^{11, 19, 20, 27}.

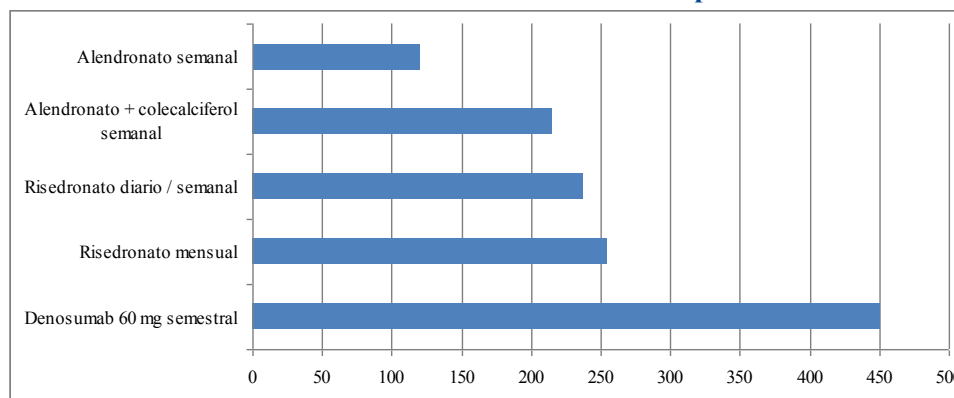
Para esta situación se han estudiado el alendronato, que puede iniciarse 6 meses después de retirar el denosumab, y el ácido zoledrónico, del que no está claro si se debe retrasar o no el inicio de tratamiento tras la retirada del denosumab¹⁰. En pacientes que no los toleren se puede considerar el raloxifeno, siempre que no existan contraindicaciones, aunque no se dispone de evidencia sobre este uso. Otra opción en pacientes de bajo riesgo es continuar con denosumab 5 años más, hasta disponer de resultados de estudios actualmente en marcha, relativos al régimen óptimo de postratamiento con bifosfonatos¹¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La selección del tratamiento se realiza aplicando criterios de eficacia, seguridad, conveniencia y coste. Los **bifosfonatos** alendronato y risedronato se recomiendan como tratamiento de primera línea en mujeres con osteoporosis postmenopáusica por su eficacia en la prevención de fracturas, disponibilidad de datos de seguridad a largo plazo y menor coste. Existe acuerdo en todas las guías y documentos de consenso en que los fármacos de elección son los que han demostrado en ensayos clínicos eficacia en la reducción de fracturas de cadera y vertebrales y no vertebrales, más allá del aumento de la densidad mineral ósea. Alendronato y risedronato cumplen estos requisitos, no así ibandronato, que sólo ha demostrado reducir las fracturas vertebrales²⁸. La probabilidad de efectos adversos del ácido zoledrónico es mayor, debido a su alta potencia. Esto unido a su administración IV lo sitúa en segunda línea, cuando exista intolerancia a la vía oral o problemas de cumplimiento terapéutico. Los bifosfonatos no se recomiendan en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 30-35 ml/min y requieren niveles adecuados de calcio y vitamina D^{2, 25, 29}.

El **denosumab** es una alternativa a los bifosfonatos para iniciar el tratamiento en pacientes con contraindicaciones, intolerancia, falta de respuesta a los mismos o función renal muy deprimida¹⁰. Puede aportar alguna ventaja en la adherencia al tratamiento por su comodidad posológica, si bien, a un coste anual casi cuatro veces superior al del alendronato (ver Tabla 2)⁶. El denosumab reduce el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Al igual que los bifosfonatos, puede producir efectos adversos graves aunque infrecuentes, como la osteonecrosis mandibular o la fractura atípica de fémur. También incrementa el riesgo de determinadas infecciones y produce trastornos autoinmunes. A diferencia de los bifosfonatos, tras la discontinuación del tratamiento la densidad mineral ósea vuelve a la situación previa, incrementándose el riesgo de fractura, con lo que o bien los pacientes tienen que continuar indefinidamente con el fármaco o cambiar a otro tras finalizar con el denosumab. Por lo tanto, a la hora de prescribir este medicamento hay que tener en cuenta el incierto balance beneficio-riesgo de su uso a largo plazo y transmitir a los pacientes la importancia de no abandonar el tratamiento²⁹.

Tabla 2. Coste del tratamiento anual comparativo



Fuente: Digitalis

CONCLUSIONES

1. El denosumab ha mostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en una magnitud similar a la del alendronato, aunque no se dispone de información a largo plazo.
2. Al igual que con los bifosfonatos, se han descrito con su uso efectos adversos graves, como hipocalcemia, fracturas atípicas y osteonecrosis maxilar.
3. A diferencia de aquéllos, su efecto revierte a los 6 meses tras interrumpir el tratamiento, pudiéndose producir fracturas vertebrales múltiples, por lo que no se recomiendan interrupciones del tratamiento ni vacaciones terapéuticas con este medicamento, sino una reevaluación del riesgo de fractura a los 5-10 años.
4. Por afectar a la inmunidad, no sería recomendable su utilización en pacientes con riesgo de infecciones. A dosis altas se ha relacionado con la generación de neoplasias.
5. Por su perfil de eficacia y seguridad, y coste más elevado, se considera una alternativa a alendronato y risedronato en pacientes con problemas de adherencia al tratamiento o en los que no los toleren.

BIBLIOGRAFÍA

1. Qaseem A, Forcica MA, McLean RM et al. Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166. 818-39.
2. NOGG 2017: clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/NOGG/NOGG%20Guideline%202017.pdf> [fecha de consulta: 3/02/2020].
3. Marco E, Caniego MD, Marcos G, Barreda D. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica: A quién, cómo, cuánto. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha.* 2017; VXIII (1).
4. Denosumab (Prolia, Xgeva ▼): reports of osteonecrosis of the external auditory canal. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/denosumab-prolia-xgeva-reports-of-osteonecrosis-of-the-external-auditory-canal> [fecha de consulta: 3/02/2020].
5. FRAX® Fracture Risk Assessment Tool. Disponible en: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=4> [fecha de consulta: 3/02/2020].
6. García F. Denosumab. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. 2012. XIII (6).
7. Pedersen AB, Heide-Jorgensen U, Sorensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of risk of osteoporosis fracture in denosumab vs alendronate treatment within 3 years of initiation. *JAMA Network Open.* 2019; 2(4):e192416.
8. Ficha técnica de Prolia® 60 mg. Disponible en: <https://cima.aemps.es> [fecha de consulta: 3/02/2020].
9. Prolia® (denosumab): Posible riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento. Nota informativa 9/19. AEMPS.
10. Rosen HN. Denosumab for osteoporosis. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/denosumab-for-osteoporosis> [fecha de consulta: 24/01/2020].
11. Tsoardi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017; 105: 11-17.
12. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* 2017;5(7):513-523.
13. Denosumab (Prolia®, Xgeva®): Riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. Nota informativa 13/14. AEMPS.
14. De Oliveira CC, Brizeno LA, de Sousa FB, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(4):e431-439.
15. Bagan J, Peydró A, Calvo J, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Diseases.* 2016;22(4):324-329.
16. Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporos Int.* 2012;23(1):327-337.
17. Denosumab: efecto rebote y otros efectos indeseables graves. *Butlletí Groc.* 2018; 31 (3).
18. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of de randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Mineral Research.* 2018; 33 (2): 190-8.
19. Tripto-Sholnik L, Fund Naama, Rouach V. Fracture incidence after denosumab discontinuation: real-world data from a large healthcare provider. *Bone.* 2020; 130.
20. Documento de posicionamiento de denosumab en el tratamiento de la osteoporosis. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Disponible en: <https://seiomm.org> [fecha de consulta: 3/02/2020].
21. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Clinical features of 24 patients with rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: systematic review and additional cases. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1291-1296.
22. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, et al. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28(5):1723-1732.
23. Preevid: Actualmente, ¿es seguro mantener el tratamiento con denosumab en un paciente diagnosticado de osteoporosis? Disponible en: <https://www.murciasalud.es/preevid/22963> [fecha de consulta: 3/02/2020].
24. Denosumab: immune dysfunction. *Prescrire Int.* 2018; 27 (198): 268-9.
25. Eastell R, Rosen CJ, Black DM et al. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104: 1595-1622.
26. Denosumab y bifosfonatos: duración y seguridad. *Ojo de Markov.* 2017; 63. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portal-medicamento>.
27. Recomendaciones SER sobre Osteoporosis. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones_OP_DEF.pdf [fecha de consulta: 3/02/2020].
28. Adecuación Farmacoterapéutica. Recomendaciones. Disponible en: https://sanidad.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/libro_adequacion_terapeutica_farmacia_sescam_para_web_0.pdf.
29. Ensrud KE, Crandall CJ. Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *JAMA.* 2019. doi: 10.1001/jama.2019.15781.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Garrigues Sebastia M, Gómez Lluch MT, Jiménez de Andrés E, Marco Tejón E, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras M, Pérez Alpuente I, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Vila Torres E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avda. Río Guadiana, 4. 45071 Toledo
I.S.S.N.: 2530-8939