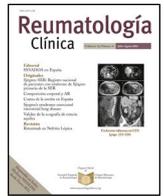




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión de tratamiento con denosumab: serie de diez casos

Elisa Fernández Fernández*, Diego Benavent Núñez, Gema Bonilla Hernán, Irene Monjo Henry, Sara García Carazo, Miguel Bernad Pineda, Alejandro Balsa Criado y Pilar Aguado Acín

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de agosto de 2018

Aceptado el 20 de noviembre de 2018

On-line el 4 de marzo de 2019

Palabras clave:

Fracturas vertebrales múltiples

Denosumab

Suspensión denosumab

Efecto rebote

Osteoporosis

R E S U M E N

Objetivos: Analizar las características clínicas y de metabolismo óseo de una serie de pacientes con fracturas vertebrales tras la suspensión de denosumab (DMab).

Métodos: Estudio observacional retrospectivo de 10 pacientes con fracturas vertebrales tras suspender DMab atendidas en el Servicio de Reumatología de un hospital español de tercer nivel entre 2015 y 2018.

Resultados: Se registraron un total de 49 fracturas espontáneas tras una media de 6 dosis de DMab y transcurridos 10,9 meses desde la suspensión del fármaco. El 90% había recibido tratamiento previo, 7 de 10 bisfosfonatos orales. Tras la suspensión, CTX y P1NP estaban elevados y la media de T-score en cuello femoral y columna lumbar fue menor que previo a DMab. Las vértebras más afectadas fueron L3, L5, D6, D7, D9 y D11.

Conclusión: La descripción de nuevos casos de fracturas vertebrales múltiples en los meses posteriores a la suspensión de DMab subraya la preocupación emergente en la comunidad científica siendo preciso apoyar en evidencias sólidas las nuevas recomendaciones sobre su manejo.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Multiple vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment: Ten clinical cases report

A B S T R A C T

Objectives: Analyse clinical and bone metabolism features in a case series of patients with multiple vertebral fractures after discontinuation of denosumab (DMab).

Methods: An observational descriptive study analysing data from ten patients with multiple vertebral fractures after DMab discontinuation that were admitted to our rheumatology department between 2015 and 2018.

Results: There were a total of 49 spontaneous fractures after an average of 6 DMab doses and 10.9 months from discontinuation. Ninety percent had already received treatment other than DMab 7 of 10 oral bisphosphonates. After discontinuation, CTX and P1NP remained elevated and mean T-score for femoral neck and lumbar spine was lower than before treatment. The most affected vertebrae were L3, L5, D6, D7, D9 and D11.

Conclusion: This report of ten new cases suffering multiple vertebral fractures early after discontinuation of DMab highlights the emerging concern on the subject in the scientific community and the need to clarify its pathogenic mechanism, and to support by solid evidence the new recommendations on its management.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Multiple vertebral fractures

Denosumab

Denosumab discontinuation

Rebound effect

Osteoporosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elifdez91@gmail.com (E. Fernández Fernández).

Introducción

Denosumab (DMab) es un anticuerpo monoclonal humano que actuando sobre RANKL disminuye la resorción ósea de manera reversible^{1,2}. Aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce los marcadores de recambio óseo, disminuyendo el riesgo de fractura en pacientes con osteoporosis (OP)¹⁻⁴. Se han descrito recientemente varios casos de pérdida rápida de DMO y aparición de múltiples fracturas tras la suspensión del tratamiento con DMab, lo que ha generado una alerta clínica y una gran preocupación al respecto⁵⁻⁷. Nuestro objetivo es analizar las características clínicas y de metabolismo óseo de una serie de pacientes con fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión del tratamiento con DMab con la finalidad de conocer mejor este problema médico.

Métodos

Se incluyeron 10 mujeres diagnosticadas de OP posmenopáusicas que presentaron fracturas vertebrales múltiples tras suspender DMab, atendidas en el Servicio de Reumatología de un hospital español de tercer nivel entre 2015 y 2018. Las fracturas fueron diagnosticadas mediante radiología convencional y en alguno de los casos se realizó además resonancia magnética para aclarar su cronología. Se consideraron fracturas incidentes aquellas de un grado mayor o igual a I según la escala de Genant. Una vez confirmadas se estudiaron, de forma retrospectiva, parámetros demográficos, clínicos, analíticos y densitométricos.

Aspectos éticos: el presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz.

Resultados

Las características de las pacientes se muestran en la [tabla 1](#). La edad media al inicio del tratamiento fue de $66 \pm 7,7$ años. Cuatro pacientes tenían historia previa de fracturas por fragilidad y solo una tenía factores de riesgo de OP secundaria (inhibidores de la aromatasa, caso 7). Nueve pacientes (90%) habían recibido otros tratamientos previos al inicio de DMab (7 bisfosfonatos orales, 5 ranelato de estroncio, 2 raloxifeno, 1 tibolona y 1 calcitonina). Las pacientes recibieron entre 3 y 9 dosis de DMab, siguiendo la posología recomendada en ficha técnica, con una media de $6 \pm 1,7$. El motivo de retirada del fármaco fue manipulación dental (casos 1 y 6), bajo riesgo de fractura (caso 5) y cumplimiento del tiempo estimado por el médico prescriptor. En todos los casos salvo en dos se había realizado una densitometría ósea previa al inicio de DMab. La media de T-score antes del tratamiento fue $-2,6 \pm 0,6$ en cuello femoral (CF) y $-3,0 \pm 1,3$ en columna lumbar (CL). Asimismo, en todos los casos salvo en dos (casos 7 y 9) se realizó densitometría transcurridos al menos 6 meses tras la retirada del tratamiento, con una media de T-score $-3,2 \pm 0,7$ en CF y $-3,2 \pm 1,6$ en CL. Los marcadores de recambio óseo tras al menos 10 meses de la suspensión se objetivaron elevados con una media de telopéptico del colágeno (CTX) de $1,32 \pm 0,32$ ng/ml y de propéptido del colágeno (P1NP) de $181,6 \pm 104,1$ ng/ml. El tiempo transcurrido entre la última dosis del fármaco y la aparición de la primera fractura varió entre 8 y 18 meses, con una media de $10,9 \pm 3,3$ meses. Las pacientes presentaron entre 2 y 9 fracturas, registrándose un total de 49 fracturas. En la [figura 1](#) se muestran las pruebas de imagen diagnósticas del caso 10. En todos los casos ocurrieron de forma espontánea, sin traumatismo asociado. Las vértebras más afectadas fueron L3, L5, D6, D7, D9 y D11. A dos pacientes (casos 1 y 2) se les realizó vertebroplastia, produciéndose en ambas nuevas fracturas vertebrales. En una paciente (caso 9) se inició alendronato seis meses después de suspender DMab siguiendo las recomendaciones de la European

Calcified Tissue Society (ECTS) y pese a ello presentó fracturas vertebrales ([fig. 2](#)). Con respecto al tratamiento farmacológico recibido tras las fracturas, las opciones más utilizadas fueron teriparatida (30%), bisfosfonatos orales (20%) y DMab (20%).

Discusión

Esta serie de casos clínicos subraya la preocupación actual existente acerca de las consecuencias de interrumpir el tratamiento con DMab dada la publicación reciente de varios casos de fracturas vertebrales múltiples tras un corto periodo de tiempo de su suspensión, lo que se ha denominado «efecto rebote» o «rebound associated vertebral fractures»⁵⁻⁷.

Las características de nuestra serie coinciden con las de otras series publicadas⁵⁻⁷. Se registró un promedio de 5 fracturas vertebrales por paciente, todas ellas espontáneas y ocurridas de forma precoz tras la retirada de DMab, entre 2 y 12 meses de finalizado el efecto estimado del fármaco. Los datos de DMO tras la suspensión fueron menores que los determinados antes del inicio de DMab y los parámetros de remodelado óseo estaban elevados. En cuanto a la duración del tratamiento, todas nuestras pacientes excepto una habían recibido DMab durante al menos 2 años, por lo que parece existir, como ya se había publicado previamente, una relación entre la duración del tratamiento y el descenso de la DMO tras su suspensión. Como en otras series, ninguno de nuestros pacientes presentó una nueva fractura no vertebral, lo que apoyaría la argumentación que realiza Anastasilakis et al. de que el turnover más rápido del hueso trabecular lo hace más sensible que el hueso cortical al aumento del remodelado que ocurre tras la suspensión de DMab⁵. En caso de producirse las fracturas la vertebroplastia parece no ser la solución adecuada, ya que hay varios casos descritos, tal y como ocurre en dos de nuestra serie (2 y 9, 22,2%), con incidencia de nuevas fracturas vertebrales tras dicha técnica⁵.

Con la suspensión de otros fármacos anabólicos como teriparatida o antirresortivos como los estrógenos se produce también un aumento en los marcadores de remodelado óseo y una rápida pérdida ósea que es similar a lo que ocurre con DMab. Sin embargo, no se ha publicado un aumento en la incidencia de fracturas múltiples atribuibles a la retirada de estos fármacos. Como ya hacemos habitualmente en pacientes que detienen el tratamiento anabólico con teriparatida, parece prudente iniciar la terapia con otro agente antirresortivo para mantener la DMO que se había obtenido con DMab^{8,9}. Sin embargo, solo estudios futuros pueden mostrar si esta estrategia es útil a largo plazo y puede prevenir también las fracturas por fragilidad descritas como rebound associated vertebral fractures.

En nuestra serie una paciente recibió alendronato 6 meses después de la suspensión de DMab siguiendo las recomendaciones de la ECTS, y presentó 9 nuevas fracturas tras esta medida. La ECTS recomienda en caso de suspensión del tratamiento con DMab comenzar tratamiento con otro fármaco antiosteoporótico: administrar una dosis única de ácido zoledrónico o un bisfosfonato oral durante al menos un año¹⁰. Antes de la publicación de estas recomendaciones, era frecuente que los pacientes que discontinuaban DMab no recibieran tratamiento alternativo para la OP, sobre todo si se había alcanzado el nivel de osteopenia y no se habían producido nuevas fracturas. En nuestra serie el clínico responsable del paciente consideró en 7 casos (7/10, 70%) que se había realizado un adecuado periodo de tratamiento con DMab. Con los posteriores conocimientos adquiridos de eficacia y seguridad del tratamiento con DMab y con los datos del estudio de extensión del FREDOM^{11,12}, una actual revisión del riesgo de fractura de los pacientes que suspendieron el tratamiento quizás nos hubiera inclinado a prolongar el tratamiento con DMab y no podemos descartar que el riesgo de fractura fuese todavía alto en algunas de nuestras pacientes a las

Tabla 1
Características de las pacientes

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9	Caso 10
Edad ^a	72	57	59	67	64	61	81	76	65	62
IMC ^a	24	24,2	25,7	22,3	22,2	20	30,2	19,1	35,1	19,1
Índice FRAX ^a	NR	Fx mayor 7,1%; Fx cadera 2,5%	Fx mayor 40%; Fx cadera 14%	NR	Fx mayor 10%; Fx cadera 2,5%	NR	NR	Fx mayor 16%; Fx cadera 9,8%	Fx mayor 6,8%; Fx cadera 2,1%	NR
Fx previas	Húmero derecho y varias vértebras	No	D12	No	Colles	No	No	No	D10, D12, L1, L2, L4	No
Dosis de DNB	3	6	8	6	4	7	7	7	6	9
Tiempo última dosis-fx ^b	18	8	10	12	15	9	8	12	8	9
Número fx tras fin tto	9	5	3	4	2	7	3	5	9	2
Localización fx	D7, D10, D11, D12, L1-L5	D10, D11, L2, L3, L5	D6, D8, D11	D5, D7, D9, D11	L3, L5	D7, D9, D12, L2, L3, L4, L5	D6, D9, D12	D6, D8, D9, D10, L3	D5, D6, D7, D8, D9, D11, L3, L5	D6, D7
Causa fin tto.	Manipulación dental	Cumplimiento duración tto.	Cumplimiento duración tto.	Cumplimiento duración tto.	Bajo riesgo fx	Manipulación dental	Cumplimiento duración tto.	Cumplimiento duración tto.	Cumplimiento duración tto.	Cumplimiento duración tto.
T-score previo ^c	CF -2,6; CL -4,4	CF -2,2; CL -3,9	CF -3,5; CL -0,3	CF -3,4; CL -4,0	CF -2,4; CL -3,4	CF -3,2; CL -3,0	CF -1,9; CL -2,8	NR	CF -1,9; CL -2,3	NR
T-score post ^d	CF -3,2; CL -4,1	CF -3,0; CL -4,7	CF -2,5; CL 0,4	CF -3,4; CL -4,0	CF -3,0; CL -3,9	CF -4,1; CL -4,0	NR	CF -4,7; CL -3,7	NR	CF -2,4; CL -1,9
CTX tras tto. ^e	1,89	1,40	1,45	1,44	NR	1,07	0,95	NR	NR	1,08
P1NP tras tto. ^e	387,4	220,6	92,3	154,2	NR	196,0	142,6	NR	NR	78,1
Tto. tras fx	Teriparatida	Teriparatida, denosumab	Ac. zoledrónico	Ac. zoledrónico	Denosumab	Teriparatida	Teriparatida	Teriparatida y denosumab	Ac. alendrónico	Denosumab

CF: cuello femoral; CL: columna lumbar; CTX: telopéptido del colágeno; Fx: fracturas; IMC: índice de masa corporal; NR: no recogido; P1NP: propéptido del colágeno; Tto.: tratamiento.

^a Al inicio del tratamiento con denosumab.

^b Tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis de denosumab y la aparición de la primera fractura, en meses.

^c T-score previo a la administración de denosumab.

^d T-score recogido transcurridos al menos 6 meses tras la última dosis de denosumab.

^e Marcadores de remodelado óseo en ng/ml recogidos por primera vez tras el fin del tratamiento, tras un tiempo transcurrido mínimo de 10 meses.

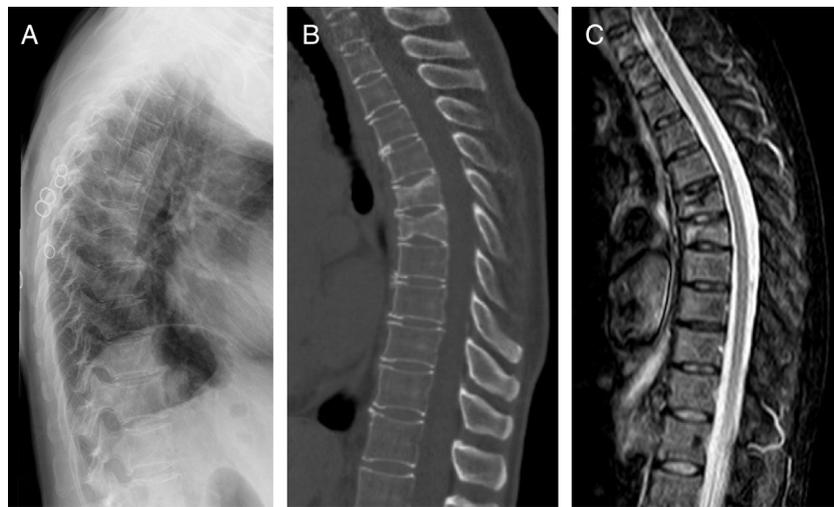


Figura 1. Imágenes de las fracturas vertebrales en D6 y D7 del caso 10. Radiografía simple de columna dorsal lateral (A). Corte sagital de TC de columna dorsal (B). RM de columna dorsal en secuencia T2-STIR (C).

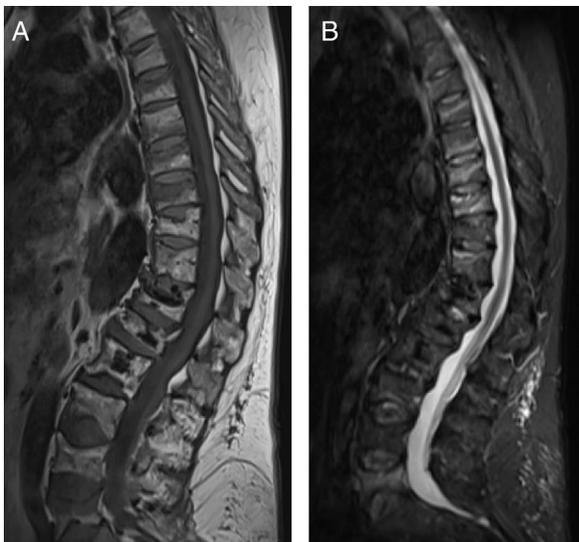


Figura 2. RM del caso 9 realizada tras 9 meses de la suspensión de denosumab, en secuencias T1 (A) y STIR (B).

que se retiró el tratamiento. Es relevante que dos de las pacientes suspendieron el tratamiento para hacerse una manipulación dental, lo que centra el problema en la necesidad de adecuadas guías de suspensión de la terapia antirresortiva compartidas con los estomatólogos. Según las últimas recomendaciones SER de osteoporosis en pacientes tratados con antirresortivos a los que se vaya a realizar un procedimiento dental no se recomienda suspender el tratamiento con bisfosfonatos ni con DMab. Si existen factores de riesgo de osteonecrosis de los maxilares y el procedimiento quirúrgico va a ser extenso se contempla la posibilidad de suspensión solo en el caso de los bisfosfonatos¹³.

Se ha sugerido que los pacientes con exposición previa a bisfosfonatos pueden tener un rebote muy leve en el recambio óseo después del cese de DMab. En nuestra serie, el 70% de las pacientes habían recibido previamente bisfosfonatos orales, sin observarse una menor incidencia de fracturas. La implicación que la terapia secuencial de un bisfosfonato previo o posterior al tratamiento con DMab tendría en el efecto de la suspensión del mismo debería ser dilucidada antes de adoptar cambios de estrategia terapéutica. Sería especialmente importante cuando DMab es empleado en pacientes jóvenes y a veces sin riesgo basal elevado de fractura, sometidos

a un riesgo temporal de disminución de DMO, como terapias con inhibidores aromatasa y/o corticoides y que tras la retirada de los mismos podría plantearse la retirada de la terapia antiosteoporótica. En estos casos la elección terapéutica de inicio podría verse afectada por el efecto adverso descrito.

La existencia de fracturas vertebrales previas antes o durante el tratamiento fue el factor pronóstico más consistente de nuevas fracturas tras la suspensión en estudios previos¹⁴. Sin embargo, en nuestra serie solo 3/10 pacientes (30%) habían presentado fracturas vertebrales antes del tratamiento con DMab, dos de ellas múltiples. Todas nuestras pacientes excepto una (90%) presentaban una DMO en CL y/o CF en rango de OP previo al inicio de DMab, y este es el factor de riesgo más frecuentemente identificado en nuestras pacientes.

Nuestro estudio tiene limitaciones: su número limitado de casos, diseño observacional retrospectivo y la ausencia de sistematización en la recogida de datos radiológicos, densitométricos y de medida de marcadores de remodelado óseo. Sin embargo, al tratarse de un efecto adverso considerado como grave por su repercusión funcional, nuestra experiencia puede reforzar la necesidad de identificar aquellos pacientes que pudieran estar en riesgo de presentarlo y de buscar estrategias terapéuticas contrastadas que prevengan el riesgo de fracturas vertebrales múltiples tras la suspensión de DMab.

Conclusión

La descripción de nuevos casos de fracturas vertebrales múltiples en los meses posteriores a la suspensión del tratamiento con DMab subraya la preocupación emergente en la comunidad científica, siendo preciso aclarar su mecanismo patogénico («efecto rebote») y apoyar en evidencias sólidas las nuevas recomendaciones sobre su manejo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361:756–65. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0809493>.

2. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, Carmona L, Loza E. Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin.* 2013;9:42–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.06.007>.
3. Gu H-F, Gu L-J, Wu Y, Zhao XH, Zhang Q, Xu ZR, et al. Efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 015;94(44):e1674. doi:10.1097/MD.0000000000001674.
4. Zaheer S, LeBoff M, Lewiecki EM. Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:461–70, <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2015.1000860>.
5. 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.* February 2017, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3110>.
6. Lamy O, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: 9 clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:354–8, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-3170>.
7. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int.* 2016;27:1917–21, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3458-6>.
8. Leder BZ, Tsai JN, Jiang LA, Lee H. Importance of prompt antiresorptive therapy in postmenopausal women discontinuing teriparatide or denosumab: The Denosumab and Teriparatide Follow-up study (DATA-Follow-up). *Bone.* 2017;98:54–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.03.006>.
9. McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int.* 2017;28:1723–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-3919-1>.
10. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>.
11. Brown JP, Roux C, Törring O, Ho PR, Beck Jensen JE, Gilchrist N, et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial. *J Bone Miner Res.* 2013;28:746–52, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1808>.
12. Brown JP, Ferrari S, Gilchrist N, Jensen J, Pannacciulli N, Recknor C, et al. Discontinuation of denosumab and associated vertebral fracture incidence: Analysis from a phase 3 placebocontrolled study of denosumab and its open-label extension. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1352–3, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39977>.
13. Recomendaciones SER Sobre Osteoporosis. [consultado 4 Oct 2018]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/03/Recomendaciones.OP.DEF.pdf>.
14. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33:190–8, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3337>.