

REPORTE DE CASOS / *Case Report*

FRACTURAS VERTEBRALES MÚLTIPLES POSTSUSPENSIÓN DE DENOSUMAB. REVISIÓN DEL TEMA A PARTIR DE DOS CASOS CLÍNICOS

Mirena Buttazoni*, Ana María Galich

Sector Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

Resumen

Los tratamientos para osteoporosis se indican por tiempo variable dependiendo del tipo de droga, anabólica o anticatabólica, y de la gravedad de la enfermedad. Denosumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe a RANK-L evitando de esa manera la interacción entre RANKL-RANK, con la consiguiente inhibición de la formación de los osteoclastos, su activación y supervivencia. Disminuye la resorción ósea cortical y trabecular. Su administración subcutánea de 60 mg cada 6 meses al cabo de 3 años ha demostrado reducción de la resorción ósea, incremento de la densidad mineral ósea y disminución de las fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis con alto riesgo de fractura. Su mecanismo de acción es reversible. Se han descrito pérdida de la DMO y elevación de los marcadores de remodelado óseo postsuspensión. Una situación clínica grave son las fracturas vertebrales múltiples postsuspensión. Este evento es infrecuente y se lo atribuye a un rebote del remodelado óseo, postulándose se postula una predisposición especial, probablemente relacionada con microRNA.

Se describen dos mujeres con osteoporosis que presentaron este cuadro. Las fracturas ocurrieron entre 7 y 10 meses posteriores a la última dosis de denosumab. Registraron elevación de C-telopéptidos y disminución de la DMO conjuntamente con las fracturas vertebrales agudas en cascada.

Palabras clave: denosumab, fractura vertebral, osteoporosis.

Abstract

DISCONTINUATION OF DENOSUMAB AND MULTIPLE VERTEBRAL FRACTURES: REPORT OF TWO CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

The duration of osteoporosis treatments depends on the drug type, anabolic or anti-catabolic, and the severity of the disease. Denosumab is a fully human monoclonal antibody that inactivates RANK-L, inhibiting the RANKL-RANK interaction. This inhibits osteoclast formation, activation, and survival. It also reduces cortical and trabecular bone resorption. Subcutaneous administration of 60 mg every 6 months for 3 years has reduced bone resorption, increased bone mineral den-

*E-mail: mirena.buttazoni@hospitalitaliano.org.ar



sity (BMD) and decreased vertebral, non-vertebral and hip fractures. It is indicated for the treatment of osteoporosis with high risk of fracture. Denosumab mechanism of action is reversible. After discontinuation, loss of BMD and elevation of bone turnover markers have been observed. In addition, multiple vertebral fractures after the suspension of the drug have been reported. These rebound-associated vertebral fractures are rare. A special gene-

tic predisposition related to miRNA has been proposed. Two women with this clinical presentation are described. Fractures occurred between 7 and 10 months respectively after the last dose of denosumab. They presented with an increase in circulating C-telopeptid levels and a decrease in BMD with acute multiple vertebral fractures.

Keywords: multiple vertebral fractures, discontinuation denosumab.

Introducción

Los tratamientos para osteoporosis se indican por tiempo variable dependiendo del tipo de droga, anabólica o anticatabólica, y de la gravedad de la enfermedad. La óptima duración del tratamiento es aún motivo de controversia. Los bifosfonatos (BF) usados desde hace más de 40 años presentan la particularidad de unirse marcadamente a los cristales de hidroxipatita. Por tal motivo, la suspensión de estos se acompaña de persistencia de la actividad por largos años sin modificación desfavorable de la densidad mineral ósea (DMO). El uso prolongado se acompaña de efectos adversos importantes como osteonecrosis de maxilares y fracturas atípicas. En cambio, denosumab (Dmab), un anticuerpo monoclonal totalmente humano que inhibe a RANK-L con la consiguiente inhibición de la formación de los osteoclastos, su activación y sobrevida, tiene una acción reversible. La administración subcutánea de 60 mg cada 6 meses al cabo de 3 años ha demostrado reducción del 86% en los C-telopéptidos séricos (CTX) respecto del placebo, incremento de 9,2% en la DMO de raquis lumbar y 6,0% en cadera total y disminución de 68% de las fracturas vertebrales, 20% de las no vertebrales y 40% de cadera.¹ El uso crónico de Dmab no ha demostrado incremento de infecciones crónicas, celulitis ni eccema. La suspensión luego de varios años de tratamiento se acompaña de pérdida de la DMO y elevación de los marcados-

res de remodelado óseo.² Esta situación puede acompañarse de fracturas vertebrales múltiples, más que las habituales en los pacientes con osteoporosis.³ Este rebote del remodelado con fracturas es poco frecuente; se postula una predisposición especial probablemente relacionada con microRNA.⁴

Dada la escasa frecuencia de este evento, comunicamos el cuadro clínico de dos pacientes que recibieron Dmab como tratamiento para su osteoporosis, quienes presentaron después de su discontinuación fracturas vertebrales múltiples (FVM) en cascada conjuntamente con elevación de CTX y disminución de la DMO. Las fracturas ocurrieron entre los 7 y 10 meses posteriores a la última dosis de Dmab.

Los casos clínicos comunicados fueron presentados en la Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral 2016.

Caso clínico 1: mujer de 72 años que consultó por osteoporosis en columna lumbar por DMO una década previa. Recibió 3 meses de tratamiento con BP orales y 12 meses de ranelato de estroncio, sin respuesta en la DMO por baja adherencia a ellos debido a intolerancia digestiva. No refería antecedentes familiares ni personales de fracturas por fragilidad. Antecedentes personales: hipertensión arterial e hipercalcemia. Historia ginecológica normal. Hábitos: tabaquista (10 cigarrillos/día), ingesta

regular de calcio dietario (600 mg/día) y moderada actividad física diaria. Al examen físico se observaba peso: 74 kg, talla: 168 cm, índice de masa corporal: 26,2 kg/m² y tensión arterial: 120/80 mm Hg. Recibió Dmab 60 mg/semestral por vía subcutánea (5 dosis), colecalciferol 100.000 UI trimestral, indapamida 2,5 mg/d y citrato de calcio 750 mg/día por 2,5 años. Bajo este tratamiento, la paciente

presentaba las determinaciones bioquímicas correspondientes al metabolismo mineral y óseo en rango de referencia.

Debido a la mejoría de la DMO de osteoporosis a rango de osteopenia, 4,8% en columna lumbar (CL) y 5% en cadera total (CT) (Tabla 1) se decidió suspender Dmab y administrar ácido zoledrónico 5 mg (AZ5), que la paciente no recibió por problemas personales.

Tabla 1. Variación de la DMO (GE-Lunar Prodigy®) bajo denosumab y luego de discontinuación del tratamiento en caso 1.

	Pre-Dmab	Bajo Dmab (5 dosis)	Variación	Postsuspensión Dmab (7meses)	Variación
L1-L4 g/cm²	0,886	0,929	+4,8%	0,895	-3,6%
T-score	-2,5	-2,1		-2,4	
Cuello g/cm²	0,854	859	=	865	=
T-score	-1	-1		-1	
Fémur total g/cm²	0,792	0,832	+5%	0,804	-3,3%
T-score	-1,7	-1,4		-1,6	

Siete meses posteriores a la última dosis de Dmab presentó dorsalgia aguda, de intensidad 10/10. La resonancia nuclear magnética (RNM) de columna dorsal sin contraste mostró acúñamientos con edema óseo a nivel de vértebras dorsales (D6 y D9). Fue tratada con vertebroplastia con mejoría parcial (intensidad 7/10) y transitoria del dolor.

Dos meses después, por incremento del dolor, una nueva RNM confirmó la aparición de otras fracturas vertebrales (D10, D5, D8). El centellograma óseo evidenció hipercaptación en 4 vértebras dorsales coincidentes con RNM y a nivel costal (Figuras 1 y 2 A-B). El laboratorio mostró alto remodelado óseo: fosfatasa alcalina total (FAL): 144 UI/ml (VN: hasta 100 UI/ml), CTX 1100 pg/ml (VN: hasta 570 pg/ml) y fosfatasa alcalina ósea (FAO): 25,6 UI/ml (VN: hasta 14 UI/ml). La DMO 7 meses des-

pués de la última dosis de Dmab descendió en CL: 3,6% y en CT: 3,3%. Se descartaron causas secundarias de osteoporosis. Se indicó AZ5, sin mejoría rápida del dolor. Cedió a los 2 meses. Descendió 6 cm de talla y deterioró su calidad de vida. No presentó nuevas fracturas a los 12 meses del AZ5.

Caso clínico 2: mujer de 61 años que consultó por lumbalgia posterior a esfuerzo mínimo. Se constataron fracturas vertebrales múltiples por radiografías y RNM de raquis. A los 47 años, edad de su menopausia, se le diagnosticaron hipercalcemia leve, que fue tratada con tiazidas, y osteoporosis vertebral. Presentaba antecedentes maternos de dicha enfermedad. Fue tratada durante 9 años consecutivos con BP (inicialmente alendronato 70 mg semanales y los 2 últimos años con ibandronato 150 mg mensuales).

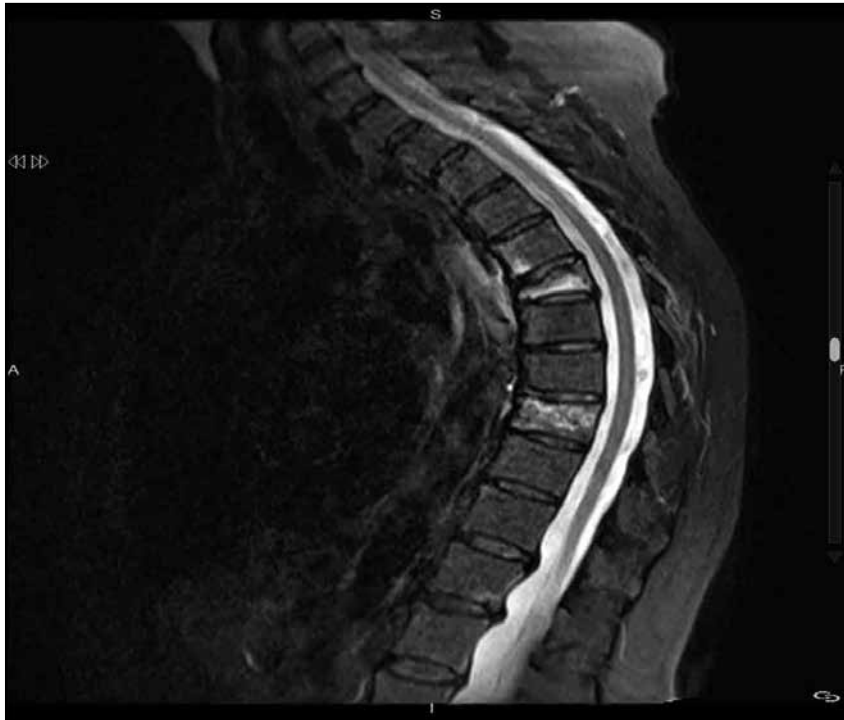


Figura 1. Paciente (caso 1) con fracturas vertebrales múltiples luego de 7 meses de suspensión del denosumab. Se advierte en la RMN edema y acúñamiento de D6 y D9.

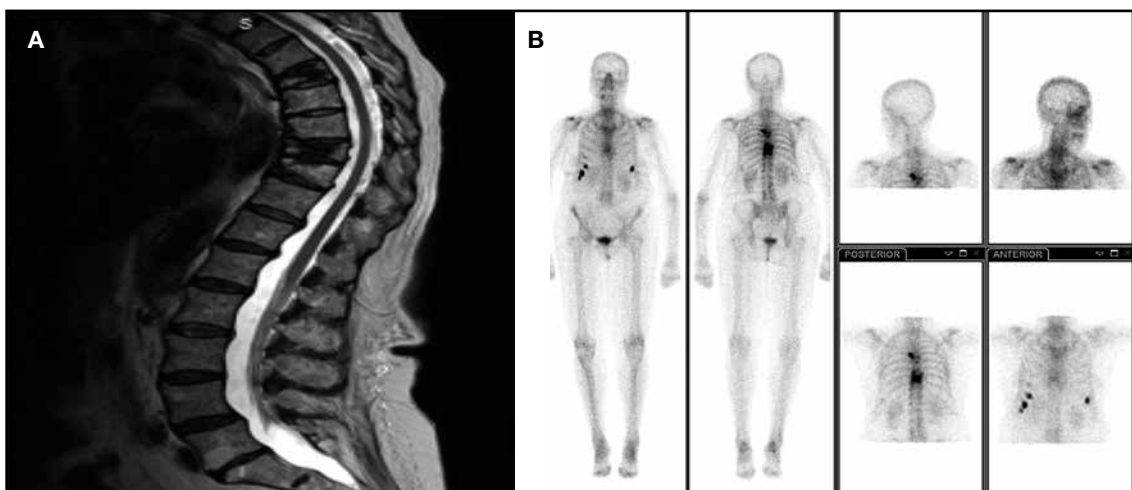


Figura 2. Paciente (caso 1) con fracturas vertebrales múltiples luego de 9 meses de suspensión del denosumab. **A.** Se advierte en RMN cementación de D6-D9 y nuevas fracturas en D5-D8-D10 contiguas a las citadas. **B.** En el centellograma óseo con tecnecio 99 se observa hipercaptación a nivel de columna dorsal y en ambas parrillas costales.

Por no presentar mejoría en la DMO inició Dmab 60 mg semestrales por vía subcutánea durante 2,5 años. Se suspendió al alcanzar osteopenia. A los 10 meses de la suspensión presentó las fracturas vertebrales agudas: dorsales 10 y 12 y lumbares 1, 2 y 3 con la consiguiente pérdida de 6 cm de su estatura (Figura 3 A y B).

Los datos bioquímicos posfractura evidenciaron elevación de CTX y descenso de la DMO respecto de la previa. Se indicó BP por vía intravenosa (ibandronato 3 mg), que recibió con buena tolerancia. No repitió episodios de fracturas.

En la tabla 2 se muestra resumen comparativo de ambos casos.

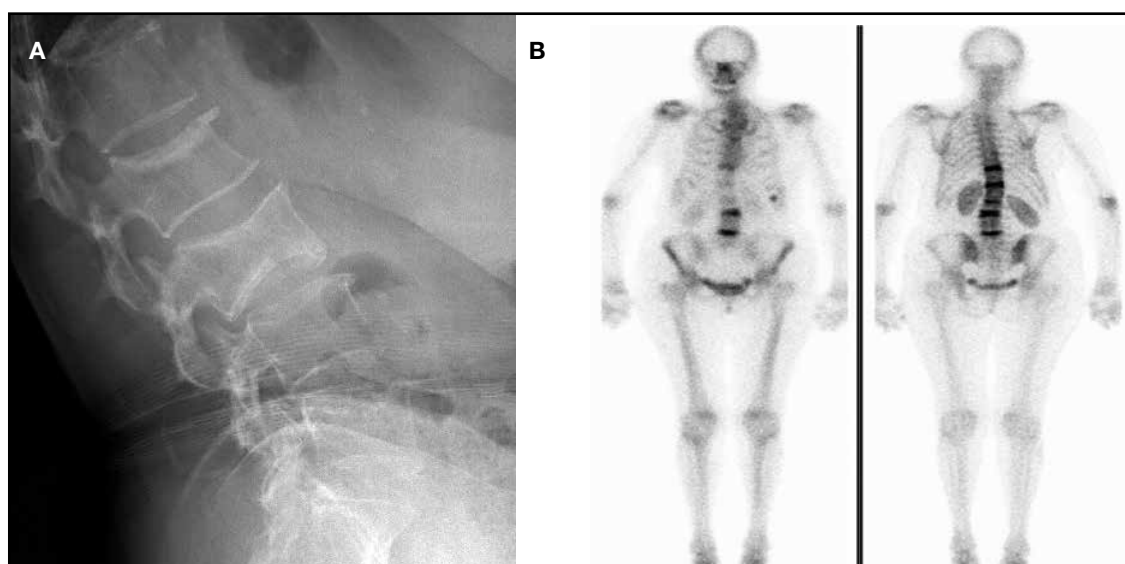


Figura 3. Paciente (caso 2) con fracturas vertebrales múltiples luego de 10 meses de suspensión del denosumab. **A.** Se observan en radiografía simple de columna lumbar fracturas L2 y L3. **B.** En el centellograma óseo con tecnecio 99 se observa hipercaptación a nivel dorsal y lumbar (5 vértebras).

Discusión

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano, una IgG2 que inactiva al ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANK-L), aprobado por la agencia de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA, del inglés Food and Drug Administration) para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en junio de 2010. Está disponible en nuestro país para el uso clínico desde mayo de 2012.

Es un potente inhibidor de la resorción ósea y disminuye el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera.⁵

Los efectos del Dmab sobre la DMO y el re-

modelado óseo se pierden con su suspensión debido a su mecanismo de acción reversible. A diferencia de los BP, no se incorpora a la matriz ósea.⁶

Hemos evaluado a dos pacientes sin fracturas osteoporóticas previas con evidencia bioquímica de alto remodelado óseo posterior a la suspensión de Dmab y desarrollo de 5 fracturas vertebrales agudas en cascada en cada paciente. En ambos casos se descartaron causas secundarias de osteoporosis.

Este cuadro es una situación grave por el intenso dolor y las alteraciones somáticas relacionadas con la pérdida aguda y significativa



Tabla 2. Resumen de los casos clínicos de pacientes con fracturas vertebrales múltiples postsuspensión del denosumab.

	Caso 1	Caso 2
Edad (años)	72	61
Dosis Dmab (n)	5	5
Fracturas previas	no	no
Bifosfonatos previos	no	sí
Hiper calciuria	sí	sí
DMO basal	osteoporosis	osteoporosis
RMN (vértebras fracturadas)	5	5
Centellograma óseo (vértebras hipercaptación)	4	5
CTX bajo Dmab (VN: hasta 570 pg/ml)	197	64
FAL bajo Dmab (V: hasta 100 UI/ml)	68	50
Calcemia bajo Dmab (VN: 8,5-10,5 mg/dl)	9,3	9,3
CTX sin Dmab (pg/dl)	1100	660
FAL sin Dmab (UI/ml)	144	118
Calcemia sin Dmab (mg/dl)	10,1	10,3

CTX: C-telopéptidos séricos, FAL: fosfatasa alcalina total.

de la talla; sin embargo, el rebote del remodelado óseo con fracturas es poco frecuente.

Anastasilakis y col. han reportado 24 pacientes con FVM postsuspensión de Dmab desde 2015.⁷⁻⁹ Todas las pacientes fueron de sexo femenino probablemente porque es la población más tratada y porque presentan mayor deterioro del hueso trabecular respecto de los hombres.

En el estudio FREEDOM, un grupo de pacientes que discontinuaron el tratamiento luego de la 2.^a a la 5.^a dosis no presentaron diferencias respecto del placebo en la incidencia de nuevas fracturas (13,5/100 personas/año-placebo vs. 9,7/100 personas/año-Dmab en 2 años). Al analizar el tipo de fracturas vertebrales en la rama de Dmab se observaron con mayor frecuencia FVM clínicas (60,7%) vs. placebo 34,5%.¹⁰

En el mismo estudio FREEDOM, al año de

suspensión de Dmab se observó aumento del remodelado y descenso de la DMO (6,6% en CL y 6,1% en CT). La mayor pérdida fue en el primer año (25% en CL y 100% en CT).¹⁰

Nuestras pacientes presentaron un cuadro similar al descrito en la literatura: fracturas vertebrales múltiples (5 fracturas cada una en un período de 3 meses) y los aplastamientos sucedieron entre 6 y 12 meses luego de la última dosis de Dmab. También recibieron 5 dosis de Dmab como las pacientes reportadas por la literatura.¹¹

La paciente 1 presentó 2 fracturas contiguas después de la vertebroplastia. Se ha descrito mayor riesgo de fracturas vertebrales en las adyacentes a las vértebras cementadas en este grupo de pacientes, por lo cual se contraindica dicho procedimiento para esta patología.⁸

En nuestro caso, el procedimiento se realizó antes de la descripción de este cuadro. La

DMO, durante el tratamiento, presentó buena respuesta y después de la suspensión de la droga descendió, en 6 meses, a niveles basales demostrando la pérdida acelerada, en coincidencia con el aumento del remodelado óseo.

El mecanismo propuesto es la expansión del *pool* de precursores de osteoclastos que se activan simultáneamente o un alto índice RANK-L/OPG después de la desaparición del efecto del Dmab. En este contexto se observa aumento del número y profundidad de las lagunas de resorción, con adelgazamiento y perforación trabecular. Se produce acumulación del microdaño en el hueso trabecular y aumenta la fatiga del tejido ante las cargas fisiológicas.⁸

En coincidencia con otros autores consideramos que es escasa la población que presenta este fenómeno de fracturas por rebote luego de la suspensión de Dmab: se trataría de un subgrupo con una biología ósea característica.

Recientemente, Anastasilakis y col. evaluaron pacientes con FVM postsuspensión de Dmab y hallaron aumento en las vías de regulación de la osteoclastogénesis (evaluada por análisis de microRNA) comparándolas con pacientes sin fracturas postsuspensión de Dmab y con mujeres con fracturas vertebrales sin tratamiento.⁴

Hasta el presente no hay evidencias de cuáles son los tratamientos para realizar luego de la suspensión de Dmab. En este trabajo se observó que los pacientes que recibieron BP antes o 6 meses después de la última inyección de Dmab tenían menor rebote de los CTX.⁸

Se recomienda mantener estrictamente la dosis semestral del Dmab y no realizar vacaciones de la droga como está indicado en el tratamiento prolongado con BP.

En presencia de FVM proponemos tratamiento con altas dosis de BP o reiniciar Dmab. El interrogante que se plantea es cuándo iniciar los BP y cuál de ellos utilizar. En el trabajo de Reid y col., AZ5 fue recibido a los 6 meses de la última dosis de Dmab. Preservó parcialmente la masa ósea, pero se destaca que la DMO se evaluó a los 18-23 meses.¹²

Horne y col. sugieren iniciar BP vía oral a los 6 meses de última de la dosis de Dmab y BP por vía intravenosa (AZ5) alrededor de los 7-8 meses de la última dosis y repetir al año. De esta manera, las unidades de remodelado óseo estarán menos inhibidas y la captación esquelética será mayor.¹³

El grupo de Lausanne, Suiza, realizó una serie de recomendaciones para considerar luego de la suspensión del Dmab. El objetivo es mantener los marcadores de resorción ósea (CTX), en rango de la mujer premenopáusicas. Sugieren las siguientes estrategias: si se indican BP orales (alendronato 70 mg/semana), iniciarlos a los 6 meses de la última dosis de Dmab y controlar los CTX a los 2 meses. Si los valores son < 600 ng/l, continuar los controles de CTX bimestrales. Si se opta por BP por vía intravenosa, a partir de los 6 meses de la última dosis de Dmab controlar mensualmente CTX. Si estos son > 200 ng/l, indicar AZ5 y controlar los marcadores óseos en forma trimestral. Si los CTX ascienden a más de 600 ng/l, realizar una segunda infusión.¹⁴

Todavía no se conoce el tiempo de tratamiento con BP después de Dmab para evitar el rebote que, se conoce, es mayor en el primer año posterior a la suspensión.

Conclusión

Denosumab es un tratamiento eficaz y seguro que permite una mejoría importante de la DMO y la consiguiente reducción de fracturas. La rápida reversión de estos efectos luego de discontinuarlo y el riesgo de fracturas vertebrales agudas hacen imprescindible que la comunidad médica se preocupe por educar a los pacientes en la adherencia debido a que este efecto grave, que altera la calidad de vida de los pacientes, surge del manejo inadecuado de la suspensión.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: marzo 2019

Aceptado: julio 2019



Referencias

1. Cummings SR, San Martín J, Mc Clung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361(8):756-65.
2. Roux C, Briot K. How long should we treat? *Osteoporos Int* 2014; 25(6):1659-66.
3. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013; 16(2):203-4.
4. Anastasilakis AD, Yavropoulou MP, Makras P, et al. Increased osteoclastogenesis in patients with vertebral fractures following discontinuation of denosumab treatment. *Eur J Endocrinol* 2017; 176(6):677-83.
5. Miller PD. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2011; 3(6):271-82.
6. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(4):972-80.
7. Aubry-Rozier B, González-Rodríguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016; 27(5):1923-5.
8. 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(6):1291-6.
9. Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016; 27(5):1917-21.
10. Brown JP, Roux C, Torring O, 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(4): 746-52.
11. Lamy O, González-Rodríguez E, Stoll D, Hans D, Aubry-Rozier B. Severe rebound-associated vertebral fractures after denosumab discontinuation: nine clinical cases report. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 102(2):354-8.
12. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble GD. Bone loss after denosumab: Only partial protection with zoledronate. *Calcif Tissue Int* 2017; 101(4): 371-374.
13. Horne A M, Mihov B, Reid IR. Bone loss after romosozumab/denosumab: effects of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2018; 103(1):55-61.
14. Lamy O, González-Rodríguez E, Stoll D, Aubry-Rozier B, Livio F. Multiple Vertebral Fractures after Denosumab Discontinuation: How to Avoid Them? *Praxis* 2018; 107(12):649-54.