PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año del Bicentenario, de la consolidación de nuestra Independencia, y de la conmemoración de las heroicas batallas de Junín y Ayacucho".

INFORME DE SEÑAL EN FARMACOVIGILANCIA

Evaluación de señal potencial

Denosumab - neumonía y bronquitis

Lima, febrero de 2024

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia - ***ECENAFyT***

Informe de señal en farmacovigilancia. Evaluación de señal potencial. Denosumab - neumonía y bronquitis.

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Responsables de la elaboración:

Q.F. CÉSAR LUIS AVALOS CAPRISTÁN
Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – CENAFyT

Q.F. CECILIA BELTRÁN NOBLEGA
Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – CENAFyT

Revisor:

Q.F. KELLY ELIZABETH SERRANO MESTANZA
Jefe del Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia – CENAFyT

Fuente de financiación:
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Minsa, en el marco del proceso de detección de señales a partir de la base de datos nacional de farmacovigilancia.

Conflicto de intereses:
Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés que afecte el análisis de la señal en farmacovigilancia.

Correspondencia:
Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: farmacovigilancia@minsa.gob.pe

© DIGEMID, febrero 2024
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Digemid
Av. Parque de las Leyendas 240, San Miguel 32-Perú
Telf.: (51-1) 631-4300
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Agradecimiento: A MSc Pharm Elki Sollenbring, Especialista senior en educación en farmacovigilancia de Uppsala Monitoring Centre (UMC) y MD, PHD Mónica Tarapués Román consultora en temas de Farmacovigilancia para el UMC, por las enseñanzas para la investigación del caso, y a los profesionales del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM) - DIGEMID, por el apoyo en la revisión del manuscrito.

Citación:
Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Informe de señal en farmacovigilancia. Evaluación de señal potencial: Denosumab - Neumonía y Bronquitis. Equipo del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2024.

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES 4
II. RESULTADOS Y ANÁLISIS 5
III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 14
IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 15

I. ANTECEDENTES

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (células ováricas de hámster chino) mediante tecnología del ADN recombinante, el cual se une a la proteína transmembrana ligando receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL) e inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, lo que resulta en una disminución de la resorción ósea y un aumento de la masa ósea. Denosumab también evita que RANKL active el receptor RANK en la superficie de células gigantes parecidas a osteoclastos (1,2).

El proceso de remodelación ósea se produce por la interacción entre los osteoblastos (células encargadas de la síntesis de matriz ósea) y los osteoclastos. El RANKL producido por los osteoblastos, mantiene la función de los osteoclastos y activa su diferenciación; los osteoblastos también producen osteoprotegerina (OPG) la cual inhibe la interacción RANK/RANKL (3).

La osteoporosis se caracteriza por una masa ósea baja, alteración de la microarquitectura y fragilidad esquelética, lo que resulta en una disminución de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fractura. La disminución de la resistencia ósea está relacionada con muchos factores además de la densidad mineral ósea (DMO), incluidas las tasas de formación y resorción ósea (renovación), la geometría ósea (tamaño y forma del hueso) y la microarquitectura (4).

Actualmente, existen dos presentaciones de denosumab autorizadas en el Perú: denosumab solución inyectable 60mg/mL (Prolia®), indicado para el tratamiento de la osteoporosis (postmenopáusica e inducida por glucocorticoides) y para la pérdida de la masa ósea en hombres y mujeres (5), y denosumab solución inyectable 120 mg/1.7mL (Xgeva®) que se encuentra autorizado para el tratamiento de neoplasias a nivel óseo (6).

La neumonía es una infección común en pacientes de edad avanzada, y los patógenos responsables en esta población son los mismos que en adultos jóvenes. Debido a la enfermedad cardiopulmonar asociada y/o al deterioro de las defensas del huésped, la neumonía en pacientes de edad avanzada se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con los pacientes más jóvenes. La importancia clínica de las neumonías en los ancianos se relaciona con cambios patológicos dependientes de la edad en el sistema inmunológico y en los pulmones (7). Asimismo, la bronquitis aguda es un diagnóstico clínico caracterizado por tos debida a una inflamación aguda de la tráquea y las vías respiratorias grandes sin evidencia de neumonía (8).

La neumonía es una infección que puede incrementar la morbimortalidad en pacientes de edad avanzada, y en algunos casos su desarrollo se ha visto asociado al uso de medicamentos de origen biológico, como los anticuerpos monoclonales.

A nivel nacional, durante el 2022 y los primeros cuatro meses del 2023, el Seguro Integral de Salud realizó más de 135 mil atenciones por neumonías, siendo los adultos mayores de 60 años y menores de 5 años las poblaciones vulnerables con mayor número de atenciones (9). El Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) señala que, en los adultos mayores (> 60 años) se observa una tendencia al incremento en el número de casos de neumonía desde la semana 09 a la 14 del 2023; este incremento representa el 21.23 % más episodios, comparado con el año 2022 durante el mismo periodo de tiempo (10).

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) realizó la detección, análisis y gestión de señales de la base de datos nacional de farmacovigilancia (VigiFlow) con la aplicación de la herramienta VigiLyze. La revisión permitió identificar la desproporcionalidad entre los casos esperados y casos reportados para una posible señal que incluyó a denosumab como producto farmacéutico y a neumonía y bronquitis como reacciones adversas. Se consideraron filtros de búsqueda como la identificación de al menos 1 caso grave reportado.

II. RESULTADOS Y ANÁLISIS

1. Reportes VigiBase

El CENAFyT ha recibido un total de 40 notificaciones de sospechas de reacciones adversas que incluyen bronquitis (n = 21) y neumonía (n = 19), reportadas después del uso de denosumab 60mg/mL.

De acuerdo a la consulta realizada a la base de datos nacional, empleando la herramienta proporcionada por el Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés), se observó un valor del componente de información (IC_{025}) de 2.5 y 2.1, para bronquitis y neumonía respectivamente. Asimismo, se aplicaron los filtros para reducir el número de duplicados (De-duplicated) y para ajustar el alcance terapéutico enfocándolo a medicamentos (Therapeutic scope: Drugs). A nivel mundial, se observa un valor positivo de IC_{025} neumonía (IC_{025}: 0.2), sin embargo, no se observa el mismo escenario para bronquitis (IC_{025}: - 0.1). Es preciso señalar que los valores positivos del IC_{025}, son indicadores de una desproporcionalidad, en la cual se determina que el número de reportes observados son superiores a los esperados.

2. Resultados:

El 97.5 % (n = 39) de los casos identificados reportaron pacientes de sexo femenino, y solo 1 caso se notificó en un paciente de sexo masculino. La edad de los pacientes osciló entre 57 y 98 años de edad (mediana = 82.5). En 31 casos se reportó la administración de

denosumab (Prolia®) a una dosis de 60mg cada 6 meses. En 3 de los 40 casos reportados, la administración de denosumab se realizó para otras indicaciones distintas a las aprobadas y en 01 caso no se reportó la indicación.

En la tabla 1 se observa la descripción de los casos reportados al CENAFyT. Es preciso señalar que, 22 casos presentaron reacciones adversas co-reportadas para neumonía (dolor de espalda, fractura de columna, radiculopatía lumbar, taquicardia, astenia, infección del tracto urinario, hipotensión, disminución del apetito, pirexia, faringitis, paro cardiaco, infarto cerebral, trombosis, malestar, desorden psicótico, influenza, tos, fibrosis pulmonar, saturación de oxígeno disminuida, trastorno pulmonar, progresión de cáncer pre-existente, accidente cerebrovascular e insuficiencia respiratoria) y bronquitis (malestar, pirexia, conjuntivitis, infección del tracto urinario, enfermedad parecida a la gripe, asma, dolor de huesos, dolor orofaríngeo, caída, fisura de hueso). La tabla 1 también muestra 9 casos en los que se notificó neumonía, y para los cuales reportó desenlace fatal; es preciso señalar que en 2 casos se notificó como causa de muerte el desarrollo de neumonía y en 1 caso se notificó la insuficiencia respiratoria aguda como causa de muerte.

El tiempo de aparición de la RAM (neumonía o bronquitis) considerando la primera dosis administrada estuvo entre 1.1 a 41.2 meses (mediana: 14.16 meses), del mismo modo, considerando la última dosis de administración, el tiempo de aparición de la RAM se encontró entre los 0.03 a 14.3 meses (mediana: 5.6 meses).

La tabla 2 muestra los casos que reportaron antecedentes médicos (n = 7), de los cuales, 4 casos presentaron antecedentes relacionados con problemas pulmonares (fibrosis pulmonar, enfermedad bronquial y Neumonía por *Ps. Aeruginosa*). Uno de los 3 casos restantes reportó antecedente de artritis, para el cual se le administró leflunomida.

En la tabla 3 se observan los casos que reportaron tratamiento concomitante de determinados medicamentos (n = 7), sin especificar la dosis ni frecuencia. Sin embargo, en 4 casos se reportó la administración de tratamiento antibiótico concomitante, pero no se especificó el nombre del medicamento, ni la dosis ni frecuencia. En 01 caso se reportó el uso de leflunomida como parte del tratamiento de artritis, en ese caso, cabe señalar que la ficha técnica de leflunomida describe a neumonía como una RAM de frecuencia rara (11).

Tabla 1: Casos reportados al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

N°	Edad (años)	Grave	Denosumab dosis	Indicación	RAM	TdI desde primera dosis (meses)	TdI desde última dosis (meses)
1	75	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis*	6.1	39.0
2	82	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis*	5.9	35.2
3	90	No	NR	Osteoporosis NE	Bronquitis*	5.8	26.5
4	64	Si	NR	Osteoporosis NE	Neumonía*	5.6	6.4
5	83	Si	NR	Osteoporosis NE	Neumonía*†	1.1	1.1
6	83	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía*†	5.6	NR
7	88	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía*†	1.6	7.6
8	92	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE con fractura patológica	Neumonía*†	14.3	29.9
9	98	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía†	4.0	35.1
10	84	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía	5.3	5.3
11	84	Si	NR	Osteoporosis sin fractura patológica	Neumonía*	7.7	7.7
12	67	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis	Neumonía†	1.7	40.8
13	93	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía*	5.8	11.7
14	83	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía†	6.5	30.6
15	68	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis*	4.7	22.6
16	91	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía*	4.0	9.9
17	67	No	60mg/6 meses	Artrosis a la columna	Bronquitis	5.6	5.6
18	69	No	60mg/6 meses	Artritis NE	Bronquitis*	5.7	5.7
19	92	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía*†	6.9	13.9
20	60	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía	0.03	27.3
21	85	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis	5.6	36.7
22	83	No	NR	Osteoporosis NE	Bronquitis	7.0	NR
23	86	No	NR	Osteoporosis NE	Bronquitis	7.3	14.4
24	57	No	NR	Osteoporosis NE	Bronquitis*	5.7	11.7
25	67	No	NR	Osteoporosis NE	Bronquitis*	4.7	NR
26	64	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis idiopática	Bronquitis	3.0	35.8
27	88	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis	5.8	5.8
28	81	Si	60mg/6 meses	Otras lesiones de columna y tronco, nivel no especificado	Bronquitis*	6.0	6.0
29	85	Si	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía*	5.9	5.9
30	82	Si	NR	Osteoporosis NE con fractura patológica	Neumonía†	NR	NR
31	88	No	60mg/6 meses	Otra osteoporosis	Neumonía	5.2	11.3
32	64	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis	4.6	22.8
33	63	NR	60mg/6 meses	Osteoporosis sin fractura patológica	Bronquitis	NR	10.9
34	73	No	60mg/6 meses	Osteoporosis con fractura patológica	Bronquitis	6.0	37.7
35	73	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis	5.2	36.9

N°	Edad (años)	Grave	Denosumab dosis	Indicación	RAM	TdI desde primera dosis (meses)	TdI desde última dosis (meses)
36	93	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis	5.9	41.2
37	80	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Bronquitis*	5.2	11.4
38	84	No	60mg/6 meses	Osteoporosis NE	Neumonía*	5.7	18.3
39	64	No	60mg/6 meses	NR	Bronquitis*	NR	17.9
40	72	Si	60mg/6 meses	Otra osteoporosis	Neumonía*	NR	6.1

Nota: (*): Otras RAM reportadas, (†): Desenlace fatal. **RAM**: Reacción adversa a medicamentos, **TdI**: Tiempo de inicio de la RAM, **NE**: No especificada, **NR**: No reportado.

Tabla 2: Listado de casos que reportaron antecedentes médicos

N° caso	Antecedentes médicos
17	Artritis, hipotiroidismo e insuficiencia renal
21	Fibrosis pulmonar y sobrepeso
22	Fibrosis pulmonar
25	Cálculos renales, enfermedad bronquial.
26	Artritis Reumatoide, Neumonía por *Ps. Aeruginosa*, bronquiectasia, fiebre nocturna.
28	Infección urinaria crónica
30	Artritis

Tabla 3 Listado de casos que reportaron tratamientos concomitantes

N° caso	Tratamiento concomitante
4	Prednisona, losartán, alopurinol y clonazepam (Dosis y frecuencia sin especificar)
15	Tratamiento antibiótico (Nombre, dosis y frecuencia sin especificar)
17	Prednisona, leflunomida, levotiroxina (Dosis y frecuencia sin especificar)
20	Tratamiento antibiótico (Nombre, dosis y frecuencia sin especificar)
24	Tratamiento antibiótico (Nombre, dosis y frecuencia sin especificar)
25	Tratamiento antibiótico (Nombre, dosis y frecuencia sin especificar)
30	Metotrexato (Dosis y frecuencia sin especificar)

N° caso: Número de caso considerado en la Tabla 1

3. Literatura y etiquetado

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Digemid

A nivel nacional, a la fecha, 2 productos farmacéuticos contienen denosumab y cuentan con registro sanitario vigente. Sin embargo, ambos productos presentan diferencias en las indicaciones autorizadas y régimen de administración (tabla 4).

Tabla 4: Productos farmacéuticos que contienen denosumab, autorizados en Perú

	Prolia® (5)	**Xgeva® (6)**
Denosumab	60mg/mL	120mg/1.7mL
Indicaciones	- Tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura. - Tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis. - Tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. - Tratamiento de la pérdida ósea en hombres que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata. - Tratamiento de la pérdida ósea en mujeres que reciben terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama.	- Mieloma múltiple y metástasis ósea de tumores sólidos. - Tumor óseo de células gigantes - Hipercalcemia maligna.
Administración	- 60 mg cada 6 meses – Vía subcutánea	- 120 mg cada 4 semanas, con dosis adicionales dependiendo de la indicación.

European Medicines Agency – EMA

La información de denosumab autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) incluye la reacción adversa "Infección del tracto respiratorio superior" en el SOC[1] de "Infecciones e infestaciones", la cual proviene de las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal; y/o de notificaciones espontáneas. Sin embargo, la información autorizada por la EMA no describe información referida al desarrollo de neumonía o bronquitis en pacientes tratados con denosumab (12).

Adicionalmente, el reporte de evaluación para la solicitud de autorización de denosumab (Prolia®), elaborado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA en marzo del 2010, señala que los tipos de eventos adversos

[1] SOC: Nivel de jerarquía más alto de agrupación de Sospechas de Reacciones Adversas según el Diccionario médico de actividades regulatorias (MedDRA, por sus siglas en inglés)

graves de infecciones notificadas entre los sujetos tratados con denosumab se caracterizaron por infecciones comunes (por ej.: neumonía, infección del tracto urinario, celulitis, apendicitis y diverticulitis) y los eventos no se distinguieron como infecciones oportunistas. Asimismo, se señala que los episodios de infecciones graves tendieron a ocurrir entre un periodo de 6 y 12 meses después de la administración inicial de denosumab (13).

Por otro lado, el informe del CHMP indicó que la evaluación de estudios referidos a osteoporosis postmenopáusica (postmenopausal osteoporosis, PMO) y terapia de ablación hormonal (hormone ablation therapy, HALT) reportaron muertes para grupos de denosumab y placebo, las cuales ocurrieron con la misma frecuencia. Asimismo, el estudio PMO 20040132 mostró que, significativamente más pacientes en el grupo de denosumab que en el grupo de placebo reportaron reacciones adversas graves, particularmente osteoartritis y neumonía. Por otro lado, en teoría, la inhibición de RANKL por denosumab puede vincularse con una mayor incidencia de complicaciones infecciosas y neoplasias malignas durante el tratamiento con denosumab, mientras que las infecciones oportunistas no estuvieron excesivamente representadas entre los pacientes que fueron tratados con denosumab (13).

El Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR, por sus siglas en inglés) del Plan de Manejo de Riesgo (Risk Management Plan, RMP) para denosumab (Prolia®), considera la infección como un riesgo potencial importante; para esta reacción adversa se describe un mecanismo potencial en el que se señala que, el ligando RANK se expresa en las células T y B activadas y en los ganglios linfáticos, además de lo mencionado en algunos informes en los que se han descrito efectos inmunomoduladores de la inhibición de RANKL. Sin embargo, el EPAR señala que no se observó ningún efecto clínicamente relevante del tratamiento con denosumab en los perfiles de subconjuntos de células inmunes de sangre periférica en estudios en hombres ancianos sanos, mujeres posmenopáusicas y mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea. Asimismo, no se observó evidencia de un efecto del tratamiento con denosumab sobre la producción de inmunoglobulinas. Sin embargo, el informe indica que se considera como riesgo potencial en base a preocupaciones teóricas que no han sido fundamentadas en el programa de estudios clínicos ni en la experiencia posterior a la comercialización. Es preciso señalar que, los casos de infección fueron generalmente reversibles cuando fueron tratados apropiadamente y en casos severos se requirió hospitalización, y entre los factores de riesgo para infección se incluyen la edad avanzada, inmunosupresión asociada con cáncer, diabetes, VIH/SIDA, medicamentos inmunosupresores (por ej: corticosteroides, medicamentos para la artritis, medicamentos de quimioterapia), abuso de sustancias y desnutrición (14).

Food and Drug Administration – FDA

La secciones de reacciones adversas y advertencias y precauciones, de la información autorizada para denosumab (Prolia®) en la agencia reguladora de los EE.UU., incluye información referida a "Infecciones graves", en donde se indica que, en un ensayo clínico de más de 7800 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, se informaron infecciones graves (más frecuentes: Infecciones graves a nivel de piel, abdomen, tracto urinario y oído) que requirieron hospitalización con mayor frecuencia en el grupo de Prolia® que en el grupo de placebo. Así tambien, la incidencia de infecciones oportunistas fue similar entre los grupos de placebo y Prolia®, y la incidencia general de infecciones fue similar entre los grupos de tratamiento. Asimismo, los pacientes con sistemas inmunológicos deteriorados o que toman inmunosupresores pueden tener un mayor riesgo de sufrir infecciones graves. Entre las reacciones adversas más comunes con Prolia® notificadas en el ámbito de los ensayos clínicos, se reportaron dolor de espalda, hipertensión, bronquitis y dolor de cabeza, en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides (15).

Las reacciones adversas "Infección del tracto respiratorio superior" y "Neumonía" en el SOC de "Infecciones e infestaciones", la cual proviene de las reacciones adversas notificadas en un estudio de 3 años de evaluación a mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Respecto al mecanismo de las infecciones graves con denosumab, se señala que el activador del RANKL se expresa en los linfocitos T y B activados y en los ganglios linfáticos. Por lo tanto, un inhibidor de RANKL como Prolia® puede aumentar el riesgo de infección. Asimismo, en un estudio clínico de 7808 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la incidencia de infecciones que provocaron la muerte fue del 0,2% tanto en el grupo de tratamiento con placebo como en el de Prolia®, observándose problemas relacionados a infecciones con el tratamiento con denosumab (tabla 5). Cabe señalar que la incidencia de infecciones oportunistas en los ensayos clínicos fue similar a la reportada con el placebo. Por otro lado, una evaluación de 778 pacientes (Prolia®: 394 y bifosfonato oral (placebo): 384), identificó la ocurrencia de reacciones adversas que describieron bronquitis e infección del trato respiratorio superior (tabla 6) (15). Asimismo, se observaron casos de infección grave reportadas en 15 (3.9%) pacientes del grupo control y en 17 (4.3%) pacientes del grupo de Prolia® (15).

Tabla 5. Problemas relacionados a infecciones con el tratamiento con denosumab en ensayos clínicos

Casos asociados a infecciones graves	Placebo	Prolia®
Incidencia de infecciones graves no mortales	3.3%	4.0%
Hospitalización por infección grave en abdomen	0.7%	0.9%
Hospitalización por infección grave en tracto urinario	0.5%	0.7%
Hospitalización por infección grave en oído	0.0%	0.1%
Hospitalización por infección de piel (Incluidas erisipela y celulitis)	<0,1 %	0.4%

Nota: No se informó endocarditis en ningún paciente que recibió placebo, pero si se observó en 3 pacientes que recibieron Prolia®.

Tabla 6. Reacciones adversas con el tratamiento con denosumab en ensayos clínicos

Reacción adversa por término preferido	Placebo n (%)	Prolia® n (%)
Bronquitis	11 (2.9)	15 (3.8)
Infección del tracto respiratorio superior	10 (2.6)	11 (2.8)

Información publicada en la literatura

El mecanismo de acción de denosumab basado en la unión a la citoquina RANKL, previene su unión con su receptor a nivel óseo y con los linfocitos. Esta citoquina pertenece al grupo de Factor de Necrosis Tumoral (TNF), y dado su mecanismo, se espera que denosumab tenga efectos similares a los de los inhibidores TNF-α empleados como inmunosupresores como el etanercept y el adalimumab (16). Asimismo, el TNF-α puede influir en la diferenciación de los precursores de los osteoclastos y la actividad de resorción ósea a través de varios procesos, uno de los cuales es la inducción de la expresión de RANKL dentro de las células osteogénicas, que promueve indirectamente la diferenciación y función de los osteoclastos (17). En la Tabla 7 se observan las secciones de las fichas técnicas que incluyen información referida a neumonía y bronquitis, para adalimumab y etanercept.

Por otro lado, un estudio de cohorte, utilizando una base de datos de atención primaria del Reino Unido, evaluó el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad en personas que reciben denosumab en comparación con aquellas que reciben alendronato, para lo cual se seleccionaron pacientes de sexo femenino mayores de 45 años con osteoporosis que iniciaron denosumab o alendronato desde el 1 de agosto de 2010 hasta el 17 de setiembre de 2020. Se seleccionó una población con una edad media de 77 años y en la cual el 89% fueron mujeres. Esta población seleccionada se dividió en grupos de pacientes tratados con denosumab (n=933) y se compararon con los tratados con alendronato (n=4652). Asimismo, aproximadamente la mitad de la población del estudio tenía antecedentes de fractura osteoporótica importante. Los resultados de 5 años de seguimiento, mostraron una incidencia de neumonía adquirida en la comunidad por 1000 personas-año de 72.0 (IC del 95%, 60.1-85.7) en el grupo de denosumab y de 75.1 (IC del 95%, 69.4-81.2) en el grupo de alendronato. El riesgo de neumonía adquirida en la comunidad fue similar entre los usuarios de denosumab y alendronato (HR: 0.96; IC del 95%, 0.79-1.16). Los resultados se mantuvieron consistentes en una serie de análisis de sensibilidad, con un HR que osciló entre 0.82 (IC del 95%, 0.65-1.04) y 0.99 (IC del 95 %, 0.81-1.21). Los autores concluyen que denosumab no aumenta significativamente la susceptibilidad a la neumonía adquirida en la comunidad y posiblemente podría usarse de manera segura para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, el estudio describe limitaciones como la utilización de un tamaño de muestra pequeño, lo que puede tener un poder limitado para detectar la pequeña diferencia de riesgo entre los grupos de estudio. Asimismo, debido al

uso de una base de datos de atención primaria, es posible que los resultados no se generalicen a los pacientes que reciben tratamiento en atención secundaria o especializada. Debido a que la base de datos no puede vincularse con los datos de atención secundaria, los autores no examinaron la neumonía grave adquirida en la comunidad que condujo a la hospitalización. Finalmente, el análisis se basa en una base de datos de atención primaria del Reino Unido y los hallazgos podrían no ser generalizables a otros países con diferentes estructuras de atención médica (18).

Tabla 7. Información de seguridad de Adalimumab y Etanercept referida a neumonía

	Advertencias y precauciones	Reacciones adversas
Adalimumab (19)	Infecciones graves: "*Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han notificado casos de hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a estas infecciones.*"	Infecciones e infestaciones: Muy frecuentes: "*Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus).*"
Etanercept (20)	Esta sección no incluye información al respecto.	Experiencia en ensayos clínicos: Infecciones: "*En ensayos clínicos en indicaciones reumatológicas, las infecciones graves experimentadas por los pacientes incluyen, pero no se limitan a, neumonía, celulitis, artritis séptica, bronquitis, gastroenteritis, pielonefritis, sepsis, abscesos y osteomielitis.*" Experiencia post-marketing: "*También se han notificado infecciones oportunistas, incluidas infecciones por micobacterias atípicas, herpes zóster, aspergilosis y neumonía por Pneumocystis jiroveci, e infecciones por protozoos durante el uso posterior a la comercialización.*"

La información de seguridad proporcionada por el titular de autorización de registro sanitario a nivel nacional señala que la concentración máxima (Cmax) media de denosumab fue de 6,75 mcg/mL, siendo que la mediana del tiempo hasta llegar a la concentración máxima de denosumab (Tmax) fue de 10 días (rango: 3 a 21 días). Después de la Cmax, las concentraciones séricas de denosumab disminuyeron durante un período de 4 a 5 meses con una vida media de 25,4 días (5). Asimismo, aproximadamente en el

53% de los pacientes no se detectaron cantidades medibles de denosumab 6 meses después de la dosis. Del mismo modo, no se observó acumulación o cambio en la farmacocinética de denosumab con el tiempo tras la administración múltiple de 60 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 6 meses. Adicionalmente, se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas, el cual no mostró diferencias notables en la farmacocinética con la edad (en mujeres posmenopáusicas), la raza o el peso corporal (36 a 140 kg) (1,51). Cabe señalar que, después de la interrupción del tratamiento con Prolia®, los marcadores de resorción ósea aumentaron a niveles entre un 40% y un 60% por encima de los valores previos al tratamiento, pero regresaron a los niveles iniciales dentro de los 12 meses (21).

III. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La neumonía es una infección que puede incrementar la morbimortalidad en pacientes de edad avanzada, y en algunos casos su desarrollo se ha visto asociado al uso de medicamentos de origen biológico, como los anticuerpos monoclonales.
2. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, al 20 de diciembre del 2023, recibió un total de 40 notificaciones de sospechas de reacciones adversas que incluyen bronquitis (n=21) y neumonía (n=19), reportadas después del uso de denosumab.
3. De acuerdo a la evaluación de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, la edad de los pacientes osciló entre 57 y 98 años de edad (mediana = 82.5), observándose en la literatura que la neumonía es más común en este grupo etario.
4. En 7 casos se reportaron antecedentes médicos, de los cuales, 4 casos presentaron antecedentes relacionados con problemas pulmonares (fibrosis pulmonar, enfermedad bronquial y neumonía por *Ps. Aeruginosa*). Un caso reportó antecedente de artritis, para el cual se le administró leflunomida y de acuerdo a la información de seguridad, la neumonía se describe como RAM de frecuencia rara.
5. El tiempo de aparición de la RAM (neumonía o bronquitis) a nivel nacional, considerando la primera dosis administrada estuvo entre 1.1 a 41.2 meses (mediana: 14.16 meses). Del mismo modo, considerando la última dosis de administración, el tiempo de aparición de la RAM se encontró entre los 0.03 a 14.3 meses (mediana: 5.6 meses). De acuerdo a la información proporcionada por la EMA, los episodios de infección graves tienden a ocurrir entre 6 y 12 meses después de la administración inicial de denosumab.
6. La información de denosumab autorizada por la EMA no describe información referida al desarrollo de neumonía o bronquitis en pacientes tratados con denosumab. No obstante, en el informe de evaluación del CHMP se menciona que los tipos de eventos adversos graves de infecciones notificadas entre los sujetos tratados con denosumab se caracterizaron por infecciones comunes como la neumonía. En teoría, la inhibición del RANKL por denosumab puede vincularse con una mayor incidencia de complicaciones infecciosas y neoplasias malignas durante el tratamiento con denosumab. Un mecanismo

de acción potencial para las infecciones señala que el ligando RANK se expresa en las células T y B activadas y en los ganglios linfáticos.

7. La información de denosumab (Prolia®) autorizada por la FDA considera a la neumonía y a la bronquitis como reacciones adversas en el ámbito de los ensayos clínicos.
8. La evaluación de las 40 notificaciones de sospechas de reacciones adversas notificadas para denosumab (uso en osteoporosis) y la revisión de la información disponible en la literatura científica, sugieren una señal potencial de neumonía y bronquitis con el uso de denosumab (uso en osteoporosis), por lo que, es necesario una revisión más exhaustiva de datos de seguridad más específicos, teniendo en cuenta la gravedad de la afección para confirmar el riesgo y los posibles factores de riesgo asociados.
9. La determinación de la señal potencial se fundamenta en un mecanismo de acción teórico que se vincula a una mayor incidencia de complicaciones infecciosas y al tiempo de aparición de la RAM, el cual presenta similitud con el tiempo de aparición de los episodios de infección graves (entre 6 y 12 meses) descritos en el informe de evaluación de la EMA.
10. Los profesionales de la salud deben ser conscientes de estos potenciales riesgos (neumonía y bronquitis) en los pacientes que reciben denosumab (uso en osteoporosis), y en caso se presenten este tipo de síntomas, notifiquen mediante los medios disponibles que proporciona la Digemid a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia, entre los que se encuentran el reporte electrónico (eReporting: https://primaryreporting.who-umc.org/PE).

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicines Agency [Internet]. EMA, EPAR - Product Information - FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Prolia® 60 mg solución inyectable en una jeringa precargada. 22-set-2023. [Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010052679008/anx_79008_es.pdf
2. Micromedex [Internet]. Denosumab. [Consultado: 29-nov-2023]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian
3. FERRER CANABATE, J., TOVAR y MARTINEZ, P..Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro del metabolismo Oseo?. An. Med. Interna (Madrid) [online]. 2002, vol.19, n.8, pp.5-8. ISSN 0212-7199. [Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002000800001
4. UpToDate [Internet]. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women. [Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women
5. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID. Ficha técnica: Prolia® 60 mg/mL Denosumab Solución Inyectable. 12-set-2023. [Consultado: 21-dic-

2023]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00793_V01.pdf

6. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID. Ficha técnica: XGEVA® 120 mg/1.7 mL Denosumab Solución Inyectable. 10-nov-2023. [Consultado: 21-dic-2023]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE00918_V01.pdf
7. Cunha BA. Pneumonia in the elderly. Clin Microbiol Infect. 2001 Nov;7(11):581-8. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11737082/
8. Juthani-Mehta M, Quagliarello V. Bronchitis and Pneumonia. Infectious Disease in the Aging. 2009 Feb 2:81–95. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121308/
9. Ministerio de Salud [Internet]. Nota de prensa: Seguro Integral de Salud - SIS cubre al 100% las atenciones y tratamiento por neumonía y otras enfermedades respiratorias. 29-jun-2023. [Consultado: 18-dic-2023]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/sis/noticias/790106-sis-cubre-al-100-las-atenciones-y-tratamiento-por-neumonia-y-otras-enfermedades-respiratorias
10. Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades [Internet]. BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO DEL PERÚ VOL. 32 - SE 14 Semana Epidemiológica (del 2 al 8 de abril del 2023) [Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://www.dge.gob.pe/epipublic/uploads/boletin/boletin_202314_05_110922.pdf
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-DIGEMID. Ficha técnica: Leflulat 20mg Tableta recubierta. 08-nov-2021. [Consultado: 21-dic-2023]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE10305_FT_V01.pdf
12. European Medicines Agency-EMA [Internet]. ANEXO I: Ficha técnica o resumen de las características del producto-Prolia® 60 mg sol. iny. en una jeringa precargada. 22-set-2023. [Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/prolia-epar-product-information_es.pdf
13. European Medicines Agency [Internet]. EMA. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Prolia®. 18-mar-2010. [Consultado: 15-dic-2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prolia-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. European Medicines Agency-EMA [Internet]. European Risk Management Plan Denosumab (Prolia® 60mg) 16-feb-2022. [Consultado: 13-dic-2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/prolia-epar-risk-management-plan_en.pdf
15. Food and Drug Administration [Internet]. FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION-Prolia® (denosumab) Injection, for subcutaneous use. Ene-2023.

[Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125320Orig1s211lbl.pdf

16. Salud y Fármacos [Internet]. Boletines Fármacos 2019 - Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 02-may-2019. [Consultado: 13-dic-2023]. Disponible en: https://www.saludyfarmacos.org/wp-content/files/may201901.pdf
17. Luo G, Li F, Li X, Wang ZG, Zhang B. TNF-α and RANKL promote osteoclastogenesis by upregulating RANK via the NF-κB pathway. Mol Med Rep. 2018 May;17(5):6605-6611. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928634/
18. Houchen Lyu, Sizheng Zhao, Jiatian Li, Xiaoxiao Li, Yilun Wang, Dongxing Xie, Chao Zeng, Guanghua Lei, Jie Wei, Hui Li, Denosumab and Risk of Community-acquired Pneumonia: A Population-based Cohort Study, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 107, Issue 8, August 2022. Disponible en: https://academic.oup.com/jcem/article/107/8/e3366/6577114
19. European Medicines Agency [Internet]. EMA, EPAR - Product Information - FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Humira 20 mg solución inyectable en jeringa precargada. 22-set-2023. [Consultado: 14-dic-2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/humira-epar-product-information_es.pdf
20. Food and Drug Administration-FDA [Internet]. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION- ENBREL® (etanercept) injection, for subcutaneous use. Ene-2023. [Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/103795s5595lbl.pdf
21. Food and Drug Administration-FDA [Internet]. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION-Prolia® (denosumab) Injection, for subcutaneous use. Ene-2023. [Consultado: 12-dic-2023]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125320Orig1s211lbl.pdf