

Comunicado de la FDA sobre la seguridad de medicamentos

Esta información es una actualización del Comunicado de la FDA sobre la seguridad de medicamentos titulado: [La FDA investiga los riesgos de hipocalcemia grave en pacientes en diálisis que reciben el medicamento Prolia \(denosumab\) para la osteoporosis, \(en inglés\)](#) publicado el 22 de noviembre de 2022.

La FDA ha añadido un *recuadro de advertencia* por el aumento del riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que reciben el medicamento para la osteoporosis Prolia (denosumab)

Los pacientes en diálisis o con trastornos minerales y óseos corren un mayor riesgo

19-enero-2024 Comunicado de la FDA sobre la seguridad de medicamentos

¿Qué situación preocupante de seguridad está anunciando la FDA?

Basados en una revisión de la información disponible realizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA), hemos llegado a la conclusión de que el medicamento para la osteoporosis Prolia (denosumab) aumenta el riesgo de hipocalcemia grave y niveles muy bajos de calcio en sangre, en pacientes con una enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, en particular en los pacientes en diálisis. La hipocalcemia grave parece ser más común en pacientes con ERC que también padecen una enfermedad conocida como trastorno mineral y óseo (ERC-TMO). En pacientes con ERC avanzada que recibían Prolia, el estado de hipocalcemia grave provocó daños graves, incluyendo hospitalización, eventos potencialmente mortales y muerte. Como resultado, estamos revisando la información de prescripción de Prolia para incluir un nuevo *recuadro de advertencia*, que es la advertencia más destacada de la FDA, para comunicar este mayor riesgo.

La hipocalcemia grave puede ser asintomática o presentarse con síntomas como confusión, convulsiones, ritmo cardíaco irregular, desmayos, espasmos faciales, espasmos musculares incontrolados o debilidad, hormigueo o entumecimiento en algunas partes del cuerpo.

¿Qué está haciendo la FDA?

Estamos añadiendo un *recuadro de advertencia* a la [información de prescripción](#) (en inglés) de Prolia sobre el riesgo significativo de desarrollar hipocalcemia grave en pacientes con ERC avanzada. Esta advertencia y la nueva información impresa que acompaña el medicamento contienen información para ayudar a reducir este riesgo, incluida la selección adecuada de pacientes para el tratamiento con Prolia, un mayor control de los niveles de calcio en sangre y otras estrategias. También estamos añadiendo esta información actualizada a la [Guía del Medicamento](#) (en inglés) para el paciente y a la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos de Prolia ([REMS](#), por sus siglas en inglés) (en inglés), un programa de seguridad de medicamentos exigido por la FDA para ayudar a garantizar que los beneficios de Prolia superan a sus riesgos.

¿Qué es Prolia y cómo puede ayudarme?

El fármaco Prolia es un medicamento de venta con receta aprobado en 2010 para tratar a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y alto riesgo de fractura ósea. Prolia se aprobó posteriormente para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis; para tratar a hombres con alto riesgo de fractura que reciben terapia de privación androgénica para el cáncer de próstata; para tratar a mujeres con alto riesgo de fractura que reciben terapia con inhibidores de la aromataasa para el cáncer de mama y, para tratar a hombres y mujeres con osteoporosis inducida por glucocorticoides. Prolia actúa bloqueando una proteína llamada RANK (receptor activador del factor nuclear kappa beta) y ayuda a impedir que las células óseas llamadas osteoclastos descompongan el hueso en el organismo. Los profesionales de atención médica administran Prolia mediante inyección subcutánea, debajo de la piel, una vez cada 6 meses.

¿Qué deben hacer los pacientes y cuidadores?

Los pacientes que estén considerando Prolia para el tratamiento de la osteoporosis, deben hablar con su médico sobre su función renal y el riesgo de hipocalcemia grave. Un profesional de atención médica con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la ERC-TMO, incluida la osteodistrofia renal, debe determinar si el tratamiento con Prolia es adecuado para pacientes con ERC avanzada.

En el caso de pacientes que ya estén recibiendo Prolia para la osteoporosis, deben mantener una ingesta adecuada de calcio y vitamina D mientras reciban este medicamento. Dado que su profesional de atención médica le administra Prolia mediante inyección subcutánea cada 6 meses, debe comentar con él o ella si usted tiene un riesgo elevado y, en caso afirmativo, si continuar con este tratamiento es lo mejor para usted. Si se recomienda suspender el tratamiento con Prolia, su profesional de atención médica puede aconsejarle otras medidas para llevar un control y minimizar el riesgo de fracturas de rebote.

Para pacientes con enfermedad renal avanzada, especialmente aquellos en diálisis tratados con Prolia, se recomienda la monitorización frecuente del calcio en sangre, especialmente durante las primeras 2 a 10 semanas después de cada inyección de Prolia. Hable con su profesional de atención médica sobre las instrucciones específicas para la dosis y el tipo de suplementos de calcio y vitamina D que puede necesitar.

No deje de usar Prolia sin consultar a su profesional de atención médica, ya que el riesgo de fractura ósea, incluso en la columna vertebral, aumenta después de suspender, omitir o retrasar el tratamiento con Prolia. Informe a su profesional de atención médica si desarrolla síntomas sugestivos de hipocalcemia como confusión; convulsiones; ritmo cardíaco irregular; desmayos; espasmos faciales; espasmos musculares incontrolados o debilidad, hormigueo o entumecimiento en algunas partes del cuerpo.

¿Qué deben hacer los profesionales de atención médica?

Es importante que un profesional de atención médica con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la ERC-TMO, incluida la osteodistrofia renal, una complicación que debilita los huesos, determine si el tratamiento con Prolia es adecuado en pacientes con ERC avanzada. El tratamiento de una enfermedad ósea en pacientes con ERC avanzada y en aquellos dependientes de diálisis es un reto debido a la dificultad para diagnosticar y confirmar la alteración subyacente

del metabolismo óseo responsable de la baja masa ósea y del aumento del riesgo de fractura, y a las complejas consideraciones beneficio-riesgo de los tratamientos aprobados para la osteoporosis en esta población.

Antes de prescribir Prolia, los profesionales de atención médica deben evaluar la función renal de sus pacientes. Para los pacientes con ERC avanzada, en particular los que están en diálisis, los profesionales de atención médica deben considerar el riesgo de hipocalcemia grave con Prolia en el contexto de otros tratamientos disponibles para la osteoporosis. Si se sigue considerando el uso de Prolia en estos pacientes, para uso inicial o continuado, se deben comprobar sus niveles de calcio en sangre y evaluar si hay indicios de ERC-TMO.

El tratamiento con Prolia en pacientes con ERC avanzada, incluidos los que están en diálisis, y en particular los pacientes con ERC-TMO diagnosticada, debe contar con la participación de un profesional de atención médica con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la ERC-TMO. Se espera que el tratamiento adecuado de la ERC-TMO, la corrección de la hipocalcemia y la suplementación con calcio y vitamina D activada antes del tratamiento con Prolia disminuyan el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave y cualquier complicación asociada. Tras la administración de Prolia, es esencial vigilar estrechamente los niveles de calcio en sangre y tratar rápidamente la hipocalcemia para prevenir complicaciones como convulsiones o arritmias. Se les debe aconsejar a los pacientes que informen rápidamente de los síntomas que pudieran ser compatibles con hipocalcemia.

¿Qué ha descubierto la FDA?

La FDA completó una evaluación para valorar el riesgo de desarrollar hipocalcemia grave con Prolia en pacientes con ERC avanzada, incluidos los pacientes en diálisis. La evaluación consistió principalmente en estudios de los Centros de Servicios de Medicare & Medicaid (CMS, siglas en inglés). Los resultados mostraron un aumento significativo del riesgo de desarrollar hipocalcemia grave con el tratamiento con Prolia en comparación con otra clase de medicamentos para la osteoporosis llamados bifosfonatos. El mayor riesgo se observó en pacientes con ERC avanzada, incluidos los pacientes dependientes de diálisis, y en aquellos con ERC-TMO. Por lo general, los pacientes desarrollaron hipocalcemia grave entre 2 y 10 semanas después de cada inyección de Prolia, y el mayor riesgo se produjo durante las semanas 2 a 5.

También revisamos 25 casos presentados a la FDA* desde julio de 2010 hasta mayo de 2021, en los que se describían a pacientes con ERC, algunos de los cuales estaban en diálisis, que experimentaron complicaciones de hipocalcemia grave tras iniciar el tratamiento con Prolia, incluidas arritmias y otros signos o síntomas asociados a la hipocalcemia grave, como confusión, convulsiones, espasmos faciales y espasmos o debilidad musculares.

*Los casos se notificaron a la base de datos del [Sistema de Notificación de Reacciones Adversas \(FAERS, por sus siglas en inglés\) de la FDA](#) (en inglés).

¿Cuál es mi riesgo?

Todos los medicamentos tienen efectos secundarios, aunque se utilicen correctamente según lo prescrito. Es importante saber que las personas responden de forma diferente a los medicamentos

en función de su salud, las enfermedades que padezcan, factores genéticos, otros medicamentos que estén tomando o usando y muchos otros factores. Si padece una enfermedad renal avanzada, su riesgo de desarrollar hipocalcemia grave al recibir Prolia es mayor. Su profesional de atención médica es quien mejor le conoce, así que hable con él o ella si tiene preguntas o dudas sobre los riesgos de usar estos medicamentos.

¿Cómo puedo informar los efectos secundarios de la Prolia?

Para ayudar a la FDA a hacer un seguimiento de los problemas de seguridad de los medicamentos, instamos a los pacientes y a los profesionales de atención médica a que informen al programa MedWatch de la FDA los efectos secundarios relacionados con Prolia, y con otros medicamentos, utilizando la información del cuadro “Contactar a la FDA” que encontrará al final de esta página.

¿Cómo puedo obtener nueva información sobre la seguridad de los medicamentos que prescribo, tomo o uso?

Puede inscribirse para recibir [alertas por correo electrónico](#) (en inglés) acerca de comunicados de seguridad de medicamentos basados en medicamentos o especialidades médicas de su interés.

Información sobre Prolia (denosumab)

- Prolia es un anticuerpo monoclonal desarrollado inicialmente para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de fractura o que son resistentes a otras terapias o no las toleran.
- Prolia actúa bloqueando una proteína llamada RANK (receptor activador del factor nuclear kappa beta) y ayuda a impedir que las células óseas llamadas osteoclastos descompongan el hueso en el organismo.
- Prolia puede reducir los niveles de calcio en sangre.
- Prolia se administra como inyección subcutánea debajo de la piel por un profesional de atención médica una vez cada 6 meses.
- Entre los efectos secundarios frecuentes de Prolia se incluyen dolor de espalda, dolor muscular y dolor en los brazos o las piernas.
- En 2022, se estima que el fabricante vendió 2,2 millones de jeringas precargadas de Prolia a centros de atención médica estadounidenses.¹

Información adicional para los pacientes y cuidadores

- La FDA está añadiendo un *recuadro de advertencia*, nuestra advertencia más destacada, en la que se indica que el medicamento para la osteoporosis Prolia aumenta el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, incluidos los pacientes en diálisis, y que este riesgo aumenta aún más en presencia de enfermedad renal crónica-trastorno mineral y óseo (ERC-TMO). También estamos añadiendo esta información actualizada a la [Guía del Medicamento](#) (en inglés) para el paciente.
- Los pacientes deben hablar con su proveedor de atención médica sobre su función renal y el riesgo de hipocalcemia grave antes de empezar a usar Prolia.

- Los pacientes deben mantener una ingesta adecuada de [calcio](#) (en inglés) y vitamina D mientras reciban Prolia. Hable con su profesional de atención médica sobre las instrucciones específicas para la dosis y el tipo de suplementos de calcio y vitamina D que puede necesitar mientras usa Prolia.
- No deje de usar Prolia sin consultar a su médico, ya que el riesgo de sufrir fracturas óseas, incluso en la columna vertebral, aumenta después de suspender, omitir o retrasar el tratamiento con Prolia. Dado que su profesional de atención médica le administra Prolia en inyección cada 6 meses, los pacientes con ERC avanzada que estén recibiendo actualmente tratamiento con Prolia deben preguntar a su profesional de atención médica si es mejor continuar con este medicamento o suspenderlo. Si se recomienda suspender el tratamiento con Prolia, su profesional de atención médica puede aconsejarle otras medidas para llevar un control y minimizar el riesgo de fracturas de rebote.
- El riesgo de desarrollar hipocalcemia grave se ha reportado principalmente entre 2 y 10 semanas después de cada inyección de Prolia, pero puede ocurrir antes o después.
- Informe a su profesional de atención médica si presenta los siguientes síntomas de hipocalcemia:
 - Confusión
 - Convulsiones
 - Ritmo cardíaco irregular
 - Desmayos
 - Espasmos faciales
 - Espasmos musculares descontrolados
 - Debilidad, hormigueo o entumecimiento en algunas partes del cuerpo
- Lea la [Guía del Medicamento](#) (en inglés) para el paciente cada vez que reciba su inyección de Prolia porque puede haber información adicional nueva o importante sobre este medicamento. La Guía del Medicamento explica las cosas importantes que necesita saber sobre Prolia. Entre ellas se incluyen los efectos secundarios, para qué se utiliza el medicamento, cómo administrarlo y guardarlo correctamente, y qué hay que tener en cuenta cuando se administra el medicamento.
- Para ayudar a la FDA a llevar un control de los problemas de seguridad de los medicamentos, comuníquese los efectos secundarios de Prolia, u otros medicamentos, al programa MedWatch de la FDA utilizando la información del cuadro “Contactar a la FDA” que aparece al final de esta página.
- Puede inscribirse para recibir [alertas por correo electrónico](#) (en inglés) acerca de comunicados de seguridad de medicamentos basados en medicamentos o especialidades médicas de su interés.

Información adicional para los profesionales de atención médica

- La FDA está añadiendo un *recuadro de advertencia* en la que se indica que el medicamento para la osteoporosis Prolia aumenta el riesgo de hipocalcemia grave en pacientes con ERC avanzada, incluso en diálisis, y que este riesgo aumenta aún más en presencia de ERC-TMO.

- También estamos añadiendo esta información actualizada a la [Guía del Medicamento](#) (en inglés) para el paciente y a la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos de Prolia ([REMS](#)) (en inglés).
- Nuestro análisis reveló que la mayoría de los casos de hipocalcemia grave se producen entre 2 y 10 semanas después de la inyección de Prolia, y que el mayor riesgo de hipocalcemia se produce entre las semanas 2 y 5.
- Informe a los pacientes sobre el riesgo de hipocalcemia grave al prescribir Prolia.
- Explique a los pacientes los signos y síntomas de hipocalcemia grave y dígalos que busquen atención médica si experimentan síntomas como confusión, convulsiones, ritmo cardíaco irregular, espasmos faciales, espasmos musculares incontrolados o debilidad, hormigueo o entumecimiento en algunas partes del cuerpo.
- Entre las medidas para ayudar a reducir el riesgo de hipocalcemia grave se incluyen las siguientes:
 - Involucrar a un profesional de atención médica con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la ERC-TMO, como un nefrólogo, a la hora de determinar la idoneidad de iniciar y continuar el tratamiento con Prolia en pacientes con ERC avanzada.
 - Considerar si se espera que los beneficios de Prolia superen los riesgos en pacientes con ERC avanzada en función de la selección de pacientes y los factores de riesgo de hipocalcemia: evaluar la función renal, identificar indicios de ERC-TMO y comprobar los niveles de calcio en sangre.
 - Saber cómo manejar la ERC-TMO, corregir niveles de hipocalcemia y administrar suplementos de calcio y vitamina D activada antes y durante el tratamiento con Prolia pueden disminuir el riesgo de hipocalcemia grave y de cualquier complicación asociada.
 - Tras la administración de Prolia, es fundamental vigilar estrechamente los niveles séricos de calcio y tratar rápidamente la hipocalcemia grave para reducir el riesgo de complicaciones como convulsiones y arritmias.
- Anime a los pacientes a leer la [Guía del Medicamento](#) (en inglés) que reciban con sus inyecciones porque puede haber información adicional nueva o importante sobre Prolia.
- Para ayudar a la FDA a llevar un control de los problemas de seguridad de los medicamentos, comunique los efectos secundarios de Prolia, u otros medicamentos, al programa MedWatch de la FDA utilizando la información del cuadro “Contactar a la FDA” que aparece al final de esta página.
- Puede inscribirse para recibir [alertas por correo electrónico](#) (en inglés) acerca de comunicados de seguridad de medicamentos basados en medicamentos o especialidades médicas de su interés.

Resumen de los datos

La FDA realizó dos estudios para evaluar el riesgo de hipocalcemia grave con Prolia utilizando datos de los CMS, además de evaluar los casos notificados a la FDA a través de FAERS.*

El primer estudio evaluó la incidencia y el riesgo de hipocalcemia grave en mujeres dependientes de diálisis que eran pacientes de Medicare de EE. UU., tratadas por osteoporosis con Prolia o

bifosfonatos orales. La hipocalcemia grave se definió como calcio sérico total corregido con albúmina inferior a 7.5 mg/dL (1.87 mmol/L) o un diagnóstico de hipocalcemia hospitalaria primaria o en el servicio de urgencias (atención de urgencia). La población del estudio incluyó a 1,523 mujeres dependientes de diálisis tratadas con Prolia y 1,281 mujeres dependientes de diálisis tratadas con bifosfonatos orales. Se identificó una incidencia notablemente mayor de hipocalcemia grave en las pacientes dependientes de diálisis tratadas con Prolia en comparación con bifosfonatos orales, con una incidencia acumulada ponderada a las 12 semanas de hipocalcemia grave del 41.1 por ciento con denosumab frente al 2.0 por ciento con bifosfonatos orales. El mayor riesgo de hipocalcemia se produjo durante las semanas 2 a 5.

El segundo estudio evaluó el riesgo de hipocalcemia grave que requería tratamiento de urgencia entre las pacientes estadounidenses de Medicare que recibían Prolia, bifosfonatos intravenosos o bifosfonatos orales, con estratificación conforme al estadio de enfermedad renal crónica (ERC) y presencia de enfermedad renal crónica-trastorno mineral y óseo (ERC-TMO). Se definió hipocalcemia grave que requirió tratamiento urgente a un diagnóstico primario de alta de hipocalcemia tras un ingreso hospitalario o en un servicio de urgencias. La población del estudio incluyó a 495,269 mujeres tratadas con Prolia, 899,331 mujeres tratadas con bifosfonatos orales y 212,430 mujeres tratadas con bifosfonatos intravenosos. Se observó hipocalcemia grave que requirió tratamiento urgente en 242 mujeres tratadas con denosumab (218.9/100,000 personas-año), 57 mujeres tratadas con bifosfonatos intravenosos (52.1/100,000 personas-año) y 20 mujeres tratadas con bifosfonatos orales (19.4/100,000 personas-año), de cohortes ponderadas. El empeoramiento del estadio de ERC se asoció con aumentos progresivos de la tasa de hipocalcemia grave inducida por Prolia. La ERC-TMO fue un factor significativo en el impacto de la ERC avanzada sobre el riesgo de hipocalcemia grave inducida por Prolia. El aumento del riesgo de hipocalcemia grave con Prolia alcanzó su punto máximo en la semana 2 tras la administración y se mantuvo elevado en comparación con los bifosfonatos orales hasta la semana 10. En los 30 días siguientes al inicio de hipocalcemia grave con Prolia, 21 (8.7 por ciento) pacientes con este resultado desarrollaron convulsiones o arritmias cardíacas y 8 (3.3 por ciento) pacientes fallecieron.

La FDA también revisó los casos estadounidenses recibidos en la base de datos FAERS desde julio de 2010 hasta mayo de 2021, que involucraban a 77 pacientes que presentaron hipocalcemia sintomática grave después de recibir Prolia. Cuando se informó, la mediana de edad de los pacientes era de 68 años (rango: 21-93 años). De los 77 pacientes, aproximadamente un tercio (n=25) de los pacientes padecía de ERC, y algunos estaban en diálisis, con o sin otros factores de riesgo potenciales para el desarrollo de hipocalcemia; sin embargo, es posible que otros pacientes tuvieran ERC no diagnosticada o no notificada. Las manifestaciones de hipocalcemia sintomática grave en los pacientes con ERC incluían, entre otras, confusión; convulsiones; ritmo cardíaco irregular; espasmos faciales; espasmos musculares incontrolados; o debilidad, hormigueo o entumecimiento en partes del cuerpo. Algunos de los pacientes con ERC presentaron hipocalcemia recurrente a pesar del tratamiento con calcio y vitamina D por vía intravenosa y oral.

Referencias

1. IQVIA. Base de datos National Sales Perspective™. Datos extraídos en enero de 2024.
<https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/available-iqvia-data>.

Información relacionada

- [Hipocalcemia](#)
- [Osteoporosis](#)
- [El proceso de revisión de medicamentos de la FDA: Garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos](#)
- [Piénselo bien: Manejo de los beneficios y riesgos de los medicamentos](#)

La FDA reconoce la importancia de proveer información relacionada a la seguridad de medicamentos en otros idiomas además del inglés. Haremos nuestro mejor esfuerzo para proveer versiones de nuestras comunicaciones de seguridad de medicamentos en español que sean precisas y oportunas. Sin embargo, de haber alguna discrepancia entre la versión en inglés y la versión en español, la versión en inglés debe ser considerada la versión oficial. Si usted tiene cualesquier pregunta o desea hacer algún comentario, favor de ponerse en contacto con Division of Drug Information en druginfo@fda.hhs.gov.

Contáctenos

Para informar de un problema serio

1-800-332-1088

1-800-FDA-0178 Fax

[MedWatch Online](#)

Correo normal: Use el formulario pre franqueado [FDA Form 3500](#)

Enviar por correo a: MedWatch 5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20857