

Vol. 13
Núm. 1

Año
2006

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS

Protelos® y Osseor®: 2 g 28 sobres (49,93 €).

GRUPO TERAPÉUTICO

Otros fármacos que afectan a la estructura y mineralización ósea.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN

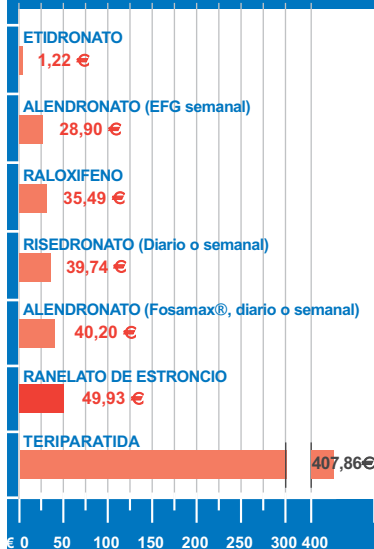
Receta médica. La suspensión reconstituída es estable 24 horas.

FECHA DE LA REVISIÓN:

Diciembre 2005

COSTE COMPARATIVO:

Coste por 28 días de tratamiento



Fuente de datos: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

Disponible en <http://www.portalfarma.com> [acceso 13/12/2005].

- ★ ★ Mejora relevante
- ★ Utilidad en situaciones concretas
- No aporta ventajas
- ? Información insuficiente

RANELATO DE ESTRONCIO

INTRODUCCIÓN

El ranelato de estroncio (RE) es un nuevo fármaco para la osteoporosis posmenopáusica. Se promociona como el primer fármaco con un doble mecanismo de acción, por estimular la formación del hueso y reducir su resorción.

INDICACIONES⁽¹⁾

Tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica a fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

POSOLOGÍA⁽¹⁾

La dosis diaria recomendada es de 2 g una vez al día por vía oral. La absorción del RE disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos, por lo que se debe administrar fuera de las comidas, preferentemente antes de acostarse, al menos dos horas después de cenar. Los sobres se toman en suspensión en un vaso de agua.

No es necesario ajustar la posología en función de la edad, ni en las pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal leve-moderada (aclaramiento de creatinina de 30-70 ml/min). Las pacientes deben tomar suplementos de vitamina D y calcio si la ingestión alimentaria resulta insuficiente.

MECANISMO DE ACCIÓN⁽¹⁻³⁾

Se desconoce con exactitud el mecanismo de acción del RE. En condiciones *in vitro* parece que actúa inhibiendo la resorción ósea y contribuyendo a la formación del hueso.

A corto plazo, los cristales de hidroxiapatita de los huesos adsorben los átomos de estroncio. A largo plazo, este estroncio se intercambia por el calcio de los huesos pudiendo fijarse durante años, aunque se desconoce con exactitud el tiempo de permanencia en los huesos.

FARMACOCINÉTICA^(1,4)

La absorción del estroncio es lenta y su biodisponibilidad oral baja (25%).

El estroncio, como catión divalente, no se metaboliza. Aproximadamente la mitad de la dosis se excreta por el riñón y el resto por el tracto gastrointestinal.

El ácido ranélico mejora la farmacocinética y la aceptabilidad del estroncio. No se acumula ni se metaboliza y se elimina por el riñón y por el tracto gastrointestinal.

EFICACIA CLÍNICA

El RE aumenta la densidad mineral ósea (DMO)^(5,6). Aunque diversos estudios prospectivos han mostrado que la **DMO baja** es sólo uno de los múltiples factores predictores de fracturas⁽⁷⁻⁹⁾, **no se debe considerar como único factor a tener cuenta para instaurar tratamiento farmacológico** en mujeres posmenopáusicas. Por lo tanto, sólo se han considerado los ensayos del estroncio que evalúan la reducción de fracturas osteoporóticas.

Se han publicado dos estudios que evalúan la disminución de fracturas en mujeres posmenopáusicas frente a placebo (ver tabla). Por el momento no hay estudios que comparen la eficacia del RE con otros fármacos para el tratamiento de la osteoporosis.

En el estudio **SOTI**⁽¹⁰⁾ el RE demostró ser eficaz en la reducción de **fracturas vertebrales sintomáticas o no**, con un NNT de 8 a los 3 años (IC95% 6-14). El NNT para reducir una fractura vertebral sintomática fue de 16. Las pacientes que constituyeron el ensayo fueron

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA: No aporta ventajas



- La administración de 2 g de ranelato de estroncio diario reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo con fracturas osteoporóticas previas.
- Parece que disminuye el riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres de edad avanzada (al menos 70 años) con alto riesgo, pero no está demostrada su eficacia para reducir fracturas de cadera.
- No existen estudios que comparen la eficacia del ranelato de estroncio con otros fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis.
- En cuanto a su seguridad, no se dispone de información a largo plazo y se necesitan más estudios que evalúen los episodios de tromboembolismo venoso y los trastornos neurológicos.
- Por la insuficiente información sobre su efectividad y seguridad, y la escasa experiencia clínica, sólo se debería considerar su utilización como segunda elección en mujeres de edad avanzada de alto riesgo, cuando la administración de bifosfonatos esté contraindicada.

mujeres de muy alto riesgo (ver tabla). Como variable secundaria, evaluaron la reducción de fracturas no vertebrales y no hubo diferencias significativas.

En el estudio TROPOS⁽¹¹⁾ el RE demostró eficacia en la reducción de fracturas no vertebrales, con un NNT de 59 a los 3 años en mujeres con alto riesgo (ver tabla). No obstante, hay que ser cautos con estos resultados, debido a que el límite superior del intervalo de confianza estuvo muy próximo a la no significación estadística.

A pesar de tener la indicación aprobada, la evidencia en la reducción de fracturas de cadera es muy discutida. Los datos que reflejan esta supuesta eficacia corresponden a un subgrupo muy concreto de mujeres ancianas (de 74 años o edades superiores) con T score de -3 o inferior en cuello femoral. Los propios autores reconocen que estos resultados se deben considerar como un post-hoc, ya que el estudio no estaba diseñado para evaluar a este subgrupo. Además estos datos se encuentran en el límite de la significación estadística. De manera análoga, analizaron la reducción de fracturas de cadera en todas las participantes del ensayo y no encontraron diferencias significativas.

SEGURIDAD

REACCIONES ADVERSAS^(1,4,10,11)

La incidencia global de efectos adversos es similar al placebo y éstos son de carácter leve y pasajero. Los más frecuentes (1-10%) son: náuseas, diarrea, cefalea, dermatitis y eccema.

Además, se han detectado otros dos efectos adversos relevantes:

- El RE aumenta 1,5 veces (IC95%: 1,1-2,1) el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) a 3 años, así como 1,7 veces (IC95%: 1,0-3,1) el riesgo de embolia pulmonar. Aún no se ha encontrado explicación a este fenómeno.

- También se registraron trastornos del sistema nervioso (especialmente deterioro mental, trastorno de la conciencia, pérdida de la memoria y convulsiones) con mayor frecuencia que el placebo.

Produce un incremento de creatinina, que se normaliza sin necesidad de suspender el tratamiento.

Aún se desconocen las consecuencias a largo plazo de la acumulación de estroncio en los huesos.

PRECAUCIONES⁽¹⁾

Se desaconseja su uso si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con un riesgo elevado de TEV.

Contiene aspartamo entre sus excipientes, que constituye una fuente de fenilalanina que puede resultar nocivo para las personas con fenilcetonuria.

INTERACCIONES⁽¹⁾

Con medicamentos:

- Es preferible tomar los medicamentos que contienen calcio y los hidróxidos de magnesio y aluminio como mínimo dos horas después del RE, ya que pueden reducir su absorción.
- Se desaconseja la ingesta simultánea del RE con tetraciclinas y quinolonas. En caso necesario, se podría suspender la administración de RE mientras se toman estos medicamentos.

Con pruebas diagnósticas:

- El estroncio sobreestima en un 50% el resultado de la DMO medida por DXA, lo que debe tenerse en cuenta al interpretar las variaciones de la DMO durante el tratamiento.
- Interfiere con los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio, debiendo utilizarse otros métodos.

Ensayo	Método	Participantes	Resultados	Observaciones
SOTI ⁽¹⁰⁾	ECA, 3 años 2 g de RE/día (87% 2g una vez al día, 12% 1g dos veces al día) vs placebo. Suplementos de calcio (hasta 1g/d) y vitamina D (400-800 UI/d)	N= 1649 Criterios de inclusión: edad > 50 años (media 69 años), mujeres posmenopáusicas (al menos 5 años) con al menos una fractura osteoporótica y DMO≤0,840 g/cm ² en columna lumbar (equivalente a T score ≤ -2,4) (T score medio = -3,6)	V. Principal: Fracturas vertebrales: RAR=11,9% RR=0,59 (IC95% 0,48-0,73), NNT=8 (IC95% 6-14) V. secundaria: Fracturas no vertebrales RR=0,90 (IC95% 0,69-1,17), NS Otras variables: Fracturas vertebrales sintomáticas RR=0,62 (IC95% 0,47-0,83)	Pérdidas: 12,62% Tolerancia similar a placebo
TROPOS ⁽¹¹⁾	ECA, 5 años (análisis principal a los 3 años) 2 g de RE/día (90% 2g una vez al día, 10% 1g dos veces al día) vs placebo. Suplementos de calcio (hasta 1g/d) y vitamina D (400-800 UI/d)	N= 5091 Criterios de inclusión: mujeres blancas, T-score < - 2,5 en cuello femoral, edad ≥ 74 años, o entre 70 y 74 pero con un factor de riesgo adicional (fractura osteoporótica tras la menopausia, vivir en una residencia de ancianos, caídas frecuentes (>4/año), madre con historial de fractura de cadera, vertebral o de muñeca)	V. principal: Fracturas no vertebrales*: RAR=1,7% RR=0,84 (IC95% 0,70-0,99), NNT=59 (IC95% 27-1724)** Otras variables: Fracturas vertebrales RAR=6,3% RR=0,61 (IC95% 0,51-0,73), NNT=16 Fracturas de cadera RR=0,85 (IC95% 0,61-1,19), NS	Pérdidas: 32,68% Tolerancia similar a placebo

ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; NNT: nº necesario a tratar; NS: diferencias no significativas; RE: ranelato de estroncio. *Consideraron como fractura no vertebral todo tipo de fractura no localizada en columna, a excepción de coxis, cráneo, mandíbula, cara, falanges y tobillo. **Cálculos propios del IC del NNT.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Protelos® 29/10/2004. Lab. Servier.
- Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate. *Osteoporos Int* 2003;14 (Suppl 3): S9-S12.
- Blake Glen M, Fogelman Igman. Strontium ranelate for the treatment of osteoporosis. *BMJ* 2005;330:1400-1401.
- Discusión científica. CHMP/1216/2004. EMEA/2004. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm> (acceso: 14/11/05).
- Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13(12):925-31.
- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2060-6.
- Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
- Marshall D, Johnell O, Bedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-59.
- Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Prevención y tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica: prevención de fracturas. *Notas Farmacoterapéuticas* 2005;12(5):9-16.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adams S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis. (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816-22.

Abad A, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Barreda C, Gangoso A, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Rodríguez C, Saiz LC, Sevillano ML, Siguín R.

EDITA:

Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 7. C/ Espronceda 24, - 4ª Planta, 28003 Madrid.
Tfno.: 91 335 25 75 - Fax: 91 399 15 37. Correo electrónico: farmac.gapm07@salud.madrid.org
ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999