

04/2005

Ranelato de estroncio

(Protelos[®], Osseor[®])

Otro fármaco para la osteoporosis

Clasificación del potencial terapéutico: Tipo C
Nula o muy pequeña mejora terapéutica

Indicaciones terapéuticas¹

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

Mecanismo de acción y farmacocinética^{1,2,3}

A corto plazo, los átomos de estroncio se adsorben en la superficie de los cristales de hidroxiapatita y, a largo plazo, se intercambia con el calcio óseo y puede permanecer en el hueso durante años. Según datos en cultivos de tejido óseo, el ranelato de estroncio aumenta la formación de hueso, la replicación de los precursores de osteoblastos y la síntesis de colágeno. Por otro lado, reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de resorción.

La biodisponibilidad absoluta es del 25% aproximadamente y la concentración plasmática máxima se alcanza a las 3-5 horas de la toma. Los alimentos pueden reducir la biodisponibilidad en un 60-70% en comparación con su administración 3 horas después de las comidas.

La unión a proteínas plasmáticas es baja (25%) y muestra una alta afinidad por el tejido óseo. Al tratarse de un catión divalente, no se metaboliza y no inhibe las enzimas del citocromo P₄₅₀. Su eliminación no depende del tiempo ni de la dosis. La semivida eficaz es de unas 60 horas.

Posología y forma de administración¹

La dosis diaria recomendada es de 2 g/día por vía oral. La absorción de ranelato de estroncio disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos, por lo que debe administrarse fuera de las comidas. Debido a su lenta velocidad de absorción, se recomienda tomarlo al acostarse, dos horas después de cenar como mínimo.

Las pacientes en tratamiento con el fármaco deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si la ingestión alimenta-

ria es insuficiente. No es necesario ajustar la posología en mujeres ancianas o en caso de insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos en insuficiencia hepática. No se recomienda su uso en insuficiencia renal grave.

Eficacia clínica

Hay dos ensayos clínicos en fase III publicados en los que se evalúa la eficacia y seguridad del ranelato de estroncio frente a placebo, que todavía siguen en marcha. De forma previa, en lo que se ha llamado el ensayo FIRST⁴, se reclutaron mujeres con osteoporosis y otros factores de riesgo (fracturas vertebrales previas en la mayoría) con el objeto de normalizar sus niveles de calcio y vitamina D y asegurar un número suficiente de participantes bien motivadas. Posteriormente se les incluyó en uno de los dos ensayos.

En uno de ellos, la variable principal fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (tanto sintomáticas como no sintomáticas)⁵. Las mujeres incluidas (1.442) presentaban un riesgo muy elevado de nuevas fracturas ya que tenían una edad media de casi 70 años, 2,2 fracturas vertebrales previas por paciente, un 33% contaban además con fracturas no vertebrales, y una DMO lumbar < -3,6 (*T-score*). Tras un seguimiento de unos 3 años, se observó una reducción del riesgo relativo de nueva fractura vertebral en el grupo tratado con ranelato de estroncio del 41% [RR = 0,59 (0,48-0,73); p<0,001] y un NNT = 9 (IC 95% = 6-14) mujeres tras 3 años de tratamiento. Si se analiza la incidencia de nuevas fracturas sintomáticas exclusivamente, la disminución del riesgo a los 3 años fue del 38% [RR = 0,62 (0,47-0,83); p<0,001] y un NNT = 16 (11-34) mujeres tras 3 años en tratamiento.

El otro ensayo clínico valoró la incidencia de fracturas no vertebrales⁶. Se observó una reducción del riesgo del 16%, en el límite de significación estadística [RR = 84 (0,70-0,99), p = 0,04], con un NNT = 49 (27-1.551) tras 3 años en tratamiento. Dentro del concepto de fracturas "no vertebrales"

se incluyeron las de cadera, húmero, clavícula, costillas, esternón, pelvis, sacro y muñeca. El ranelato de estroncio no mostró ser eficaz en la prevención de fracturas de cadera. Los autores hicieron un análisis *post hoc*, seleccionando a un subgrupo de riesgo muy elevado (mujeres de 80 años de media, con fractura previa en el 60% de los casos y DMO (fémur) = -3,55 (*T-score*) en el que evaluaron los resultados en fracturas de cadera. En este caso se observó una reducción del riesgo del 36%, en el límite de la significación estadística [RR = 0,64 (0,41-1,00), p = 0,046].

De momento no se han publicado ensayos comparativos frente a otros fármacos indicados en el tratamiento de la osteoporosis como bifosfonatos o raloxifeno. Sorprende que la Agencia Europea del Medicamento haya concedido la indicación de prevención de fracturas de cadera al ranelato de estroncio cuando el fármaco no ha demostrado eficacia en esta situación. El argumento esgrimido por los responsables de este Organismo es que anteriormente se procedió de forma similar para otorgar esa indicación a los bifosfonatos⁷, dejando entrever que prevaleció el criterio de no hacer un agravio comparativo sobre el rigor científico.

Reacciones adversas^{1,7}

El tratamiento con ranelato de estroncio se asocia con un incremento del riesgo de trombosis venosa y de embolia pulmonar del 50%, aproximadamente. Este riesgo se observa desde el primer año de utilización y parece que se mantiene posteriormente. De momento no hay una explicación a este fenómeno ni se ha identificado ningún subgrupo poblacional que presente mayor predisposición a desarrollar tromboembolismo en presencia del fármaco.

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia entre 1%-10%) son: cefalea, trastornos de conciencia, pérdida de memoria o amnesia, náuseas, diarrea, heces blandas, dermatitis y eccema. Se han descrito episodios de crisis convulsivas con menor frecuencia (0,1%-1%). El ranelato de estroncio puede producir elevaciones de la creatinina.

Por último, hay cierta preocupación por las consecuencias de la administración continuada de estroncio en el organismo, por lo que está previsto realizar biopsias óseas en los ensayos clínicos a largo plazo para obtener alguna información al respecto.

Contraindicaciones y precauciones¹

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad al ranelato de estroncio o a alguno de los excipientes.

Interacciones¹

El estroncio interfiere con los métodos colorimétricos para la determinación de las concentraciones sanguíneas y urinarias de calcio, por lo que se requieren otros métodos de medición de calcio en estos pacientes.

La administración conjunta con hidróxidos de aluminio y magnesio reduce la absorción de ranelato de estroncio, si bien esta interacción se evita al separar la administración de ambos fármacos al menos 2 horas. También puede formar complejos con la tetraciclina y quinolonas, lo que podría reducir su absorción.

Conclusiones

El ranelato de estroncio, cuando se emplea en mujeres con fracturas vertebrales previas, ha demostrado una eficacia discreta en la prevención de nuevas fracturas vertebrales. No ha podido demostrar ser superior al placebo en fracturas de cadera. Parece que es bien tolerado en general. Los principales riesgos en cuanto a su seguridad son el aumento de la incidencia de enfermedad tromboembólica y el desconocimiento de los efectos del estroncio en el organismo a largo plazo. Este nuevo medicamento no aporta ventajas significativas respecto a los ya disponibles para la misma indicación.

Bibliografía

1. Ficha Técnica de Protelos®. Laboratorios Servier.
2. Ammann P. Strontium ranelate: a novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int* 2005;16 (Suppl 1): S11-S15.
3. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005;16 (Suppl 1):S7-S10.
4. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14 (Suppl 3):S66-S76.
5. 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(5):459-68.
6. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami 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.
7. Agencia Europea del Medicamento. Protelos. Scientific Discussion. Disponible en URL: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm> (consultado el 14/07/2005).

Especialidades comercializadas con ranelato de estroncio

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Protelos®	2 g 28 sobres	49,93
Osseor®	2 g 28 sobres	49,93

PRINCIPIO ACTIVO	DDD	COSTE T° DÍA DDD
Alendronato		
Fosamax 10 mg 28 comp	10 mg	1,37
Fosamax semanal 70 mg 4 comp	10 mg	1,50
Risedronato		
Actonel 5 mg 28 comp	5 mg	1,42
Actonel semanal 35 mg 4 comp	5 mg	1,42
Acrel semanal 35 mg 4 comp	5 mg	1,48
Raloxifeno		
Evista 60 mg 28 comp	60 mg	1,27
Optruma 60 mg 28 comp	60 mg	1,27
Ranelato de estroncio		
Protelos 2 g 28 sobres	2 g	1,78
Osseor 2 g 28 sobres	2 g	1,78

(DDD) Dosis Diaria Definida