

**Díaz Curiel M**

Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Fundación Jiménez Díaz - Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas - Universidad Autónoma - Madrid

## Otros estudios con ranelato de estroncio: Análisis de eficacia

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid  
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

### Introducción

Una vez descritos la eficacia del ranelato de estroncio (RS) en la reducción de fracturas en otro capítulo de esta monografía, vamos a analizar otros aspectos importantes de los estudios que apoyan la valoración de su eficacia. Estos aspectos son:

1. Calidad de vida a corto y largo plazo en el tratamiento con RS.
2. Eficacia del RS en pacientes mayores de 80 años.
3. Relación del estado basal del recambio óseo con la eficacia antifractoraria.
4. Factores de riesgo basales y eficacia antifractoraria del RS.

### Calidad de vida a corto y largo plazo en el tratamiento con RS

La osteoporosis se caracteriza por el descenso de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que explica la debilidad del hueso y el riesgo consiguiente de fracturas.

En los estudios epidemiológicos se ha comprobado que la osteoporosis postmenopáusica es una enfermedad extendida y muy prevalente<sup>1</sup>. La morbilidad de la osteoporosis se debe sobre todo a las fracturas de la cadera, vértebras y extremidad distal del radio. Las fracturas de la cadera producen dolor agudo y pérdida de la función y casi siempre motivan el ingreso hospitalario. La recuperación es escasa y la rehabilitación suele resultar incompleta. Muchos pacientes acaban permaneciendo en un centro para enfermos crónicos. Las fracturas vertebrales pueden producir dolor agudo

y pérdida de la función pero también se asocian a síntomas graves. Las fracturas vertebrales recidivan a menudo y la discapacidad consiguiente aumenta con su número. Las fracturas de la extremidad distal del radio también producen dolor agudo y pérdida de la función pero la recuperación funcional suele ser satisfactoria.

Además del dolor y la alteración funcional, las fracturas pueden disminuir la movilidad y las relaciones sociales y ocasionar problemas emocionales. Todas estas características conforman la calidad de vida.

La calidad de vida cubre todos los aspectos de la vida, incluida la salud, el medio ambiente, las cuestiones económicas y los derechos humanos. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un subgrupo de la calidad de vida que afecta al bienestar físico, emocional y social.

Los ensayos clínicos sobre osteoporosis, realizados hasta la fecha, se han basado en variables medidas con técnicas de imagen. Sin embargo, estas mediciones no reflejan adecuadamente el grado en que se ven afectadas las actividades cotidianas del paciente y no resultan apropiadas para evaluar la discapacidad y los síntomas de éste<sup>2,5</sup>. La calidad de vida durante los últimos años se ha destacado como variable importante en los ensayos clínicos. Para evaluar la repercusión de la fractura por osteoporosis en la calidad de vida y los efectos de los distintos tratamientos de la osteoporosis se han utilizado cuestionarios específicos de calidad de vida CVRS como criterio principal para evaluar los estudios clínicos sobre la osteoporosis<sup>6</sup>.

Los cuestionarios sobre calidad de vida se han clasificado como genéricos, específicos de una enfermedad o específicos de un estudio. Los cuestionarios genéricos contienen preguntas generales sobre el estado de salud y se pueden emplear en distintas enfermedades. Algunos cuestionarios genéricos sobre CVRS, como SIP (*Sickness Impact Profile*); perfil de la repercusión de la enfermedad), SF 36 o NHP (*Nottingham Health Profile*), se han utilizado con más frecuencia para conocer el efecto de la osteoporosis sobre la CVRS<sup>7</sup>. Estos cuestionarios se pueden aplicar a cualquier población y enfermedad, lo que permite comparar a los sujetos que padecen distintas enfermedades. Sin embargo, muestran graves limitaciones porque no exploran, con detalle, los aspectos específicos de la osteoporosis. Por ejemplo, en algunos estudios se ha comprobado que determinados aspectos, como el temor a la caída con la consiguiente fractura, la capacidad de vestirse solo sin ayuda, la imposibilidad de acometer correctamente las labores domésticas, y la desesperación ante un futuro incierto hacen sufrir a estos pacientes<sup>8</sup>.

Estas cuestiones no están incluidas en los cuestionarios genéricos y su omisión podría llevar a una evaluación incompleta o sesgada de la CVRS de los pacientes con osteoporosis.

Existen también cuestionarios específicos para la osteoporosis, como OPTQoL (*Osteoporosis Targeted Quality of Life*)<sup>9</sup>, OPAQ (*Osteoporosis Assessment Questionnaire*)<sup>10</sup>, QUALEFFO (*Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis*)<sup>11</sup>, OQLQ (*Osteoporosis Quality of Life Questionnaire*)<sup>12</sup> y OFDQ (*Osteoporosis Functional Disability Questionnaire*)<sup>13</sup>. *The Quality of Life Questionnaire in Osteoporosis* (QUALIOST)<sup>14</sup> se desarrolló como un medidor de calidad de vida específico de osteoporosis usado en conjunción con uno de los más ampliamente usado como instrumento genérico, el SF-36. El QUALIOST es un cuestionario validado de 23 preguntas que se expresa como una valoración global y dos subvaloraciones (física y emocional).

### QUALIOST® y el ranelato de estroncio (RS)

El RS es un nuevo preparado antiosteoporótico examinado en dos amplios programas de fase 3, denominados estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)<sup>15</sup>, y estudio TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*)<sup>16</sup>. En el estudio SOTI, ensayo clínico de carácter internacional, doble ciego y controlado con placebo, se examinó a 1.649 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis; el RS redujo los riesgos de fractura vertebral. Esta eficacia frente a las fracturas se traduce en beneficios clínicos, por ejemplo en un descenso del 20% en la tasa de disminución de la talla y en un incremento del 29% del número de pacientes sin dolor de espalda.

La calidad de vida constituyó una variable secundaria, evaluada a través de dos cuestionarios: SF-36 y de QUALIOST® en condiciones basales y cada seis meses; el análisis principal se realizó tras un seguimiento de 3 años<sup>17-19</sup>. La evolución

de la puntuación general reveló una mejora de la CVRS en el grupo tratado con el RS y un deterioro en el del placebo ( $p=0,03$ ). Esta mejora de la calidad de vida del grupo del RS se confirmó por la evolución de las puntuaciones emocionales y físicas de este grupo, en comparación con el grupo del placebo ( $p=0,04$  y  $p=0,05$ , respectivamente), indicando efectos beneficiosos en la función emocional y física. La mayoría de los pacientes con RS (+ 31%) estaban sin dolor lumbar a los 3 años del estudio comparado con placebo ( $p=0,005$ ). Las tasas de cumplimiento terapéutico sobrepasaron el 80% en los estudios de fase III, lo que refleja el perfil de tolerabilidad y seguridad y la facilidad para la administración de este medicamento<sup>20</sup>.

Existen datos del estudio SOTI a más largo plazo (4 años) donde se han seguido 1.250 pacientes (87% de la población con intención de tratar)<sup>21</sup>. Se analizaron tanto el cuestionario SF-36 como el QUALIOST. En relación al cuestionario SF-36, se encontró diferencias significativas entre los valores basales y tras tratamiento tanto en las dimensiones individuales del SF-36 ( $p=0,043$ ) como en la dimensión de la percepción general de salud ( $p=0,012$ ). La puntuación global del QUALIOST era más baja (indicando mejor calidad de vida) en el grupo tratado con RS que en el grupo placebo, y las diferencias entre los valores basales y finales fueron de -0,06 en el grupo de RS y de 1,92 en el grupo placebo ( $p=0,020$ ). Cuando las dimensiones emocionales y físicas del QUALIOST se consideraron separadamente, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los cambios basales y post-tratamiento en el grupo tratado con RS con respecto al placebo, tanto en la variable emocional ( $p=0,012$ ) como en la física ( $p=0,034$ ).

La proporción de pacientes libres de dolor lumbar tras cuatro años de tratamiento fue 28% mayor en el grupo RS que en el de placebo ( $p=0,005$ ). De hecho 14,6% de los pacientes que recibieron RS *vs.* 11,2% de los que recibieron placebo estaban sin dolor lumbar a los 4 años (RR= 1,28; 95% CI (1,08-1,52).

### Eficacia del ranelato de estroncio en personas mayores

Alrededor del 25-30% de la población que sufre fracturas por fragilidad en la comunidad ocurren en mujeres mayores de 80 años, debido a que esta población tiene un alto riesgo de todo tipo de fractura, particularmente fracturas no vertebrales. A pesar de ello, existe poca evidencia de que las terapias existentes para la osteoporosis reduzcan el riesgo tanto de fracturas vertebrales y no vertebrales en este grupo de edad.

Se ha realizado un estudio basado en un análisis preplaneado de los resultados de dos estudios internacionales, fase III, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego el estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)<sup>15</sup> y el estudio TROPOS (*Treatment Of Peripheral Osteoporosis*)<sup>16</sup> que incluían 1.488 mujeres entre 80 y 100 años

seguidos durante tres años<sup>22</sup>. Se realizó una radiografía anual de la columna dorsal y lumbar en 895 pacientes. Sólo se incluyeron las fracturas no vertebrales confirmadas radiológicamente.

Los resultados de este estudio mostraron que basalmente no había diferencias en los grupos placebo y los que recibieron tratamiento. En el análisis de intención para tratar, el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y clínicamente sintomáticas (vertebrales y no vertebrales) se redujo al año un 59% ( $p=0,002$ ), 41% ( $p=0,027$ ), y 37% ( $p=0,012$ ), respectivamente. Al final del tercer año, el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y fracturas clínicas se redujo un 32% ( $p=0,013$ ), 31% ( $p=0,011$ ) y 22% ( $p=0,040$ ), respectivamente. La medicación fue bien tolerada y el perfil de seguridad fue similar que al de los pacientes jóvenes. Todo ello indica que incluso en las pacientes muy mayores nunca es demasiado tarde para reducir el riesgo de fractura.

### Relación del estado basal del recambio óseo con la eficacia antifracturaria

La intensidad del recambio óseo es variable entre las mujeres con riesgo de fracturas osteoporóticas. El ranelato de estroncio es un tratamiento antiosteoporótico que aumenta la formación ósea y reduce la reabsorción ósea. Se ha formulado la hipótesis de que la ya demostrada eficacia antifracturaria del RS podría ser independiente de los niveles basales del recambio óseo.

Para comprobar esta hipótesis, se han analizado los datos mezclados de los dos estudios aleatorizados, doble-ciego, SOTI y TROPOS, realizados con RS en mujeres con osteoporosis. Las pacientes fueron estratificadas en terciles de acuerdo con los valores basales de dos marcadores bioquímicos del remodelado óseo: la fosfatasa alcalina ósea (b-ALP, como marcador de formación ósea,  $n=4.995$ ), y el Telopéptido C-Terminal en sangre (sCTX, como marcador de resorción ósea,  $n=4.891$ ). Se valoró, a los tres años del tratamiento con RS 2 g/diarios o placebo, el riesgo de fractura vertebral y la Densidad Mineral Ósea (DMO) a nivel lumbar<sup>23</sup>.

En el grupo placebo, el riesgo relativo de fractura vertebral aumentó relacionado con el nivel del tercil de los marcadores, siendo de 32% y 24% para las pacientes en el tercil superior para b-ALP y CTX respectivamente, comparados con las pacientes situadas en el tercil más inferior. En el grupo de RS, la incidencia de fractura vertebral no era significativamente diferente entre los diferentes terciles. La reducción significativa de las fracturas vertebrales se observó en los tres terciles de ambos marcadores, con una reducción del riesgo relativo de fractura del 31% al 47% en relación al grupo placebo. La reducción del riesgo no difería entre los diferentes terciles ( $p=0,513$  para b-ALP,  $p=0,290$  para sCTX).

Podemos concluir que la eficacia para reducir la fractura vertebral del RS es independiente de los valores basales de los marcadores del recambio óseo, apoyando la idea de que el RS ofrece bene-

ficios clínicos a las mujeres osteoporóticas, independiente de su estado metabólico.

### Factores de riesgo basales y eficacia antifracturaria del RS

Existen en la actualidad diversos tratamientos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la OP. Es posible que la respuesta terapéutica de estos tratamientos dependa de la DMO inicial o de la edad de los pacientes o que sea independiente de estos factores. El RS ha demostrado en dos estudios multinacionales extensos en mujeres postmenopáusicas (SOTI y TROPOS) su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Un análisis posterior<sup>24</sup>, ha agrupado los datos de esos dos estudios (SOTI y TROPOS) (5.082 pacientes, 2.536 con RS y 2.546 recibiendo placebo), con una edad media de 74 años y seguidos durante 3 años y en el que se ha analizado la influencia de los diferentes factores de riesgo basales (edad, DMO basal, fracturas prevalentes, historia familiar de OP, índice de masa corporal (IMC), y hábito tabáquico) en la eficacia del tratamiento. Se utilizó el principio por intención de tratar así como un modelo de Cox en las comparaciones y el cálculo de riesgos relativos.

Conocemos que el RS disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales (riesgo relativo (RR)= 0,60 (0,53-0,69)). La disminución del riesgo de fractura vertebral fue del 37% ( $p=0,003$ ) en las mujeres menores de 70 años, del 42% ( $p<0,001$ ) en las de 70-80 años y del 32% ( $p=0,013$ ) en las de 80 años como mínimo, sin diferencia en los tres grupos. El RR de fracturas vertebrales fue de 0,28 (0,07-0,99) en las mujeres con osteopenia y de 0,61 (0,53-0,70) en caso de osteoporosis y la DMO basal no fue un determinante de la eficacia. La incidencia de fracturas vertebrales aumentó en el grupo placebo en relación al número de fracturas previas, pero esto no fue un determinante en la eficacia de RS. En 2.605 pacientes, el riesgo de presentar una primera fractura vertebral se redujo en un 48% ( $p<0,001$ ). El riesgo de padecer una segunda fractura vertebral descendió en un 45% ( $p<0,001$ ; 1.100 pacientes). Asimismo, el riesgo de presentar más de dos fracturas vertebrales se redujo en un 33% ( $p<0,001$ ; 1.365 pacientes). Los antecedentes familiares de OP, el IMC basal y el tabaquismo no fueron determinantes de la eficacia del RS, por lo que podemos concluir que la eficacia de RS en reducir las fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas es independiente de los factores de riesgo para la OP basales.

### Conclusiones

Los pacientes tratados con RS disminuyen el número de fracturas vertebrales y no vertebrales y este efecto es independiente de la edad, manteniéndose en las personas mayores de 80 años, independiente de la DMO previa al tratamiento e independiente de los factores de riesgo basales. Además se ha demostrado que, en las pacientes tratadas, el RS mejora la calidad de vida de una forma objetiva.

### Bibliografía

1. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis evaluada por densitometría en la población femenina española. *Clin (Barc)* 2001;116:86-88.
2. Badía X, Díez Pérez A, Álvarez Sanz C, Díaz López B, Díaz Curiel M, Guillen F, et al. and the GRECO Study Group. Measuring quality of life in women with vertebral fractures due to osteoporosis: A comparison of the OQLQ and QUALEFFO. *Quality of Life Research* 2001;10:307-31.
3. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Epstein RS, Juniper EF. Development and Validation of the Mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (OQLQ) in Osteoporosis Women with Back Pain due to Vertebral Fractures. *Osteoporosis Quality of Life Study Group. Osteoporos Int* 1999;10:207-13.
4. Silverman SL, Cranney A. Quality of life measurement in osteoporosis. *J Rheumatol* 1997;24:1222-9.
5. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:78-85.
6. Lipps P, Van Choir NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:447-55.
7. Tosteson AN, Hammond CS. Quality-of-Life Assessment in Osteoporosis. *Health Status and Preference-Based Measures. Pharmacoeconomics* 2002;20:289-303.
8. Roberto KA. Women and osteoporosis: the role of the family and service community. *Gerontologist* 1988;28:224-8.
9. Lydick E, Zimmerman SI, Yawn B, Love B, Kleerekoper M, Ross P, et al. Development and validation of a discriminative quality of life questionnaire for osteoporosis (the OPTQoL). *J Bone Min Res* 1997;12:456-63.
10. Randell AG, Bhalerao N, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA, Sivelman SL. Quality of life in osteoporosis: reliability, consistency, and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1998;25:1171-9.
11. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:150-160.
12. Osteoporosis Quality of Life Study Group: Measuring quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:478-87.
13. Helmes E, Hodsman A, Lazowski D, Bhardwaaj A, Crilly R, Nichol P, et al. A questionnaire to evaluate disability in osteoporotic patients with vertebral compression fractures. *Gerontol Med Sci* 1995; 50<sup>a</sup>: M91-M98.
14. Marquis P, Ciaaldella P, de la Loge C. Development and validation of a specific quality of life module in postmenopausal women with osteoporosis: the QUALIOST. *Qual Life Res* 2001;10:555-66.
15. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
16. 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;90:2816-22.
17. Marquis P, Roux C, De la Loge C, Díaz Curiel M, Cormier C, Isaia G, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:503-10.
18. Díaz Curiel M. Patients Clinical Benefits: Quality of Life and Tolerability profile. *Osteoporos Int* 2003;14 (Supl.7): 106.
19. Díaz Curiel M, Moro Álvarez MJ, Espinoza Pineda J. QUALIOST: a new questionnaire to assess quality of life in patients with vertebral osteoporosis. *Medicographia* 2007;29:143-7.
20. Boonen S. Addressing and meeting the needs of osteoporotic patients with strontium ranelate: a review: Current Opinion in Rheumatology 2006;18 (Supl 1): S21-S7.
21. Meunier P, Roux C, Ortolani S, Díaz Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effect of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663-73.
22. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-20.
23. Collette J, Bruyère O, Kaufman JM, Lorenc R, Felsenberg D, Spector TD, et al. Vertebral antifracture efficacy of strontium ranelate according to pretreatment bone turnover. *Osteoporos Int* 2010;21:233-41.
24. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006;21:536-42.