

Del Pino Montes J, Gómez Castro S, Carpio Pérez A, Montilla Morales CA

Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca

Seguridad y resultados sobre ranelato de estroncio

Correspondencia: Javier del Pino Montes - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca - Paseo San Vicente, 58-182 - 37007 Salamanca
Correo electrónico: jpino@usal.es

Introducción

El ranelato de estroncio es un agente terapéutico introducido en los últimos años para el tratamiento de la osteoporosis con una acción dual en el metabolismo óseo. Las condiciones que debe cumplir todo fármaco para su uso en el tratamiento de la osteoporosis incluyen la seguridad y la eficacia en la prevención de fracturas. Las evidencias relativas al ranelato de estroncio provienen principalmente de los dos ensayos clínicos de referencia multicéntricos en fase 3, el estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)¹ y el estudio TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*)². El primero fue diseñado para valorar el efecto preventivo de fracturas vertebrales, mientras que el segundo tenía como objetivo la evaluación de las fracturas no vertebrales. Son los ensayos con fármacos antiosteoporóticos que disponen de datos a más largo plazo, 4 años el primero y 5 años el segundo³. Otros datos adicionales proceden de otros dos ensayos en fase 2 más antiguos, el estudio STRATOS (*Strontium Ranelate for Treatment of Osteoporosis*)⁴ y el estudio PREVOS (*Prevention of Osteoporosis*)⁵ que tenían el objetivo de valorar el efecto sobre la masa ósea y los marcadores bioquímicos de recambio óseo en pacientes con fracturas vertebrales establecidas el primero y el segundo en mujeres en los primeros años de la menopausia.

Seguridad del ranelato de estroncio

Los estudios SOTI y TROPOS incluyeron 3.352 mujeres que recibieron tratamiento con ranelato de estroncio, de las que 2.315 lo mantuvieron durante al menos 36 meses. Los efectos adversos detectados en estas pacientes no fueron diferentes de los observados en el grupo tratado con placebo y, en general, fueron moderados y transitorios.

Los más frecuentes estuvieron relacionados con el aparato digestivo: náuseas (6,6% y 4,3% respectivamente) y diarrea (6,5% y 4,6% respectivamente). Ambos efectos adversos disminuyeron al cabo de los 3 primeros meses de tratamiento. Desde el punto de vista bioquímico se observó una pequeña disminución de la concentración de calcio sérico y un aumento de la de fosfato sérico, ambos sin significación clínica^{1,2}. En la Tabla 1 se incluyen los efectos adversos más frecuentes detectados en estos dos ensayos. En los pacientes mayores de 80 años el efecto adverso más frecuente fue la cefalea, 3,3% en el grupo con ranelato frente al 1,7% en el grupo control con un intervalo de confianza al 95% (95%IC): 0,1-3,3 seguida de los efectos adversos del aparato digestivo⁶.

Uno de los problemas controvertidos es la trombosis venosa. Aunque por separado, en cada uno de los estudios no se encontró aumento de enfermedad tromboembólica, en un análisis posterior de los datos agrupados se observó un incremento de la misma. En un metanálisis de los estudios de referencia en fase 3 se encontró que tras 5 años de tratamiento con ranelato de estroncio, la incidencia anual de casos de enfermedad tromboembólica fue del 0,9% frente al 0,6% en el grupo placebo, con un riesgo relativo (RR) de 1,4, 95% IC; 1,0-2,07. La causa de este efecto es desconocida y no tiene una explicación científica razonable. Como consecuencia, en la ficha técnica del producto se ha incluido la recomendación de que se tomen precauciones en las pacientes con riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica, especialmente en caso de historia previa de tromboembolismo venoso. Recientemente se ha investigado este efecto en la clásica base de datos de investigación de Medicina General (*General Practice Research Database*) del Reino Unido, donde se localizaron

1.754 pacientes en tratamiento con ranelato de estroncio y los autores no encontraron que hubiera un aumento significativo de los episodios de trombosis venosa profunda⁸. En otro estudio con esta misma base de datos GPRD, se observó un aumento del riesgo de sufrir trombosis venosa profunda en mujeres con osteoporosis frente a las no osteoporóticas. La incidencia anual fue de 5,6 en las primeras frente al 3,2 por 1.000 en las segundas (RR 1,75; 95% IC 1,09-1,84). En las mujeres osteoporóticas no había diferencias entre aquellas que estaban tratadas con alendronato o ranelato de estroncio y las no tratadas⁹.

Ha llamado la atención la descripción de unos pocos casos de síndrome de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en pacientes en tratamiento con ranelato de estroncio. Se trata de una reacción de hipersensibilidad muy infrecuente que aparece a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento, consistente en fiebre, exantema, eosinofilia y afectación sistémica como adenopatía, hepatitis, nefritis, etc^{10,11}. La EMEA ha valorado los datos y recomienda que los pacientes deben ser informados para que abandonen el tratamiento cuando aparezca un exantema y buscar atención médica. El exantema es una reacción adversa descrita tanto en los pacientes tratados como en los del grupo placebo, y debe tenerse en cuenta que no todos los exantemas tienen suficientes manifestaciones y gravedad como para considerarse como síndrome de DRESS.

Aunque no hay datos de pacientes con insuficiencia renal, se considera que el ranelato de estroncio puede aumentar sus concentraciones en caso de disminución de la función renal y el consecuente descenso de su eliminación por el riñón. En esta situación el estroncio podría acumularse en exceso cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/min. Se desconoce por falta de información el efecto durante el embarazo, lactancia y en los niños.

Resultados de empleo de ranelato de estroncio

Existen muchos datos relacionados con el tratamiento de la osteoporosis con ranelato de estroncio. Para que un tratamiento se considere eficaz debe ser capaz de reducir la frecuencia de las fracturas osteoporóticas. Los datos que se conocen están relacionados con las fracturas vertebrales y las no vertebrales. Además hay datos sobre subrogados de la fractura como la DMO y la histomorfometría. Presentaremos un resumen de estos resultados, puesto que en otro capítulo de esta monografía estos datos se comentan con más detalle.

Prevención de fractura vertebral

En el primer gran estudio de referencia, denominado en forma abreviada SOTI, se incluyeron 1.649 mujeres mayores de 50 años, cuya edad media fue de 69 años y con al menos 5 años de periodo postmenopáusico. Fueron aleatorizadas en dos grupos, uno tratado con 2 g de ranelato de estroncio y otro con placebo; además ambos grupos recibieron suplementos de calcio y vitamina D

para garantizar el aporte de las dosis diarias recomendadas. Todas tenían al menos una fractura vertebral por fragilidad prevalente y una densidad mineral ósea (DMO) lumbar inferior al 0,840 g por cm² medidos por densitómetro Hologic, equivalente a un valor de la puntuación T de -1,9. La evaluación de las fracturas vertebrales se hizo mediante el método de morfometría cuantitativa de Genant en las radiografías laterales de columna lumbar y torácica obtenidas en la inclusión y anualmente durante el seguimiento.

Se observó una disminución de la frecuencia de fracturas vertebrales radiográficas del 49% (6,4% frente a 12,2% RR 0,51; 95% IC: 0,36-0,74) en el grupo tratado con ranelato de estroncio al cabo del primer año de seguimiento. En este mismo periodo, el riesgo de fracturas vertebrales sintomáticas disminuyó un 52% (3,1% frente a 6,4%; RR= 0,48; 95% IC: 0,29-0,80). Al final de los tres años de tratamiento los resultados fueron similares. Las fracturas vertebrales radiológicas se redujeron un 41% (20,9% frente a 32,8%; RR= 0,59; 95% IC: 0,48-0,73) y 38% (11,3% frente a 17,4%; RR= 0,62; 95% IC: 0,47-0,83) las fracturas sintomáticas. Al final del cuarto año la reducción del riesgo de fractura radiológica fue del 33% (RR= 0,67; 95% IC: 0,55-0,81; p< 0,001)¹².

El estudio TROPOS fue diseñado para evaluar la eficacia de ranelato de estroncio en la prevención de fracturas no vertebrales, pero también se obtuvieron resultados sobre fracturas vertebrales. En el 71% de las 5.091 mujeres incluidas en este estudio, se obtuvieron radiografías de columna y se observó que el 66,4% de estas últimas tenían fracturas prevalentes, que era criterio de inclusión en el estudio SOTI. Después de 3 años de tratamiento, se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral del 39% (RR= 0,61; 95% IC: 0,51-0,73) en las que se habían incorporado al grupo de tratamiento con ranelato de estroncio, efecto que ya se observó al primer año en el que se redujo 45% el riesgo de fractura (RR= 0,55; 95% IC: 0,39-0,77; p< 0,001). Esta reducción afectó tanto a las mujeres con fractura vertebral previa como a las que no tenían fracturas prevalentes.

Se realizó un análisis agrupando los resultados del tercer año de ambos estudios SOTI y TROPOS. Se valoraron 5.082 mujeres en las que se redujo el riesgo de fractura vertebral hasta el 40% (RR= 0,60; 95% CI: 0,53-0,69). Tras un seguimiento de 5 años de las pacientes que habían sido incluidas en el estudio TROPOS la reducción fue del 24% (RR= 0,76; 95% CI: 0,65-0,87).

El resultado antifracturario observado durante los tres primeros años, se mantuvo durante la fase de extensión hasta el quinto año. En estos dos últimos años, se observó una tendencia a la disminución de la eficacia. Sin embargo este hecho no se interpreta como una disminución del efecto antifracturario del fármaco, sino a que la permanencia de las pacientes en el estudio lleva a una pérdida de la distribución aleatoria, ya que los pacientes que permanecen en el grupo placebo son los que tienen menor riesgo de fractura³.

Una de las características de la población incluida en los estudios SOTI y TROPOS es el amplio grupo de mujeres mayores de 80 años que supera el 20% del total. En un subanálisis de los resultados de este grupo se observó que una reducción del riesgo de fractura de 32%. Pero el efecto antifracturario no es muy diferente en los restantes grupos etáreos ya que en las más jóvenes (menores de 70 años) la reducción fue del 37% y del 42% en aquellas entre los 70 y los 80 años de edad¹³. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar una fractura vertebral a los tres años es de 13¹⁴.

Con objeto de ver si el efecto era independiente del riesgo de fractura de las pacientes, se hizo un subanálisis, analizando la eficacia según el número de fracturas vertebrales prevalentes. El mayor riesgo de estas mujeres se comprobó en el grupo placebo, pues la incidencia de nuevas fracturas vertebrales aumentaba según el número de fracturas prevalentes con un 40,3% superior en el grupo con dos o más fracturas. En el grupo de pacientes tratadas hubo una disminución del riesgo de nueva fractura, independientemente del número de fracturas que tuviera antes de iniciar el tratamiento, 25,2% en pacientes con solo una fractura y 40,3% en las que tenían dos o más fracturas. El riesgo de experimentar una primera fractura, una segunda o más de dos fracturas fue reducido en un 48%, 45% y 33% respectivamente¹³.

También fue eficaz en las mujeres con osteopenia, tanto en las que tenían fractura prevalente, 41% (RR 0,59; 95% IC: 0,43-0,82), como en las que no, 38% (RR 0,62; 95% CI, 0,44-0,88)⁶.

Prevención de fractura no vertebral

La eficacia del tratamiento con ranelato de estroncio en la prevención de las fracturas no vertebrales fue investigada en el ensayo TROPOS, que incluía como hemos comentado 5.091 mujeres con una edad media de 77 años. Los criterios de inclusión eran tener una DMO de cuello de fémur inferior a 0,600 g/cm², que equivale a una puntuación T de -2,2, y ser mayor de 74 años o tener entre 70 y 74 años con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: historia previa de fractura, o historia materna de fractura. Las pacientes fueron distribuidas al azar para recibir 2 g de ranelato de estroncio o placebo y recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

Se recogieron todas las fracturas no vertebrales con la excepción de las no relacionadas con osteoporosis: cóccix, cráneo, mandíbula, cara, falanges y tobillo. En el periodo de seguimiento de tres años, hubo una reducción del 16% de todas las fracturas no vertebrales (11,2% frente a 12,9%; RR= 0,84; 95% IC: 0,702-0,995; NNT para evitar una fractura fue de 49). Se consideraron fracturas no vertebrales principales las de cadera, muñeca, pelvis, sacro, costillas, esternón, clavícula y humero. Hubo una reducción el 19% (8,7% frente a 10,4%; RR= 0,81; 95% IC: 0,66-0,98; NNT= 59). El riesgo global de fractura de cadera se redujo un 15%, pero la diferencia no fue significativa ya que el estudio no tenía un diseño con potencia suficien-

Tabla 1. Efectos adversos descritos en los ensayos clínicos SOTI y TROPOS

Efecto adverso	Ranelato de estroncio (%)	Placebo (%)
Náusea	6,6	4,3
Diarrea	6,5	4,6
Heces sueltas	1,1	0,2
Cefalea	3,0	2,4
Dermatitis	2,1	1,6
Eczema	1,5	1,2
Dermatitis alérgica	1,0	0,5

te para investigar este efecto antifracturario. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes con alto riesgo, edad por encima de 74 años y DMO con una puntuación T menor de -2.4 hubo una reducción del 36% en la fractura de cadera (4,3% frente a 6,4%; RR= 0,64; 95% CI: 0,412-0,997; NNT= 48).

En el periodo de extensión a 5 años del estudio TROPOS mantuvo la eficacia con una reducción del 15% en la reducción de las fracturas no vertebrales (RR= 0,85; 95% IC: 0,73-0,99). El estudio SOTI no tenía suficiente potencia para valorar la eficacia sobre las fracturas no vertebrales. Sin embargo, se recogieron las fracturas a los tres años en 234 mujeres (incidence 15,5% frente a 16,8%; RR= 0,90; 95% IC: 0,69-1,17). En el análisis de los datos agrupados de los estudios SOTI y TROPOS, la reducción global de la fracturas no vertebrales fue del 15% (11,6% frente a 13,1%; RR= 0,85; 95% IC: 0,74-0,99)¹⁵. En la cohorte del SOTI y TROPOS de más de 80 años la reducción del riesgo de fractura no vertebral fue del 1% (14,2% frente a 19,7%; RR= 0,69; 95% CI: 0,52-0,92)⁶.

Como en otras enfermedades crónicas, el efecto del tratamiento está relacionado con el cumplimiento. En las pacientes con un buen cumplimiento el riesgo de fractura disminuye al 38% en relación con las pacientes no cumplidoras¹⁶. El cumplimiento en las pacientes del estudio TROPOS fue muy alto al cabo de 5 años de seguimiento, superior al 80%.

Densidad mineral ósea y marcadores de remodelado

El tratamiento con ranelato de estroncio aumenta notablemente la DMO. En el estudio SOTI al cabo de 3 años de tratamiento se constató un incremento del 14,4% en columna lumbar y 9,8% en el total de la cadera respecto a lo observado en el grupo placebo¹. En el periodo de extensión del estudio TROPOS aumentó 4,9% la columna lumbar, 1,8% en cuello femoral y 2% en cadera total³.

Sin embargo, este gran aumento de la DMO medida por absorciometría de doble energía de

rayos X (DXA) precisa una interpretación debido a las características físicas del estroncio. Su elevado número atómico atenúa los rayos X más que el calcio, por lo que se produce una sobreestimación de los valores de la DMO. Blake ha estudiado cuantitativamente este fenómeno y calcula que el componente artificial de la densidad puede ser aproximadamente de un 50%¹⁷.

En el estudio SOTI se estudiaron las modificaciones que se producen en los marcadores de formación y resorción óseos. Estos marcadores bioquímicos son una medida indirecta del metabolismo óseo. Son útiles como indicador de la respuesta terapéutica y ser una medida indirecta del cumplimiento. En el estudio SOTI se observó que la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina aumentaron un 8,1% más en las pacientes tratadas que en las del grupo placebo a partir de los 3 primeros meses de tratamiento¹. En el caso de los marcadores de resorción, el fragmento C-terminal con puentes (CTX) disminuye 12,2% en los primeros meses. Este comportamiento es diferente del aumento que producen los anabólicos y del descenso importante que producen los anti-resortivos más utilizados. Los resultados observados en los estudios STRATOS Y PREVOS tienen un perfil es similar^{4,5}. Estas modificaciones son compatibles con el mecanismo de acción propuesto para el ranelato de estroncio que estimula la formación y reduce la resorción ósea.

Histología

Existen datos de biopsias de cresta ilíaca procedentes de los estudios STRATOS, SOTI y TROPOS obtenidas a lo largo de 5 años de tratamiento^{1,3,4}. El efecto positivo sobre la formación es confirmado por el hallazgo de un aumento del área de las superficies osteoblásticas y de la tasa de aposición mineral en el hueso trabecular y cortical. No se apreciaron cambios en la frecuencia de activación. El efecto sobre los parámetros de la resorción ósea indica una disminución de la misma, aunque no fue significativo estadísticamente. Tampoco se apreciaron alteraciones de la mineralización primaria. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio 3D por micro-TAC, observando que el tratamiento con ranelato de estroncio mejora los índices que contribuyen a aumentar la competencia biomecánica ósea y explica el efecto antifracturario del ranelato de estroncio¹⁸.

Conclusiones

La evidencia disponible indica que el ranelato de estroncio es un fármaco seguro, con un efecto preventivo sobre fracturas vertebrales y no vertebrales. Este efecto se mantiene durante al menos 5 años y es independiente de la edad, incluso en mujeres de más de 80 años. La prevención se observa tanto en mujeres con osteopenia, con osteoporosis no establecida y con fracturas. Los marcadores bioquímicos de recambio óseo y los datos de las biopsias nos confirman el doble mecanismo de acción, estimulando moderadamente la formación ósea e inhibiendo la resorción.

Bibliografía

1. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, 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.
2. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, 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.
3. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-95.
4. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6.
5. 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;13:925-31.
6. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23:433-8.
7. EMEA (2008). SPC: Summary product characteristics (EMA 2008).
8. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:689-94.
9. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2009, October 6. Epub ahead of print.
10. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009;64:658-9.
11. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert. *Osteoporos Int* 2008;19:1811-2.
12. Blake GM, Fogelman I. Strontium Ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. *Clin Interv Aging* 2006;1:367-75.
13. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 (Supl 4): iv20-2.
14. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005326.
15. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:1617-24.
16. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008;19:811-8.
17. Blake GM, Fogelman I. Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2006;21:1417-24.
18. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23:215-22.