

PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Recomendaciones sobre ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis

S. Palacios^{a,*}, R. Sánchez Borrego^b, C. Valdés^c, F. Baró^d, C. Castelo-Branco^e, A. Estévez^f, A. Forteza^g, D. Juliá^h, M.J. Canceloⁱ, F. Martín Malavé^j, J.L. Neyro^k, E. Rodríguez Bueno^l, E. Ruiz Domingo^m y F. Vázquezⁿ, en representación del Grupo SIBOMM (Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral)

^a Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid, España

^b Clínica Diatros, Barcelona, España

^c Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, Madrid, España

^d Unidad de Menopausia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

^e Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

^f Servicio de Ginecología, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España

^g Servicio de Ginecología, Hospital Comarcal de Inca, Mallorca, España

^h Servicio de Ginecología y Reproducción, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

ⁱ Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, España

^j Instituto Malavé de Ginecología, Málaga, España

^k Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Universidad del País Vasco UPV-EHU, Bizkaia, España

^l Ginecología y Obstetricia, PASSIR Muntanya-Sant Andreu, Consulta de menopausia, ICS, Barcelona, España

^m Ginecología, Centro Médico Sant Feliu, Sant Feliu de Llobregat, Barcelona, España

ⁿ Clínica de Ginecología CEOGA, Lugo, España

Recibido el 28 de julio de 2011; aceptado el 3 de octubre de 2011

Accesible en línea el 15 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Calidad ósea;
Eficacia;
Osteoporosis;
Ranelato de estroncio;
Seguridad;
Tolerancia

Resumen Actualmente disponemos de diversas intervenciones que pueden reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas, como son medidas higiénico-dietéticas, reducir el riesgo de caídas y tratamientos farmacológicos específicos.

El ranelato de estroncio es el único fármaco antiosteoporótico con un mecanismo de acción dual, ya que inhibe la resorción a la vez que estimula la formación ósea.

Los estudios realizados demuestran su capacidad para mejorar los parámetros de calidad ósea (microarquitectura), aumentar la densidad mineral ósea y reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Ha demostrado eficacia en mujeres osteopénicas y osteoporó-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ipalacios@institutopalacios.com (S. Palacios).

KEYWORDS

Bone quality;
Efficacy;
Osteoporosis;
Safety;
Strontium ranelate;
Tolerability

ticas, tanto con fracturas como sin ellas, y tanto en los primeros años después de la menopausia como en las mujeres mayores.

Existen datos de seguridad a 10 años en condiciones reales de administración, demostrando tener un adecuado perfil de seguridad y tolerancia.

El ranelato de estroncio, debido a su eficacia, seguridad y años de experiencia, es un tratamiento de primera elección para las mujeres con osteoporosis posmenopáusica y riesgo de fractura.

© 2011 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Recommendations on strontium ranelate in the treatment of osteoporosis

Abstract At present, several interventions are available to reduce the incidence of osteoporotic fractures, such as lifestyle modifications, reducing the risk of falls and specific pharmacological treatments.

Strontium ranelate is the only anti-osteoporotic drug with a dual mechanism of action, since it inhibits bone resorption while stimulating bone formation.

The studies performed to date have shown the ability of this drug to improve bone quality parameters (microarchitecture), increase bone mineral density and reduce the risk of vertebral and nonvertebral fractures. Strontium ranelate has demonstrated efficacy in osteopenic and osteoporotic women, with or without fractures, in the first few years after menopause and in older women.

Safety data are available for 10 years and under real conditions of administration, and demonstrate an adequate safety profile and tolerance.

Due to its efficacy, safety and years of use, strontium ranelate is a first choice treatment for women with postmenopausal osteoporosis and fracture risk.

© 2011 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad que ya no es considerada como una parte inevitable del envejecimiento. Puede afectar a mujeres u hombres, aunque las mujeres posmenopáusicas presenten una mayor susceptibilidad debido a los efectos esqueléticos desfavorables que ejercen el déficit de estrógenos y el envejecimiento.

Los pacientes con osteoporosis tienen comprometida la resistencia ósea debido a una baja masa ósea y al deterioro de la microarquitectura del hueso y, en consecuencia, un mayor riesgo de fractura. La osteoporosis es la principal causa de fractura en mujeres posmenopáusicas¹, por lo que representa un problema de salud importante y susceptible de prevención.

Se estima que la osteoporosis afecta al 35% de las mujeres españolas mayores de 50 años y hasta el 52% de las mayores de 70 años². Asimismo, son atribuibles a la osteoporosis 1 de cada 5 fracturas en las mujeres mayores de 50 años^{3,4}.

El riesgo de una mujer española de más de 50 años de padecer a lo largo de su vida una fractura de cadera puede situarse entre el 12 y el 16%⁵. La incidencia de fractura vertebral es, sin embargo, más difícil de determinar, ya que alrededor de un 60% de las mismas no son detectadas clínicamente⁶. En la atención hospitalaria española se constata que en más del 60% de los diagnósticos de fracturas vertebrales no concurren otras enfermedades crónicas relevantes y que la fractura vertebral se relaciona con un aumento en la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria⁷.

Actualmente, disponemos de diversas intervenciones que pueden reducir la incidencia de fracturas osteoporóticas,

desde medidas para reducir el riesgo de caídas, a calcio y vitamina D y tratamientos farmacológicos específicos. Entre las diversas intervenciones farmacológicas de probada eficacia, distinguimos: *a*) fármacos antirresortivos (frenan el remodelado óseo) o anticatabólicos, como los bifosfonatos, SERMS, calcio y vitamina D y calcitonina, y *b*) fármacos osteoformadores o anabólicos, como la teriparatida (fragmento 1-34 de la parathormona [PTH]), o la PTH (1-84).

El ranelato de estroncio (RE) es el único fármaco con un mecanismo de acción dual, ya que inhibe la resorción a la vez que estimula la formación ósea.

Ranelato de estroncio: composición

El estroncio (Sr), de número atómico 38, es un elemento químico metálico, dúctil, maleable y químicamente reactivo, perteneciente al segundo grupo de la tabla periódica de Mendelèiev y es un metal alcalinotérreo. Fue aislado por Humphry Davy en 1808 y se encuentra en la naturaleza, fundamentalmente, como sulfato de Sr (celestina) o carbonato de Sr (estroncianita). Tiene la característica de emitir un color rojo brillante al arder en el aire, lo que ha supuesto su utilización industrial en trabajos de pirotecnia. Los isótopos Sr 85 y 90 son radiactivos.

El Sr, como el calcio y el magnesio, es un catión divalente que en los líquidos biológicos puede tener grados diferentes de unión a las proteínas del plasma⁸.

Tanto sodio, como plomo y Sr pueden sustituir al calcio en la posición que este ocupa en la hidroxiapatita⁹.

El RE es un compuesto con dos átomos no radiactivos y estables, en un medio orgánico que es el ácido ranélico

Ranelato de estroncio

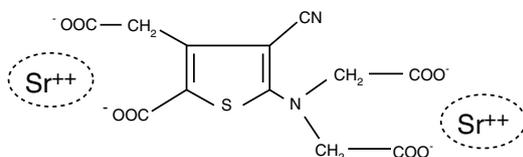


Figura 1 Fórmula química del ranelato de estroncio.

(fig. 1). El nombre químico es sal biestroncica del 5-[bis(carboximetil)amino]-2 carboxi-4-ciano-3 ácido trifenilacético, con una masa molecular relativa de 513,49 g/mol y con contenido del 34,1% de RE¹⁰.

Farmacocinética y mecanismo de acción

En 1993¹¹ comenzó el desarrollo preclínico del RE, que incluyó numerosos estudios in vitro e in vivo con modelos experimentales y que permitieron el conocimiento de la farmacocinética de la sustancia y de su mecanismo de acción.

Estudios in vitro sobre la proliferación y resorción

El RE ha demostrado ejercer un efecto positivo sobre la replicación de células osteoprogenitoras y preosteoblastos, a la par que incrementa la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas en células de calota craneal y en osteoblastos maduros de rata¹². El RE estimula también la diferenciación de precursores osteoblásticos a osteoblastos maduros capaces de intervenir en la mineralización ósea. Además, el RE favorece la diferenciación de osteoblastos humanos a osteocitos¹³ (figs. 2 y 3).

La inhibición de resorción ósea obtenida con RE se podría explicar a través de la inhibición, tanto de la diferenciación

de osteoclastos como de su capacidad de resorción. En cultivos de osteoclastos de rata, el RE inhibe, de forma dosis dependiente, la expresión de anhidrasa carbónica II y el receptor de vitronectina¹⁴. Existen datos que indican que el RE también podría tener efecto estimulador de la producción de osteoprotegerina (OPG), conocido inhibidor de la osteoclastogénesis¹⁵ (figs. 2 y 3).

Comprobación en estudios en animales

En ratas hembra normales, el RE incrementa la formación ósea y disminuye su resorción, obteniéndose como resultado un incremento de esta al mismo tiempo que una mineralización ósea conservada¹⁶. Además, tanto en ratones machos como en hembras normales, tratados con Sr durante periodos prolongados, se observa un incremento de los parámetros de formación y un descenso de los parámetros de resorción ósea¹⁷.

El Sr activa el *calcium-sensing receptor* (CaSR)¹⁸, receptor proteico sensible a los niveles extracelulares de calcio; a su vez, se ha demostrado que el CaSR está implicado en la replicación de preosteoblastos y osteoblastos inducida por RE¹⁶ (figs. 2 y 3).

El RE ha demostrado ser capaz de incrementar los niveles de OPG y a la vez de suprimir el RANKL (ligando de unión al receptor activador de NF-κB). Estos efectos positivos del RE se suprimen cuando se silencia parcialmente al CaSR, sugiriendo la importante implicación del CaSR en estas respuestas¹³ (figs. 2 y 3).

Farmacocinética y fase I

Las propiedades farmacocinéticas han sido evaluadas en hombres y mujeres sanos¹⁹. El RE se disocia en el aparato gastrointestinal, dividiéndose en dos componentes: el Sr, que es el elemento activo sobre el metabolismo óseo, y el ácido ranélico, que no tiene actividad farmacológica²⁰.

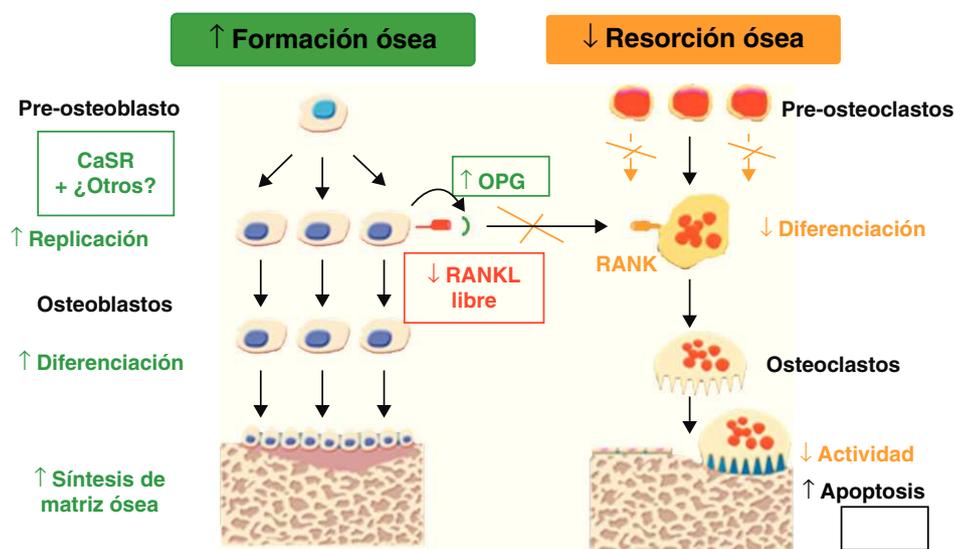


Figura 2 Mecanismo de acción sobre proliferación y resorción ósea.

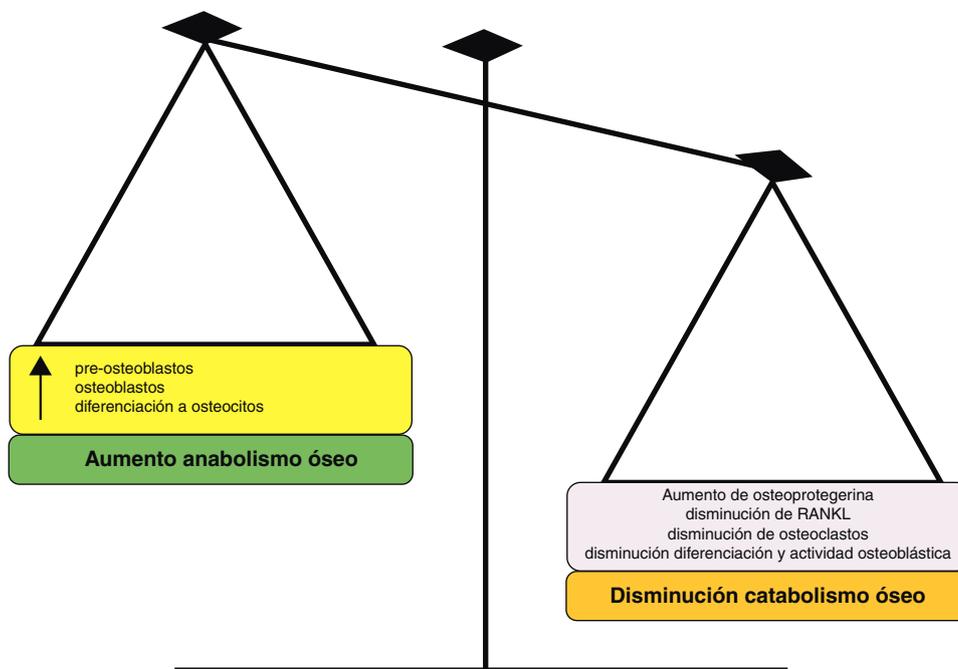


Figura 3 Mecanismo de acción simplificado de RE sobre el metabolismo óseo.

La absorción del Sr es dependiente de la dosis; sin embargo, el pico de la concentración plasmática (C_{máx}) es menor de lo que correspondería proporcionalmente, probablemente debido, al igual que el calcio, a un proceso de saturación²⁰.

Tras una ingesta de 2 g de RE, la biodisponibilidad absoluta de Sr es del 25% (19-27%)¹⁹. Esta biodisponibilidad se reduce a un 60-70% si se toma con calcio o comida, comparándolo con la administración tres horas después de haber comido¹⁹.

La máxima concentración de Sr se alcanza a las 3-5 h de la administración de una sola dosis de 2 g de RE¹⁹. El 25% se une a proteínas plasmáticas. El RE tiene una alta afinidad por el tejido óseo y se deposita preferentemente en el hueso recientemente formado²⁰.

El Sr no se metaboliza y no inhibe el citocromo P450¹⁹. La eliminación del Sr es independiente del tiempo y de la dosis, teniendo una vida media efectiva de unas 60 h.

Los análisis farmacocinéticos han mostrado que la edad y el peso no afectan al aclaramiento del Sr, por lo que no se necesita ajustar la dosis^{19,20}.

Eficacia clínica

El RE es el primer tratamiento de la osteoporosis que aumenta la formación y reduce la resorción ósea de forma simultánea. Un mecanismo de acción dual innovador que se puede confirmar rápidamente en la clínica.

La dosis necesaria para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis posmenopáusicas fue evaluada en dos ensayos clínicos Fase II: PREVOS (*Prevention of osteoporosis Study*) y STRATOS (*Strontium administration for treatment of osteoporosis*)²¹. Ambos estudios fueron aleatorizados, doble ciego

y controlados con placebo, y la conclusión fue que la dosis diaria de 2 g era la de mejor eficacia y seguridad.

Estudios clínicos fase III

La eficacia clínica se demostró en el ensayo clínico FIRST (*Fracture internacional run in strontium trial*), con un gran número de mujeres. De este ensayo fase III se realizaron dos estudios: SOTI (*Spinal osteoporosis therapeutic intervention*), que analizaba el efecto de prevención de fracturas vertebrales, y TROPOS (*Treatment of peripheral osteoporosis*), con el objetivo de estudiar la eficacia del Sr en las fracturas periféricas, no vertebrales.

El ensayo SOTI²² incluía a 1.649 mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral. El tratamiento de 2 g diarios durante 3 años redujo significativamente ($p < 0,001$) el riesgo de nueva fractura vertebral (tabla 1) en un 41% (RR:0,59; IC del 95%, 0,49-0,73). La incidencia de pacientes que presentaron una nueva fractura vertebral se redujo un 38% a los 3 años del tratamiento, con una reducción temprana del 52% al año.

El estudio TROPOS²³, también fase III, incluía a 5.091 mujeres posmenopáusicas. Este multicéntrico se llevó a cabo en 75 centros de Europa y Australia. El objetivo principal era evaluar la eficacia de 2 g diarios de RE, por vía oral, durante 3 o más años, sobre nuevas fracturas vertebrales. El objetivo secundario era estudiar la densidad mineral ósea (DMO) del cuello de fémur. Las pacientes fueron incluidas en dos grupos paralelos (edad $76,8 \pm 5$ años, DMO cuello de fémur: $0,552 \text{ g/cm}^2$, 38,6% al menos con una fractura no vertebral en el momento de la inclusión). La duración media del tratamiento fue de 885 días \pm 484. El resultado fue la reducción de la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales en la población con intención de tratar (RR = 0,84, IC del 95%, 0,71-0,99; $p = 0,04$). También fue significativa la reducción del riesgo de

Tabla 1 Reducción (%) con RE vs placebo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales de los estudios SOTI y TROPOS

Año	RR N Fr V	RR N Fr NV	RR N Fr cadera
3 años			
Estudio SOTI (IC del 95%)	41 (0,48-0,73)		
Estudio TROPOS (IC del 95%)	39 (0,51-0,73)	16 (0,70-0,99)	36 (0,41-0,99)
4 años			
Estudio SOTI (IC del 95%)	33 (0,55-0,81)		
5 años			
Estudio TROPOS (IC del 95%)	24 (0,65-0,88)	15 (0,73-0,99)	43 (0,33-0,97)

N Fr cadera: nuevas fracturas de cadera; N Fr NV: nuevas fracturas no vertebrales; N Fr V: nuevas fracturas vertebrales; RE: ranelato de estroncio; RR: riesgo relativo.

Grupo de alto riesgo, mujeres de más o igual de 74 años y con DMO en cuello de fémur $\leq -2,4$.

Modificado de Ammann et al.¹⁶, Delannoy et al.¹⁷, Brown et al.¹⁸ y Servier. Summary of Product Characteristics¹⁹.

un 33% en las pacientes que presentaron nueva fractura no vertebral, en sólo 18 meses de tratamiento ($p < 0,001$). La reducción del riesgo de fractura de cadera (tabla 1) fue del 36% (0,41-0,99) (evidencia I-A).

Resultados a 5 años

Tras el periodo inicial de 3 años, ampliaron el tiempo de seguimiento de sus pacientes hasta completar los 5 años. En el caso del estudio SOTI²⁴, el método varió con respecto al inicial: hasta el cuarto año los pacientes continuaron tomando 2 g de Sr o de placebo al día, según la aleatorización del inicio del estudio. Sin embargo, una vez finalizado el cuarto año, los sujetos en el grupo de RE fueron aleatorizados de nuevo para formar 2 subgrupos: uno que continuaría con el Sr (50% grupo RE/RE) y otro que pasaría a tomar placebo (50% grupo RE/placebo). Asimismo, todos los sujetos del grupo placebo pasaron a tomar RE (grupo placebo/RE).

Al final del periodo de estudio de 4 años, el riesgo de presentar una nueva fractura vertebral se redujo en un 33% en el grupo de RE con respecto al placebo (RR = 0,67; IC del 95%, 0,55-0,81; $p < 0,001$) (tabla 1).

En la ampliación del tiempo de seguimiento, en el estudio TROPOS se mantuvo el diseño sin modificaciones y se publicaron sus resultados a los 5 años²⁵. Se incluyó en la ampliación a 4.935 pacientes, de los cuales 2.714 (53%) completaron los 5 años. Tras este tiempo, se observó una reducción del RR de presentar una nueva fractura no vertebral de un 15% (RR = 0,85; IC del 95%, 0,73-0,99; $p = 0,032$). La reducción del RR de tener una fractura de cadera en el subgrupo de alto riesgo fue de un 43% (RR = 0,57; IC del 95%, 0,33-0,97). Aunque no es uno de los objetivos de TROPOS, se observó que el RR de padecer una nueva fractura vertebral disminuyó un 24% (RR = 0,76; IC del 95%, 0,65-0,88; $p < 0,001$) y, si tenemos en cuenta ambos tipos de fractura, en el grupo del RE disminuyó un 20% (RR = 0,20; IC del 95%, 0,71-0,90; $p < 0,001$) (tabla 1).

Resultados a 8 años

Tras este periodo de 5 años, ambos estudios se fusionaron para continuar hasta completar un periodo total de 8 años²⁶. Tras 3 años de estudio abierto de las pacientes provenientes de los estudios SOTI y TROPOS, se observa que el RE mantiene

la prevención de nuevas fracturas vertebrales a los 8 años; así, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales durante los años 6-8 no varió de las que hubo durante los años 1-3 (el 13,7 frente al 11,5% de las pacientes). Lo mismo se puede decir de las fracturas no vertebrales; durante los años 6-8 hubo un 12% de pacientes con fracturas no vertebrales, muy similar al 9,6% de pacientes que las tuvieron durante los años 1-3²⁶.

Resultados a 10 años

Durante la continuación del estudio SOTI y TROPOS a 10 años ($n = 233$), la DMO lumbar aumentó de manera continua y significativa ($p < 0,05$, hasta el 10.º año), presentando a los 10 años una variación relativa con respecto al momento basal del $34,5\% \pm 20,2\%$. En la cadera, la DMO aumentó significativamente hasta el séptimo año, con una variación con respecto a la basal del $11,7\% \pm 13,6\%$, y después se mantuvo estable.

Posteriormente, se comparó la incidencia de fracturas de la población tratada en los 5 años del estudio SOTI y TROPOS durante los 5 años de su extensión. Las incidencias acumulativas de fracturas vertebrales y no vertebrales (el 20,6 y el 13,7%), durante los 5 años de su extensión, no fueron estadísticamente diferentes de la incidencia acumulada de los 5 años del estudio original (el 18,5 y el 12,9%). Por otra parte, el RE ha demostrado seguridad y ser bien tolerado durante 10 años sin acontecimientos adversos²⁷.

Eficacia del ranelato de estroncio en grupos concretos de pacientes

De todas las pacientes incluidas en los estudios de RE, se ha obtenido información más precisa agrupando a las pacientes por grupos de edad, situación de masa ósea, situación del recambio óseo basal y factores de riesgo asociados. El RE ha demostrado su eficacia en varios grupos de pacientes.

Eficacia del ranelato de estroncio en personas entre 80 y 100 años con osteoporosis

Se ha realizado un estudio basado en un análisis posterior de los resultados de los estudios SOTI y TROPOS, que incluía a 1.488 mujeres entre 80 y 100 años, con seguimiento a

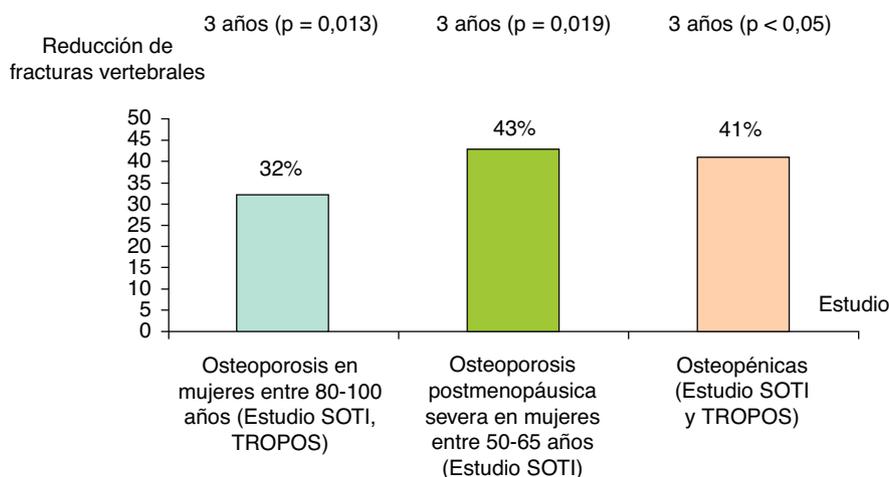


Figura 4 Reducción en porcentaje con RE vs placebo de nuevas fracturas vertebrales de los estudios SOTI y/o SOTI y TROPOS en grupos concretos de pacientes²¹⁻²³.

3 años²⁸. En el análisis de intención para tratar, el RR 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 un 37% (p = 0,012), respectivamente. Al final del tercer año, el RR 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 al de los pacientes jóvenes. Todo ello indica que incluso en las pacientes muy mayores el RE es eficaz (fig. 4).

Eficacia del ranelato de estroncio en pacientes entre 50-65 años con osteoporosis

En un análisis posterior del estudio SOTI²⁹, el RE fue efectivo en reducir el riesgo de fracturas vertebrales en un subgrupo de mujeres de edades entre 50-65 años, con osteoporosis postmenopáusica severa. El RR de una nueva fractura vertebral se redujo en un 43% en las pacientes que tomaban RE (n = 168) comparado con el grupo placebo (n = 185), a los 3 años (el 16,9 frente al 29,6%; RR = 0,57; p = 0,019) (fig. 4). Esta diferencia permaneció significativa a los 4 años (p = 0,049). Además, el RE también mostró eficacia en la reducción de fracturas vertebrales clínicas, tanto a los 3 años (RR = 0,46; p < 0,05) como a los 4 años (RR = 0,48; p < 0,05).

Eficacia del ranelato de estroncio en pacientes osteopénicas

Datos obtenidos del conjunto de los estudios SOTI y TROPOS³⁰ mostraron que el RE era eficaz en reducir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteopenia. En 1.166 mujeres con osteopenia a nivel de columna lumbar, fuera el que fuera el valor de DMO en cadera, se observó a los 3 años una reducción de un 41% de fracturas vertebrales en comparación con placebo (RR = 0,59; p < 0,05) (fig. 4). Además, fue también significativa la disminución, independientemente de si tuvieran fracturas vertebrales y no vertebrales (RR = 0,62), o no tuvieran fracturas (RR = 0,41; IC del 95%, 0,17-0,99). En pacientes con osteopenia en la columna lumbar y en la cadera

(n = 265) también se observó una reducción del 52% de las fracturas vertebrales (RR = 0,48; p = 0,034).

Finalmente, se observó una reducción del 72% de la primera fractura vertebral después de tres años, comparado con placebo (p = 0,045), en un grupo de pacientes (n = 176)³¹ procedentes de los estudios SOTI y TROPOS, sin fractura previa, y que presentaban osteopenia en columna lumbar y/o cadera, pero con uno o más factores de riesgo de fractura.

Relación del recambio óseo con la eficacia antifracturaria del ranelato de estroncio

Para comprobar la eficacia antifractura del RE de forma independiente de los niveles basales del recambio óseo, se han analizado datos conjuntos de los dos estudios, SOTI y TROPOS. 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)³².

En el grupo placebo, el RR de fractura vertebral aumentó en relación con el nivel del tercil de los marcadores, siendo del 32 y el 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 RE, 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 RR 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). Por ello, se puede concluir que la eficacia para reducir la fractura vertebral del RE es independiente de los valores basales de los marcadores del recambio óseo, apoyando la idea de que el RE ofrece beneficios clínicos a las mujeres osteoporóticas, independiente de su estado metabólico.

Influencia de los diferentes factores de riesgo en la eficacia antifracturaria del ranelato de estroncio

Se ha analizado en los estudios de referencia 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 tratamiento³¹.

La base ha sido la agrupación de los datos de los estudios SOTI y TROPOS (5.082 pacientes, 2.536 con RE y 2.546 recibiendo placebo, con una edad media de 74 años y seguidos durante 3 años).

La disminución del RR de fractura vertebral fue del 37% ($p = 0,003$) en las mujeres menores de 70 años, del 42% ($p < 0,001$) en las de entre 70-80 años, y del 32% ($p = 0,013$) en las de más de 80 años, sin diferencia entre 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 RE. En 2.605 pacientes, el riesgo de presentar una primera fractura vertebral se redujo en un 48% ($p < 0,001$) y el riesgo de padecer una segunda fractura vertebral descendió en un 45% ($p < 0,001$). Asimismo, el riesgo de presentar más de dos fracturas vertebrales se redujo en un 33% ($p < 0,001$). Los antecedentes familiares de osteoporosis, el IMC basal y el tabaquismo no fueron determinantes de la eficacia del RE, por lo que se puede concluir que la eficacia de RE en reducir las fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas es independiente de los factores de riesgo basales para la OP.

Eficacia del ranelato de estroncio sobre la artrosis en pacientes osteoporóticas

En un análisis posterior de un conjunto de pacientes sin nuevas fracturas vertebrales o sin progresión de la fracturas preexistentes ($n = 1.105$), procedentes de los estudios SOTI y TROPOS³³, se observó una posible detección de la progresión de la artrosis en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y artrosis de columna. Después de 3 años de tratamiento, existió una clara mejoría en la artrosis y, como mínimo, de un grado de severidad en el grupo de RE frente al placebo (RR = 0,58; IC del 95%, 0,42-0,79; $p = 0,0005$), representando una mejoría de un 42%.

Analizando por otra parte la distancia del espacio interdiscal por radiografía, el grupo placebo claramente empeoró con respecto al grupo RE, siendo esta diferencia significativa ($p = 0,03$), estando asimismo relacionado con el menor número de pacientes que tenían dolor de espalda durante el tratamiento en el grupo de RE (31,3%) que en el grupo placebo (41,8%), siendo esta diferencia también significativa ($p = 0,03$). Esta ha sido la razón por la que se ha comenzado una nueva área de investigación, estando ya en proceso un ensayo clínico dirigido exclusivamente a ver la posible mejoría que el RE puede tener sobre la artrosis.

Eficacia y seguridad del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis del hombre

Se ha realizado un estudio de 2 años de duración, doble ciego, aleatorizado, con RE vs placebo, con el objetivo principal de observar los cambios en la DMO de columna lumbar al año (estudio MALEO) (*Male osteoporosis*).

Al año se ha encontrado un aumento significativo de la DMO en columna lumbar de 5,3% + 0,75% ($p < 0,001$) y en el cuello femoral del 2,9% + 0,62% ($p < 0,001$), en el grupo de RE versus placebo. Los resultados al año con RE en hombres osteoporóticos han sido similares a los encontrados en mujeres osteoporóticas, por lo que la eficacia antifractura esperada es la misma. Los resultados de seguridad no han mostrado ningún evento adverso inesperado³⁴.

Ranelato de estroncio y calidad ósea

La resistencia del hueso depende de dos factores: las propiedades materiales, es decir, la cantidad de mineral o masa ósea (densidad mineral ósea), y las propiedades estructurales, evaluadas con los nuevos parámetros de micro y macroarquitectura ósea.

Ranelato de estroncio: cantidad de masa ósea

El estudio SOTI demostró un aumento hasta del 8% (respecto al placebo) en la columna lumbar de mujeres con criterios de osteoporosis y más de 5 años de menopausia, al ser tratadas con 2 g de RE durante 3 años, y el estudio TROPOS, publicó incrementos de más del 20% en columna lumbar de mujeres osteoporóticas entre 70 y 74 años²⁵.

Los incrementos en la DMO parecen ser más discretos a nivel de cadera y cuello femoral (4,9% en el estudio PREVOS [*Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate*]), aunque parece que la mejoría en la masa ósea se mantiene tras 5 años de cese del tratamiento²⁵.

Varias publicaciones han analizado los datos de los estudios TROPOS y SOTI para demostrar la relación existente entre los cambios en la DMO y la incidencia de fractura en pacientes osteoporóticas tratadas con RE. Concluyen que cada punto porcentual de incremento de la DMO a nivel del cuello femoral y el fémur proximal, se asocia a una reducción significativa del 3 y el 2%, respectivamente, del riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales. En fracturas periféricas, cada incremento del 1% en la DMO en cuello femoral reduce un 7% el riesgo de nueva fractura de cadera en mujeres tratadas con RE durante 3 años. Por lo tanto, se puede concluir que la DMO es una buena herramienta para monitorizar la eficacia antifractura del RE.

Ranelato de estroncio y las propiedades estructurales del hueso

Existen diversos estudios preclínicos que analizan el efecto del RE sobre los parámetros estructurales óseos. En ratas no ooforectomizadas, el RE aumentó el volumen óseo, sin incrementar el espesor del osteoide, lo que indica un efecto neutro sobre la mineralización. A su vez, el RE mostró un incremento en resistencia y biomecánica ósea a nivel vertebral y femoral¹⁶.

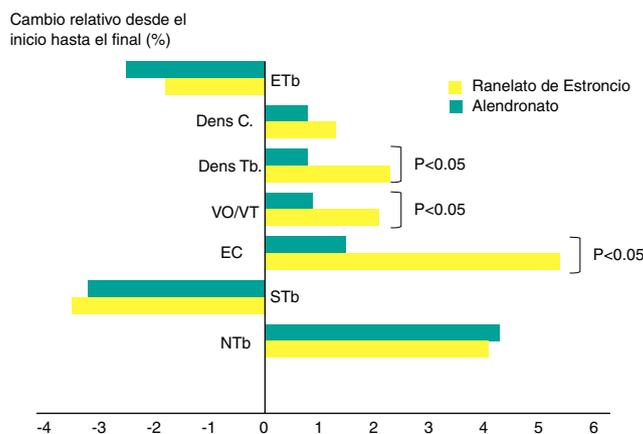


Figura 5 Aumentos significativos del espesor cortical y del volumen y espesor trabecular tras 1 año de tratamiento con RE y relacionado con alendronato³⁹. Dens C: densidad cortical; Dens Tb: densidad trabecular; EC: espesor cortical; ETb: espacio intertrabecular; NTb: número trabecular; STb: separación trabecular; VO/VT: volumen óseo/volumen trabecular.

Limitando el modelo de la mujer osteoporótica, en ratas ooforectomizadas el RE induce una preservación de la masa y la microarquitectura ósea. Estudios sobre la mineralización ósea se han realizado en monos y el RE se deposita en hueso cortical y trabecular de forma dependiente de la dosis y se distribuye uniformemente en el esqueleto óseo, tanto en fase de renovación como en fase estática.

Arlot et al., en análisis efectuados mediante microtomografía computarizada (μ -TC) de biopsias transiliacas, obtenidas tras 3 años de tratamiento con RE, encuentran cambios significativos en la microarquitectura trabecular, objetivándose en el grupo tratado un incremento del grosor cortical (DCTh: 18%) y en el número de trabéculas (DTbN: 14%), así como una separación intertrabecular significativamente menor (DTbSp: -18%), o lo que es lo mismo, una mayor conectividad trabecular. Estos cambios han sido apreciados previamente con la misma técnica por otros autores en biopsias aisladas de pacientes pertenecientes a ensayos clínicos aleatorizados doble ciego con RE³⁵. Pero, además, la administración de este fármaco indujo un cambio significativo en la proporción entre formas trabeculares con forma de placa y con forma de varilla (DSMI: -22%), lo que indicaba claramente una mejora estructural y biomecánica del tejido trabecular.

Todos estos datos llevan a los autores a concluir que, el descenso en la tasa de fractura vertebral y no vertebral que experimentan las pacientes osteoporóticas tratadas con RE, está íntimamente relacionado con una mejora de las características microestructurales del hueso³⁶.

La nanoindentación ha demostrado que, a nivel de los nodos óseos trabeculares y corticales, el RE produce un aumento significativo de elasticidad, dureza y capacidad de disipar la energía de impacto recibida en las vértebras de las ratas¹⁶. El análisis histomorfométrico (2D) de biopsias óseas transiliacas, realizadas en las mujeres osteoporóticas de los estudios STRATOS, SOTI y TROPOS, demostró la seguridad del RE sobre el hueso, con una tasa de contenido mineral superior en el hueso trabecular y cortical, y con incrementos del 9 y el 10%, respectivamente, respecto a los controles. Recientemente, Briot et al. analizaron, mediante análisis estructural o de resistencia de la cadera (*hip structural or strength analysis* [HSA]), la extremidad proximal del fémur de 483 mujeres con osteoporosis posmenopáusica,

todas ellas pertenecientes a la prolongación a 5 años del estudio TROPOS³⁷. Los resultados mostraron que, tras 5 años de tratamiento con RE, el grosor cortical se mantuvo significativo. Y el análisis de las biopsias con micro-TC (3D), mostró un aumento del espesor cortical y del número de trabéculas en el grupo tratado con RE, así como menor espacio entre trabéculas, que permite mejor interconexión entre ellas. El tratamiento con RE se asoció a aumentos de la media del espesor cortical (EC, 5,3%), de la superficie cortical (4,9%) y de la densidad trabecular (2,1%) (todos los valores de $p < 0,001$, excepto el de la superficie cortical: $p = 0,013$). Con alendronato no se observaron cambios significativos.

Recientemente, se han presentado los resultados del mayor estudio histomorfométrico comparativo realizado hasta la fecha; un estudio internacional multicéntrico, doble ciego y controlado de 268 mujeres posmenopáusicas, a las que se les han realizado biopsias de cresta ilíaca en la basal a los 6 y a los 12 meses de recibir, o RE 2 g/día, o alendronato 70 mg/semana. Las conclusiones señalan que la actividad osteoformadora es mucho mayor y claramente significativa ($p < 0,001$) en las pacientes tratadas con RE versus alendronato³⁸.

Rizzoli et al. concluyen que, dentro de las limitaciones metodológicas de la HR-pQCT (*high resolution peripheral computerized tomography*), por su posible sensibilidad a la atenuación de los rayos X de diferentes minerales, RE tuvo efectos mayores que alendronato en el espesor cortical de la tibia distal y en la densidad volumétrica trabecular (fig. 5)³⁹.

En resumen, la principal característica del RE es su mecanismo de acción dual, como osteoformador y antirresortivo. Los estudios realizados demuestran su efecto incrementando la DMO, su poder antifractura, tanto a nivel vertebral como periférico, y su capacidad de mejorar los nuevos parámetros de calidad ósea (microarquitectura).

Por lo que podemos concluir que RE es un fármaco de acción dual capaz de disociar el remodelado óseo, reequilibrándolo hacia la formación de hueso, incrementando de forma significativa y precoz la DMO, mejorando la estructura del hueso trabecular y cortical y preservando la mineralización. De esta manera, RE, al mejorar significativamente las propiedades biomecánicas del hueso, disminuye de forma significativa el riesgo de fracturas en todas las localizaciones en la mujer con osteoporosis posmenopáusica.

Efectos adversos del ranelato de estroncio

Los estudios SOTI y TROPPOS^{22,23} incluyeron a 3.352 mujeres que recibieron tratamiento con RE, 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 (el 6,6 y el 4,3%, respectivamente) y diarrea (el 6,5 y el 4,6%, respectivamente). Ambos efectos adversos disminuyeron al cabo de los 3 primeros meses de tratamiento^{22,23}.

En los pacientes mayores de 80 años, el efecto adverso más frecuente fue la cefalea, el 3,3% en el grupo con ranelato frente al 1,7% en el grupo control, con un intervalo IC del 95% de 0,1-3,3, seguido de los efectos adversos del aparato digestivo²⁸.

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 esta. En un metanálisis de los estudios de referencia en fase 3, se encontró que, tras 5 años de tratamiento con RE, la incidencia anual de casos de enfermedad tromboembólica fue del 0,9 frente al 0,6% en el grupo placebo, con un RR de 1,4 (IC del 95%, 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 [GPRD]) del Reino Unido, donde se localizó a 1.754 pacientes en tratamiento con RE y los autores no encontraron que hubiera un aumento significativo de los episodios de trombosis venosa profunda⁴⁰. En otro estudio con esta misma base de datos, GPRD, se observó un aumento del riesgo de presentar 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; IC del 95%, 1,09-1,84). En las mujeres osteoporóticas no había diferencias entre aquellas que estaban tratadas con alendronato o RE y las no tratadas⁴¹.

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 RE. 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 sistemática, como adenopatía, hepatitis, nefritis, etc.^{42,43}. La European Medicines Agency ha valorado los datos y recomienda que los pacientes deban ser informados para que abandonen el tratamiento y busquen atención médica cuando aparezca un exantema. 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 considerárseles como síndrome de DRESS.

Aunque no hay datos de pacientes con insuficiencia renal, se considera que el RE 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 Sr podría acumularse en exceso cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 ml/min⁴⁴. Se desconoce por falta de información el efecto durante el embarazo, lactancia y en los niños.

Adhesión al ranelato de estroncio

Los porcentajes de cumplimiento con los diferentes tratamientos de la osteoporosis oscilan entre un 50 y un 70%, según los distintos estudios y encuestas de sociedades científicas⁴⁵.

Esta falta de adhesión conlleva repercusiones clínicas⁴⁶, ya que las pacientes no cumplidoras presentan menor reducción de marcadores de remodelado óseo, una disminución de la DMO y consecuentemente aumento en el número de fracturas.

Entre los estudios realizados sobre la adhesión al RE destacamos el realizado por Beart et al.⁴⁷, en su reciente publicación en *Osteoporosis Internacional* en 2010, sobre una población de 13.069 pacientes en un estudio de cohortes prospectivo observacional, en pacientes osteoporóticas no seleccionadas, donde estudiaron la seguridad y la persistencia con seguimiento a tres años. En él detallan la presencia de episodios de trombosis venosa profunda en 43 de los estudiados, que corresponde al 2.8/1.000, cifra más baja que la observada en el grupo que llevaba tratamiento con RE, estudio en fase II (7.9/1.000 pacientes/año) y con rango de 7,0/1.000 pacientes-año del grupo-control. No se registró ninguna reacción severa de hipersensibilidad. La persistencia de tratamiento con RE, calculada mediante el método de Kaplan-Meier, resultó un 80% y un 70%, respectivamente, en los 12 y 14 meses después de la inclusión en el estudio.

Existen múltiples estudios sobre las preferencias de administración (posología) de los tratamientos médicos en la osteoporosis. Muchos de ellos evalúan, mediante encuestas telefónicas y otras técnicas, el grado de preferencia sobre las administraciones diarias, semanales, mensuales, y anuales, y, a decir verdad, las distintas pacientes tienen su preferencia a la hora de tomar un medicamento u otro, pero los distintos estudios no dejan clara cual es la preferencia real. En lo que todos los resultados coinciden es en que las pacientes eligen aquellos fármacos que interfieren lo menos posible en su vida y que mejor se adapte a sus necesidades, con independencia en muchos casos de la pauta de administración. En un estudio realizado por Rabenda et al.⁴⁸, de reciente publicación, se valoró el impacto positivo sobre el grado de cumplimiento del RE y su efecto en el riesgo de fractura no vertebral en mujeres con osteoporosis. Este estudio fue un análisis post hoc de otros dos estudios internacionales en fase III, aleatorizados, con control placebo, doble ciego (*The spinal osteoporosis therapeutic intervention and treatment of peripheral osteoporosis*). Se llevó a cabo un estudio de casos-controles en el grupo tratado con RE. El cumplimiento fue cuantificado usando la tasa de uso de medicación (MPR [*medication possession ratio*]).

Como resultado de este estudio fueron identificados 285 casos de fracturas no vertebrales (de cadera = 70, mayores no vertebrales = 213), de los 1.425 controles. La significación MPR fue del 86,6% para los controles y del 82,6% para los casos con una significación estadística ($p < 0,001$). Las mujeres cumplidoras con RE tuvieron

una reducción del 38% de todas las fracturas no vertebrales, comparado con aquellas que no cumplieron (OR = 0,62; IC del 95%, 0,47-0,81; $p < 0,001$). Considerando solo las fracturas de cadera, el riesgo se redujo un 50% para aquellas pacientes cumplidoras, comparado con las pacientes no cumplidoras (OR = 0,50; IC del 95%, 0,28-0,88; $p < 0,05$). El análisis final puso de manifiesto la importancia de la buena cumplimentación del tratamiento, con el objetivo de reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas. En particular, hubo una gran reducción en el riesgo de las fracturas no vertebrales y en fracturas de cadera al incrementarse el grado de cumplimiento.

Los profesionales desempeñan un papel importante a la hora de garantizar la adhesión de las pacientes al tratamiento de la osteoporosis⁴⁹. El tratamiento debería personalizarse según las necesidades de la paciente; mientras que las dosis menos frecuentes pueden mejorar la adhesión, algunas pacientes puede que se adhieran mejor al tratamiento diario. Las pacientes tienen que conocer los requerimientos relacionados a la dosis y los efectos adversos, y estos temas deberían explicarse de nuevo durante cada visita al médico⁵⁰. Para los pacientes que reciban una dosis menos frecuente se debe prestar atención en dirigir un sistema de pautas que ayuden al paciente a recordarlo. De manera alternativa, una llamada o una carta remitida por el sistema sanitario pueden servir tanto de recordatorio del tratamiento, como de una oportunidad para explicar de nuevo y concienciar sobre la necesidad de realizar correctamente el tratamiento.

Calidad de vida con ranelato de estroncio

En el estudio SOTI, la calidad de vida constituyó una variable secundaria, evaluada a través de dos cuestionarios: SF-36 y de QUALIOST®⁵¹ en condiciones basales y cada seis meses; el análisis principal se realizó tras un seguimiento de 3 años⁵².

La evolución de la puntuación general reveló una mejora de la calidad de vida (CV) en el grupo tratado con el RE y un deterioro en el del placebo ($p = 0,03$). Esta mejoría de la CV del grupo de RE se confirmó por la evolución de las puntuaciones emocionales y físicas de este grupo, en comparación con el grupo placebo ($p = 0,04$ y $p = 0,05$, respectivamente), indicando efectos beneficiosos en la función emocional y física. Un mayor número de pacientes con RE (+ 31%) estaban sin dolor lumbar a los 3 años del estudio comparado con placebo ($p = 0,005$).

Existen datos del estudio SOTI a más largo plazo (4 años), donde se ha seguido a 1.250 pacientes²⁴. La puntuación global del QUALIOST era más baja (indicando mejor CV) en el grupo tratado con RE que en el grupo placebo, y las diferencias entre los valores basales y finales fueron de -0,06 en el grupo de RE y de 1,92 en el grupo placebo ($p = 0,020$).

Coste efectividad del ranelato de estroncio

Comparado con el no tratamiento, el RE es coste-efectivo con respecto a la calidad ajustada por años de vida (QALY), tanto desde un punto de vista social⁵³, como para sistemas de salud pública^{54,55} o privada⁵⁶. En Bélgica se ha comparado el concepto de coste-efectividad del RE con un bifosfonato como el residronato y el RE ha resultado ser más rentable que

el residronato con respecto al coste por QALY en mujeres con osteoporosis postmenopáusica en edades por encima de los 75 años⁵⁶.

En otro estudio se ha valorado el coste-efectividad de RE en Reino Unido, concluyendo que el RE es coste efectivo para el tratamiento de la osteoporosis establecida en mujeres mayores de 65 años. También se encontró coste-efectividad en la prevención y tratamiento de fracturas asociadas a osteoporosis en mujeres más jóvenes con factores de riesgo adicionales⁵⁷.

Perfil del paciente usuario de ranelato de estroncio

El RE está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en la mujer posmenopáusica para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. En principio, podría indicarse en todas aquellas mujeres con esta condición y en las que no exista contraindicación a su uso.

Al evaluar las características específicas y los efectos del producto, se podrían perfilar aquellas mujeres en las cuales cabe esperar un beneficio mayor. El RE ha demostrado eficacia en mujeres osteopénicas y osteoporóticas, tanto en los primeros años después de la menopausia, como en las muy mayores, por lo que su indicación podría situarse en torno a las mujeres con riesgo aumentado de fractura a cualquier edad de después de la menopausia. RE ha demostrado eficacia tanto si existía fractura vertebral como en ausencia de ella e independientemente del tipo y número de factores de riesgo basales (evidencia I-A).

En los ensayos clínicos, los efectos secundarios no fueron diferentes en el grupo con RE que en el grupo placebo, y en general fueron moderados y transitorios, por lo que otro grupo que podría beneficiarse son las pacientes con mala tolerancia a otros tratamientos.

La dosis recomendada de RE es de un sobre de 2 g tomado una vez al día. La absorción de RE se reduce por la comida, la leche y sus derivados, disminuyéndose su biodisponibilidad en un 60-70%, por lo que debe tomarse tras disolver en agua, preferiblemente dos horas después de una comida y, debido a la lenta absorción, al tiempo de ir a la cama.

La administración en forma de suspensión en agua puede resultar más fácil que deglutir un fármaco en una formulación en comprimidos para algunas pacientes, sobre todo para las de edad avanzada.

No es preciso ajustar la dosis en función de la edad ni en las pacientes con función hepática alterada o función renal disminuida de manera leve o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-70 ml/min). En casos de aclaramiento de creatinina inferiores a 30 ml/min, no está indicada la administración de RE.

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta dietética no es suficiente, e idealmente separados del momento de ingerir RE para no interferir en su absorción.

No se producen interacciones con fármacos de frecuente utilización, como antiinflamatorios no esteroideos, bloqueadores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina, glucósidos cardíacos, vasodilatadores, bloqueadores de los canales del calcio, bloqueadores beta, antagonistas de la angioten-

sina II, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas o benzodiazepinas.

En su composición no figura la lactosa como excipiente, por lo que puede ser utilizado en pacientes alérgicos a este disacárido.

Otras consideraciones que se deben tener en cuenta son que el RE tiene un adecuado perfil de seguridad y tolerancia, por lo que ayuda a un buen cumplimiento. Por ello, en los ensayos clínicos la tasa de abandono ha sido similar al placebo. Hay que tener en cuenta que debe discontinuarse si apareciera un signo de alergia, como cualquier otro tratamiento.

Ha sido evaluado el binomio coste-eficacia del RE y las conclusiones han sido que el uso de RE es más rentable, en términos de calidad ajustada a años de vida, que el placebo y que el residronato.

Por todo lo anterior, y debido a su eficacia, seguridad y años de experiencia, es considerado y consideramos que es un tratamiento de primera elección para las mujeres con osteoporosis posmenopáusica y riesgo de fractura.

Conclusión

Los estudios realizados con ranelato de estroncio demuestran su efecto incrementando la densidad mineral ósea, su poder antifractura, tanto a nivel vertebral como periférico, y su capacidad de mejorar los nuevos parámetros de calidad ósea (microarquitectura).

Conflicto de intereses

José Luis Neyro ha recibido *grants* de MSD, Amgen, GSK, Lilly, Casen Fleet, Viñas, Astellas. Ha dado conferencias y realizado asesorías para Pfizer, Sanofi Pasteur MSD, GSK, AMGEN, Lilly, Casen Fleet, Servier.

Francesc Baró ha ejercido como *advisory board* para Amgen y MSD, además de pronunciar diferentes ponencias de formación continuada patrocinadas por Servier, Bayer Schering, Pfizer, Caseen-Fleet, Ferring, todos ellos con sede en España.

Dolores Juliá ha recibido apoyo para acudir a reuniones y congresos por parte de la Industria farmacéutica, ha participado como ponente en congresos nacionales y locales (2009-2010) por invitación de la organización de los mismos y en un curso de formación continuada en fitoterapia (2010). También ha recibido financiación para la elaboración de material docente para curso de formación continuada en fitoterapia por parte de la Industria farmacéutica (2009).

Santiago Palacios ha sido ponente o miembro del Comité de Expertos de Servier, Pfizer, Pierre Fabre, Bayer Schering Pharma, Lilly, Daiichi Sankyo, Roche, Warner Chilcott, Amgen, Arkopharma y Boehringer Ingelheim. También ha recibido becas de investigación y/o honorarios por consultoría de Pfizer, Servier, Lilly, Daiichi Sankyo, Amgen, Arkochim, Bayer Schering Pharma y Teva.

Bibliografía

- Dennison E, Cooper C. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Horm Res.* 2000;54 Suppl:58–63.
- Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int.* 2006;17:464–70.
- Naves M, Díaz JB, Gómez C, Altadill A, Rodríguez A, Cannata J. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte mayor de 50 años durante un periodo de 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc).* 2000;115:650–3.
- Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone.* 2008;42:278–85.
- Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop.* 2006;30:11–4.
- Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. *Osteoporos Int.* 1992;2:285–9.
- Bouza C, López T, Palma M, Amate JM. Hospitalised osteoporotic vertebral fractures in Spain: Analysis of the national hospital discharge registry. *Osteoporos Int.* 2007;18:649–57.
- Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone.* 2004;35:583–8.
- Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C. Mecanismo de acción del ranelato de estroncio. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2 Suppl 1:55–9.
- Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases.* 1952;13:59–66.
- Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res.* 1993;8:607–15.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:905–16.
- Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *British journal of pharmacology.* 2009;157:1291–300.
- Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol.* 2002;450:11–7.
- Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F, Leopizzi M, Gualtieri N, Monnazzi P, et al. Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. *J Mol Histol.* 2005;36:59–67.
- Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res.* 2004;19:2012–20.
- Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism clinical and experimental.* 2002;51:906–11.
- Brown EM, Chattopadhyay N, Yano S. Calcium-sensing receptors in bone cells. *J Musculoskel Neur Interactions.* 2004;4:412–3.
- Servier. Summary of Product Characteristics, PROTELOS (consultado el 21 Sep 2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf
- EMA. Scientific discussion. 2005 (consultado el 28 Oct 2011). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000560/WC500045522.pdf
- 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;87:2060–6.

22. 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.
23. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenecos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816–22.
24. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in post-menopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20:1663–73.
25. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, 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. *Arth Rheumatism.* 2008;58:1687–95.
26. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone.* 2009;45:1059–64.
27. Reginster JY, Kaufman JM, Devogelaer JP, Benhamou CL, Roux C. Long-term efficacy and safety of strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women: results over 10 years. *Osteoporos Int.* 2011;22 Suppl 1:S110–1.
28. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and non-vertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006;21:1113–20.
29. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Cannata Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheumatic Dis.* 2008;67:1736–8.
30. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res.* 2008;23:433–8.
31. 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.
32. 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.
33. Bruyere O, Delferriere D, Roux C, Wark JD, Spector T, Devogelaer JP, et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:335–9.
34. Kaufman JM, Ringe JD, Felsenberg D, Audran M, Gerolamo B, Boonen S, et al. Efficacy and Safety of strontium ranelate in the treatment of male osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2011;22 Suppl 1:S114–5.
35. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Brut-Pichat B, Roux JP, et al. Histomorphometric and μ CT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Min Res.* 2008;23:215–22.
36. Jiang Y, Genant H, Zhao J. Effect of strontium ranelate on 3D cortical and trabecular microstructure in postmenopausal osteoporosis in multicenter, double-blind, and placebo controlled studies. *J Bone Miner Res.* 2006;21 Suppl 1:S44.
37. Briot K. Effects of strontium ranelate on hip structural geometry. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(S3):665 [Abstract SAT0375].
38. Chavassieux P, Brixen K, Zerbinì C, Pereira R, De La Peña P, Valter I, et al. Bone formation is significantly greater in women on strontium ranelate than in those on alendronate after 6 and 12 months of treatment: histomorphometric analysis from a large randomized controlled trial. *Osteoporosis Int.* 2011;22 Suppl 1:S104.
39. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, Frieling I, Thomas T, Delmas P, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2010;30:1341–8.
40. 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.
41. 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.* 2010;21:1181–7.
42. 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.
43. 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.
44. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs of Today.* 2003;39:89–101.
45. Landfeldt E, Ström O, Robbins S, Borgström F. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures—the Swedish Adherence Register Analysis (SARA). *Osteoporos Int.* 2011 [Epub ahead of print].
46. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17:914–21.
47. Brèart G, Jacob FJ, Palacios S, Audran M, Brandi ML, Bröll J, et al. New interim analysis of a prospective observational cohort study of patients (n=13,069) treated with strontium ranelate. *Osteoporosis Int.* 2011;22 Suppl 1:S269. P401.
48. Rabenda V, Reginster JY. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2010;21:1993–2002.
49. Derman R. The role of obstetricians-gynecologists in the prevention and treatment of osteoporosis. *Mo Med.* 2004;101:54–9 [quiz 59-60].
50. Palacios S, Sánchez-Borrego R, Neyro JL, Quereda F, Vázquez F, Pérez M. Knowledge and compliance from patients with postmenopausal osteoporosis treatment. *Menopause Int.* 2009;15:113–9.
51. Díaz-Curiel M. Otros estudios con ranelato de estroncio: análisis de eficacia. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2 Suppl 1:S23–6.
52. Marquis P, Roux C, De la Loge C, Diaz 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.
53. Borgström F, Jönsson B, Ström O, Kanis JA. An economic evaluation of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in a Swedish setting: based on the results of the SOTI and TROPOS trials. *Osteoporos Int.* 2006;17:1781–93.
54. Borgström F, Ström O, Kleman M, McCloskey E, Johansson H, Odén A, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene incorporating the FRAX® algorithm in a European perspective. *Osteoporos Int.* 2011;22:955–65.
55. Hilgsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-utility of long-term strontium ranelate treatment for postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 2010;21:157–65.
56. Hilgsmann M, Bruyère O, Reginster JY. Cost-effectiveness of strontium ranelate versus risedronate in the treatment of postmenopausal osteoporotic women aged over 75 years. *Bone.* 2010;46:440–6.
57. Borgstrom F, Strom S, Coelho J, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. The cost-effectiveness of strontium ranelate in the UK for the management of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2010;21:339–49.