

RANELATO DE ESTRONCIO: INFORME TÉCNICO

Preámbulo.-

Ranelato de estroncio (Protelos®) se autorizó en toda la Unión Europea en septiembre del año 2004. Desde esa fecha se han notificado en la Unión Europea 16 casos de un cuadro clínico conocido como **DRESS** (acrónimo del inglés **Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms**). Los signos clínicos son una erupción cutánea, fiebre y afectación del hígado y riñón. De los 16 casos notificados en toda la UE (Unión Europea), dos fallecieron como consecuencia del síndrome. En España solo se ha notificado 1 caso, que terminó por recuperarse sin secuelas. Los signos y síntomas clínicos asociados con el DRESS aparecieron en todos los casos entre las 3 y 6 semanas de iniciar el tratamiento.

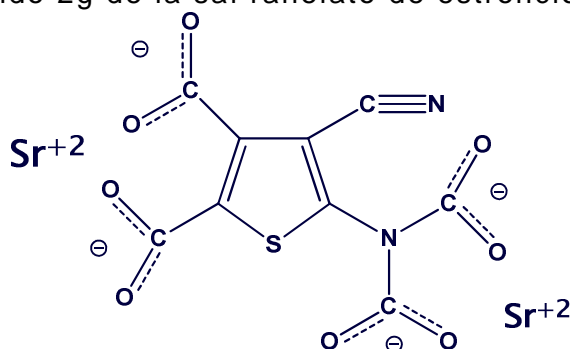
El Comité para la Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (acrónimo CHMP), perteneciente a la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) ha recomendado la actualización de las fichas técnicas de los medicamentos conteniendo Ranelato de Estroncio como principio activo. La información que debe incluirse es la siguiente:

“Existe riesgo de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo DRESS, habiéndose notificado algunos casos mortales. La recuperación del paciente puede ser lenta y con posible recurrencia tras suspender el tratamiento con corticoides”.
“Si el paciente desarrolla cualquier tipo de erupción cutánea durante el tratamiento con Ranelato de Estroncio, se deberá suspender el tratamiento de manera inmediata y definitiva”.

Este síndrome (DRESS) también se ha asociado durante el tratamiento con otros fármacos, tales como antiepilépticos, Alopurinol, Minociclina, Abacavir y Sulfasalazina.

INFORME SOBRE RANELATO DE ESTRONCIO, PROTELOS®.-

Protelos® se comercializa en España, y otros países, formulado en sobres conteniendo 2g de la sal ranelato de estroncio.



RANELATO DE ESTRONCIO (PROTELOS®)
distrontium mono((carboxy(4,5-dicarboxy-3-cyanothiophen-2-yl)amino)dihydroxymethanide)
 $C_9N_2O_8Sr_2$ (471,41g/mol)

ALGUNOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE INTERÉS.-

La dosis utilizada en los ensayos clínicos en fase III (2g) es la misma que ha sido formulada para su administración en el tratamiento de la osteoporosis.

Absorción.-

La biodisponibilidad del Sr^{+2} se halla en el rango del 20% al 25%. Su absorción tiene un doble mecanismo:

- 1) Absorción por transporte activo de cationes divalentes (cuando se administran dosis de Ranelato de estroncio <1g).
- 2) Absorción predominante por difusión pasiva cuando se administran dosis de Ranelato de estroncio >2g.

En el rango posológico de 0,5g a 4g diarios de Ranelato de estroncio administrado a voluntarios normopénicos, las concentraciones de equilibrio (C_{SS}) se consiguen a los 15 días de tratamiento; siendo las $C_{MÁX}$ de 20mg/L. Existe una fluctuación diaria de las concentraciones en plasma durante el tratamiento, una vez que se ha alcanzado el estado de equilibrio. La concentración mínima es de $16,2 \pm 3,0$ mg/L y se mide por la mañana a pesar de que la dosis se ha administrado la noche anterior. Esto se explica por la distribución bifásica del medicamento.

Distribución

El V_D (Volumen Aparente de Distribución) es de 1L/Kg. Se une poco a las proteínas del plasma (alrededor del 25%) y muestra una gran afinidad por el tejido óseo.

La administración crónica de Ranelato de estroncio (2g diarios) a mujeres postmenopáusicas consigue concentraciones estables del medicamento al cabo de un periodo de tiempo que oscila entre 3 meses y 2 años. Este período de tiempo es superior al tiempo necesario para lograr las concentraciones de equilibrio (en voluntarios sanos), que es de 15 días. Ello es consecuencia de que en mujeres con osteoporosis, el Sr^{+2} se deposita en el hueso. De ahí el período tan prolongado y variable (de 3 meses a 2 años) necesario para lograr las concentraciones de equilibrio.

Metabolismo

Ranelato de estroncio no experimenta metabolismo alguno; y, por consiguiente, no existen interacciones farmacológicas.

Eliminación

El Aclaramiento total del estroncio es de 12ml/minuto; el aclaramiento renal (Cl_{RENAL}) representa el 57% del *clearance* total, esto es 7,6ml/minuto.

La eliminación renal del ácido ranélico (62ml/minuto) supone el 80% de la depuración total del ácido ranélico, que es de 78ml/minuto. Así pues, el ácido ranélico se elimina por vía renal de manera preferente.

La vida media en plasma ($T_{1/2}$), una vez alcanzado el estado de equilibrio, es para el estroncio de 60 horas en las mujeres postmenopáusicas; y para el ácido ranélico es de $3,3 \pm 2,3$ días.

Consideraciones acerca del principal ensayo clínico no promocional (no financiado por el fabricante)

Este ensayo clínico internacional ha sido llevado a cabo en 11 países europeos y Australia. En España han participado los siguientes hospitales: Hospital del Mar (Barcelona), Hospital General de Asturias (Asturias), Fundación Jiménez Díaz, Hospital La Paz y Hospital Doce de Octubre (Madrid), y Hospital Ntra. Sra. De la Candelaria (Sta. Cruz de Tenerife, Tenerife)

Introducción

Se seleccionaron 1.649 mujeres postmenopáusicas en noviembre de 1996, fecha de comienzo del estudio, que se desarrolló durante los años siguientes, hasta las conclusiones provisionales, que son las que se presentan. El ensayo, prospectivo, randomizado, con doble ocultación, y con un grupo placebo como control, se desarrolló hasta julio de 1998, en 72 hospitales de 11 países europeos y Australia. Los criterios de inclusión de las mujeres eran:

- 1) Edad \geq 50 años.
- 2) Menopausia desde hacia no más de 5 años.
- 3) Al menos 1 fractura con confirmación radiológica tras un traumatismo mínimo.
- 4) Densitometría lumbar de $0,840\text{g/cm}^2$.

Las mujeres no podían ser elegidas sí:

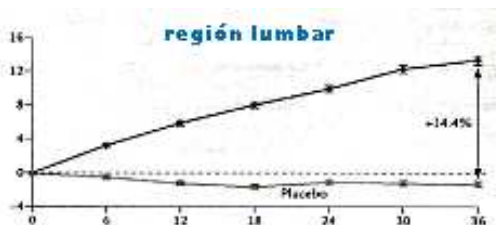
- (a) Tenían enfermedades graves que pudiesen interferir con el metabolismo óseo.
- (b) Habían sido tratadas durante ciclos de 14 días con bisfosfonatos en algún momento a lo largo del año anterior.
- (c) Habían tomado Calcitriol, Calcitonina o estrógenos durante más de 1 mes en los 6 meses anteriores.

El estudio era un ensayo clínico fase III. Los resultados de este estudio han servido de justificación para la aprobación del Ranelato de estroncio en numerosos países.

Resumen de las conclusiones

Texto pie de gráfico:

Efectos del Ranelato de estroncio sobre la densidad mineral ósea en todos los pacientes tratados con 2g diarios de Ranelato de estroncio $P < 0,001$ para todas las comparaciones.

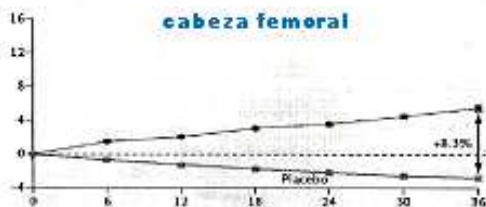


Eje de ordenadas:

Porcentaje de cambio medio (\pm desviación estándar) de la densidad mineral ósea

Eje de abscisas:

Meses de tratamiento



Gráfica superior:

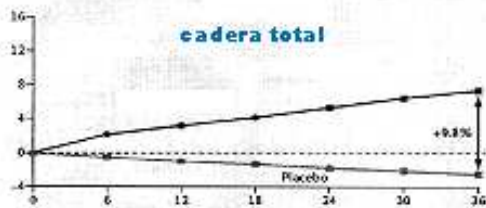
Porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea en la **región lumbar** durante 1,5 años de tratamiento con Ranelato de estroncio *versus* placebo.

Gráfica intermedia:

Porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea en el **cuello femoral** durante 1,5 años de tratamiento con Ranelato de estroncio *versus* placebo.

Gráfica inferior:

Porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea en la **cadera** durante 1,5 años de tratamiento con Ranelato de estroncio *versus* placebo.



Efectos adversos y resultados metabólicos

Consultar la información en el preámbulo de este informe, que complementa la información que sigue a continuación sobre efectos adversos.

Durante los tres años que duró el estudio, el porcentaje de cumplimiento fue de 83% en el grupo tratado con Ranelato de estroncio, y del 85% en el grupo tratado con placebo. La incidencia de efectos adversos y de retirada por del estudio por esta causa fue similar en ambos grupos. La diarrea fue el efecto adverso de tipo gastrointestinal más frecuente; siendo su incidencia de 6,1% en el grupo tratado con Ranelato de estroncio, y de 3,6% en el grupo placebo. El intervalo de confianza fue, en ambos casos, de 0,02. Este efecto adverso desapareció a los tres meses de tratamiento en los casos más refractarios.

La incidencia de gastritis, valorada por diagnóstico clínico, fue menor en el grupo tratado con Ranelato de estroncio que en el grupo placebo, 3,6% *versus* 5,5%, P=0,07.

La calcemia fue más baja, y la fosfatemia más elevada en el grupo tratado con Ranelato de estroncio en comparación al grupo control a los tres meses del estudio, estabilizándose esta diferencia más adelante. Los valores para el Ca⁺² fueron -0,32 vs -0,20mg/dl (-0,08 vs -0,05mmol/L); y para el caso de fósforo fueron +0,25 vs +0,37mg/dl (+0,08 vs +0,12mmol/L)

Se observó una disminución de los niveles de hormona paratiroidea a partir del 6º mes de tratamiento en ambos grupos: -3,4±10,7pg/ml en el grupo tratado con Ranelato de estroncio, *versus*, 1,3±15,8pg/ml en el grupo placebo.

No se observaron cambios en las concentraciones en suero de 25-hidroxicolecalciferol, 1,25-dihidroxicolecalciferol, ni calcitonina.

Las concentraciones de “creatina-quinasa sérica” en el músculo esquelético estaban aumentadas en algunos pacientes, definiéndose esta concentración elevada como un valor doble del límite superior del rango normal, esto es, 145UI/L. Con este valor como criterio, el 3,4% de los pacientes del grupo tratado con Ranelato de estroncio tuvieron al menos 1 elevación durante los tres años del estudio, en comparación con un 1,8% del grupo placebo. Sin embargo, no se observaron síntomas musculares ni otras anormalidades biológicas.

Muchos de los incrementos de “creatinina-fosfoquinasa” fueron transitorios; y en más del 88% de los pacientes que tuvieron elevadas concentraciones, los valores se normalizaron durante el estudio.

Valoración del Ranelato de estroncio.-

La prevención de las fracturas es el objetivo fundamental de cualquier tratamiento de la osteoporosis. La administración de 2g diarios de Ranelato de estroncio redujo la incidencia de fracturas vertebrales un 49% el primer año; y un 41% durante un periodo de 3 años, en mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de osteoporosis. No existen estudios que comparen Ranelato de estroncio con otros tratamientos de la osteoporosis. Por extrapolación de estudios con otros medicamentos, se considera que la disminución del riesgo de fracturas con Ranelato de estroncio es similar al observado con Alendronato (diario o semanal) (47%), 5mg de Risedronato (49%), 60mg de Raloxifeno (30%), y hormona paratiroidea (60% tras 21 meses de tratamiento)

En mujeres con osteoporosis diagnosticada y una historia previa de fracturas, el número de mujeres a tratar para prevenir 1 fractura fue de 9.

Muchos medicamentos anti-resortivos previenen la destrucción ósea disminuyendo la actividad de remodelación ósea, tal como queda reflejado por los marcadores de actividad osteoclástica y osteoblástica. Así, por ejemplo, la actividad osteoblástica y osteoclástica disminuye un 50% con el tratamiento con bisfosfonatos; y los marcadores de actividad osteoblástica *versus* osteoclástica disminuyen un 20% vs 30% con Raloxifeno.

El mecanismo de acción de la hormona paratiroidea (y su versión acortada, Teriparatida) es distinto: incrementa tanto la actividad osteoblástica como la osteoclástica. Recordar que la administración intermitente (pulsátil) tiene efectos anabólicos; en tanto que la administración continua— la liberación fisiológica de la hormona— tiene efectos catabólicos.

El mecanismo de acción del Ranelato de estroncio parece algo diferente. Cada vez que los pacientes eran evaluados durante el estudio, se observaba un aumento de la formación ósea en razón de la mayor concentración de “fosfatasa alcalina óseo-específica”; y se observaba asimismo una disminución de la destrucción ósea, según se deducía de las concentraciones en suero del “C-telopéptido”. Estos cambios en los marcadores de actividad osteoblástica y osteoclástica fueron más notables durante el primer semestre del estudio. La disociación de los marcadores óseos se mantuvo a lo largo de todo el período de estudio.

Cualquier metal con un número atómico mayor que el Ca^{+2} debe influir de modo positivo en la densidad mineral ósea. Las concentraciones de Sr^{+2} en hueso se correlacionan bastante bien con las concentraciones en plasma.

Durante este estudio de 3 años de duración, el Ranelato de estroncio incrementó la densidad mineral ósea un 14,4% en la región lumbar, un 8,3% en el cuello femoral, y un 9,8% en el conjunto de la cadera. La fortaleza del hueso es directamente proporcional a la densidad ósea. El incremento de la densidad mineral ósea en la región lumbar tras tres años de tratamiento fue de 8,1% para Ranelato de estroncio, que se compara favorablemente con un 9% con 21 meses de tratamiento con 20mcg de parathormona; 5,9% de aumento con Risedronato, 6,2% con Alendronato; y 2,6% con Raloxifeno.

Como conclusión, la administración de 2g diarios de Ranelato de estroncio (Protelos®) disminuye de modo rápido, efectivo y seguro el riesgo de fracturas vertebrales en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, que han sido los sujetos de los estudios llevados a cabo hasta ahora.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza

