



**Unidad de Farmacovigilancia**  
**Departamento de Farmacología y Terapéutica**  
*Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas*  
**Facultad de Medicina - Universidad de la República – Uruguay**

*Br. Carolina Amigo, Dra. Pía Artagaveytia, Dra. Viviana Domínguez, Dra. Leticia Cuñetti*

**Ranelato de estroncio (Protelos®): restricciones de uso por incremento del riesgo cardiovascular.**

**2014**

El ranelato de estroncio es un medicamento cuya indicación principal es el tratamiento de la osteoporosis severa en mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos con alto riesgo de fracturas, con el objetivo de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. (1)

El estroncio es un metal, como el calcio y el magnesio es un catión divalente, por lo que compete con éstos para unirse a las proteínas plasmáticas en el organismo. La unión de proteínas plasmáticas con el calcio y el estroncio se encuentran dentro del mismo orden de magnitud. Normalmente sólo hay trazas de estroncio en el organismo dado que se absorbe con mucha mayor dificultad que el calcio y se elimina 3 veces más por vía renal por menor reabsorción tubular. La cantidad de estroncio en el hueso es muy pequeña y representa sólo el 0,035% del total de calcio. Tras su administración se deposita casi exclusivamente en el hueso. Tanto el sodio, el plomo, como el estroncio pueden sustituir al calcio en la formación de hidroxapatita. En 1952 Schor y Cartyer probaron que la administración de lactato de estroncio mejoraba el depósito de calcio del hueso.(2) En 1959 Mc Caslin demostró en un estudio pequeño que disminuía el dolor óseo y mejoraba los signos radiológicos de desmineralización.(3) Estos hallazgos no tuvieron la repercusión esperada posiblemente por el hecho de que a dosis altas el estroncio produce un gran defecto de la mineralización. Posteriormente en los años '90 a partir de los estudios de Marie y col se comprobó que el ranelato de estroncio disminuía la resorción, incrementando la mineralización ósea.(4)

El fármaco ranelato de estroncio se compone de dos átomos de estroncio estable y una molécula de ácido ranélico y actúa aumentando la formación de hueso en cultivos de tejido óseo así como la replicación de los precursores de osteoblastos y síntesis de colágeno, reduce la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de la resorción.

El programa de estudios clínicos de prevención de fracturas con ranelato de estroncio (ensayos clínicos fase III SOTI y TROPOS) demostró una reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales en un 41% en mujeres con osteoporosis tras un período de observación de 3 años. También se demostró la eficacia de ranelato de estroncio en hombres con osteoporosis con riesgo elevado de fractura, observándose un aumento estadísticamente significativo en la Densidad Mineral Ósea (DMO) de la columna lumbar (5,32%: IC 95%=3,86; 6,79);  $p < 0,001$ ).

El ranelato de estroncio fue aprobado en la comunidad europea en el año 2004. En el año 2012 fue re-evaluado su balance beneficio riesgo por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) tras la aparición de eventos de hipersensibilidad severa cutánea y eventos tromboembólicos venosos post-autorización en los informes periódicos de seguridad. Tras esta evaluación se concluyó que el beneficio de este fármaco era mayor que el riesgo y dentro del plan de gestión de riesgos se le solicitaron al titular de comercialización dos estudios: un estudio de cohortes prospectivo para evaluar la incidencia de fracturas y un estudio retrospectivo en pacientes con osteoporosis tratados

con ranelato para evaluar el riesgo de eventos isquémicos cardiovasculares.

Durante el año 2013 se continuó con la revisión de la seguridad de este medicamento. En los resultados agrupados de los estudios aleatorizados controlados con placebo en pacientes postmenopáusicas con osteoporosis (n=7500) se observó un aumento significativo de infarto agudo de miocardio en las pacientes tratadas con ranelato vs placebo (1.7% vs 1,1%) con un riesgo relativo de 1,6 (95% IC 1,07-2,38). Este medicamento además se asocia con otras reacciones adversas ya identificadas incluyendo eventos tromboembólicos venosos (1.9% vs 1.3%), reacciones cutáneas serias, alteraciones de conciencia, convulsiones, hepatitis y citopenias.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA concluye en febrero de 2014 que el uso de ranelato de estroncio debe restringirse a los pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que *no pueden utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica o patología cerebrovascular*. Además se debe evaluar el riesgo cardiovascular del paciente a lo largo del tratamiento y valorar la pertinencia de continuar el mismo. (5)

Con el fin de garantizar que estos requisitos de prescripción se cumplan, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) calificará a este medicamento como de prescripción hospitalaria (6)

Al realizar el análisis de riesgo beneficio del uso de ranelato de estroncio surgen dudas acerca de su lugar en la terapéutica actual de la osteoporosis. Es necesario conocer el perfil de uso en nuestro medio para valorar la necesidad de realizar alguna recomendación sobre su uso.

### **Bibliografía:**

1. Ficha técnica Protelos EMA (consultada 20 Abril 2014)  
[www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human\(000560/WC500045525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf)
2. 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(1):59-66.
3. Mc Caslin F, Janes H. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. Proc Mayo Clinic 1959;34:329-34.
4. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C 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(5): 607-15.
5. Noticias y eventos EMA (consultada 20 Abril 2014)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2014/02/news\\_detail\\_002031.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002031.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)
6. Notas informativas de seguridad de la AEMPS  
[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH\\_FV\\_02-2014-ranelato-estroncio.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm)