



ORIGINAL

Adecuación de ranelato de estroncio tras alertas de farmacovigilancia en un área de gestión sanitaria



M.R. Cantudo-Cuenca^{a,*}, E. Calvo-Cidoncha^a, M.A. Robustillo-Cortés^a,
M.C. Saborido-Cansino^a, G. Gómez-Estrella^b y A. Sánchez-Pedrosa^a

^a Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España

^b Unidad de Gestión Clínica San Francisco, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España

Recibido el 20 de diciembre de 2014; aceptado el 26 de enero de 2015

Disponible en Internet el 19 de abril de 2015

PALABRAS CLAVE

Adecuación;
Ranelato
de estroncio;
Alerta

Resumen

Objetivo: Analizar el impacto de una estrategia de adecuación de ranelato de estroncio tras la emisión de recomendaciones, en base a las notas de farmacovigilancia emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, así como el grado de aceptación.

Diseño: Estudio prospectivo de intervención desde abril de 2012 a noviembre de 2014.

Emplazamiento: Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Participantes: Pacientes con prescripción activa de ranelato de estroncio.

Intervenciones: Se realizó en cuatro fases, ligada a la emisión de notas de farmacovigilancia sobre ranelato de estroncio por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, listados de pacientes y recomendaciones de adecuación.

Mediciones principales: Adecuación del tratamiento con ranelato de estroncio y grado de aceptación de las recomendaciones por los facultativos.

Resultados: Desde el inicio del estudio, con 182 pacientes incluidos, hasta el comienzo de la revisión de la adecuación por farmacia, se produjo una reducción del 87,9%. La prescripción de ranelato de estroncio era inadecuada en 16 pacientes de los 22; 11 por no cumplir criterios de tratamiento, tres por no haber tenido tratamiento previo con otros medicamentos para prevención de fracturas y dos por contraindicación. El grado de aceptación de las recomendaciones fue del 87,5%, produciéndose en diez pacientes la suspensión de ranelato de estroncio y en cuatro, el cambio a alendrónico o alendrónico/colecalciferol.

Conclusiones: El número de pacientes con prescripción de ranelato de estroncio ha disminuido considerablemente. Las intervenciones dirigidas a la revisión de la adecuación del tratamiento, en base a las alertas de farmacovigilancia han sido efectivas.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosa_cantudo@hotmail.com (M.R. Cantudo-Cuenca).

KEYWORDS

Adequacy;
Strontium ranelate;
Alert

Suitability of strontium ranelate in a health care management area after drug surveillance alerts

Abstract

Objective: To analyse the impact of a strategy on the suitability of strontium ranelate, and its level of acceptance, after issuing recommendations based on drug surveillance alerts issued by the Spanish Medicines and Medical Devices Agency.

Design: A prospective interventional study conducted from April 2012 to November 2014.

Setting: South Seville Health Management Area.

Participants: Patients currently prescribed with strontium ranelate.

Interventions: The study consisted of four phases linked to the issue of drug surveillance alerts on strontium ranelate by the Spanish Medicines and Medical Devices Agency, listed by patients and suitability recommendations.

Main measurements: Suitability of strontium ranelate treatment and the level of acceptance by physicians.

Results: There was a reduction of 87.9% in prescriptions from the beginning of the study, with 182 patients included, until the review of the suitability of the drug began. The prescribing of strontium ranelate was unsuitable in 16 out of the 22 patients remaining; 11 of which were due not meeting the treatment criteria, 3 for not having had previous treatments with other drugs for the prevention of fractures, and 2 due to contraindications. The level of acceptance of the recommendations was 87.5%, leading to the stopping of strontium ranelate in 10 patients, and the changing to alendronate or alendronate/cholecalciferol in another four patients.

Conclusions: The number of patients prescribed strontium ranelate has decreased considerably. The interventions directed at reviewing the suitability of this treatment, based on the drug surveillance alerts, have been effective.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La mayoría de los agentes actualmente disponibles para el tratamiento de la osteoporosis son los antirresortivos (tratamiento hormonal sustitutivo, calcitonina, raloxifeno, bazedoxifeno, bifosfonatos, denosumab) que inhiben la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos, disminuyen la tasa de activación del remodelado óseo, incrementan la densidad mineral ósea y preservan la microarquitectura del hueso. Los agentes anabólicos (teriparatida) son aquellos que producen un aumento del remodelado óseo al actuar sobre los osteoblastos, con un incremento de la formación de hueso, lo que aumenta la masa y la resistencia de este^{1,2}.

El ranelato de estroncio reduce simultáneamente la resorción ósea y estimula la formación ósea, a pesar de que existen controversias alrededor de su mecanismo de acción³. Este agente de doble acción reduce a los tres años de tratamiento el riesgo relativo de sufrir una fractura vertebral en un 41% comparado con placebo⁴ y las fracturas de cadera en un 36% en un subgrupo de mujeres con riesgo alto⁵. El riesgo de sufrir una fractura no vertebral se reduce en un 16% tras los tres años de seguimiento, siendo la reducción mayor (19%), si se trata de fracturas no vertebrales mayores⁵. A los ocho años se mantiene este beneficio⁶. Sin embargo, este fármaco se ha asociado a una mayor incidencia de tromboembolismo venoso y cardiopatía isquémica, motivo por el cual la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido varias notas informativas de seguridad sobre ranelato de estroncio^{7,8}.

Además, tras la revisión de las nuevas evidencias, la ficha técnica recomienda restringir su uso en pacientes en riesgo de desarrollar estos eventos^{9,10}.

Según las guías clínicas, actualmente el uso generalizado de estos fármacos no está recomendado. La necesidad del tratamiento debe basarse en el establecimiento de un correcto diagnóstico basándose en los resultados de la densitometría ósea y la presencia de factores de riesgo. Los fármacos para prevención de fracturas no siempre se indican bajo un diagnóstico claro de osteoporosis pudiendo existir un exceso en la prescripción de dichos fármacos en pacientes sin criterios establecidos de osteoporosis. Recientemente, diversos estudios han mostrado que estas prescripciones no se adecúan a las recomendaciones^{11,12}.

El objetivo del estudio fue analizar el impacto de una estrategia de adecuación de ranelato de estroncio tras la emisión de recomendaciones de uso, en base a las notas de farmacovigilancia emitidas por la AEMPS, así como el grado de aceptación por parte de los facultativos.

Material y métodos

Estudio prospectivo basado en una estrategia de intervención ligada a la emisión de notas informativas y alertas de farmacovigilancia sobre ranelato de estroncio por la AEMPS, en el Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla formado por un hospital de especialidades y un distrito de atención primaria compuesto por 20 centros de salud y llevado a cabo desde abril de 2012 a noviembre de 2014.

La intervención se realizó en cuatro fases.

Tras la publicación de la nota informativa de farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [MUH (FV)], 4/2012 por la AEMPS⁷, se realizó una revisión bibliográfica de las fuentes originales que motivaron dicha nota.

En junio de 2012 se envió la nota a los médicos de medicina familiar y comunitaria, así como a los especialistas en reumatología, traumatología, ginecología y rehabilitación del área, que establecía nuevas contraindicaciones de uso de ranelato de estroncio, no debiendo utilizarse en pacientes con tromboembolismo venoso actual o previo ni en aquellos inmovilizados de forma temporal o permanente.

En la segunda intervención realizada en junio de 2013 se enviaron listados de pacientes con prescripción activa de ranelato de estroncio para su revisión por el médico de familia.

Como consecuencia de la publicación de la nota informativa MUH (FV), 2/2014 por la AEMPS⁸ se elaboraron recomendaciones para el tratamiento con ranelato de estroncio, donde se indicaba que este debía restringirse a pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas que no puedan utilizar otras alternativas terapéuticas y no presentan ni tuvieran antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular o hipertensión arterial no controlada. Dichas recomendaciones se enviaron a cada médico en junio de 2014 junto a nuevos listados de pacientes de su cupo tratados con ranelato de estroncio para evaluar la adecuación.

En septiembre de 2014 los pacientes que aún continuaban en tratamiento fueron revisados por el servicio de farmacia del área con el fin de analizar la adecuación. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, fecha de inicio de tratamiento con ranelato de estroncio, tratamiento con otros medicamentos para prevención de fracturas previos a ranelato de estroncio, valor de T y/o Z score en la última densitometría ósea, fractura previa al tratamiento y adecuación de la prescripción.

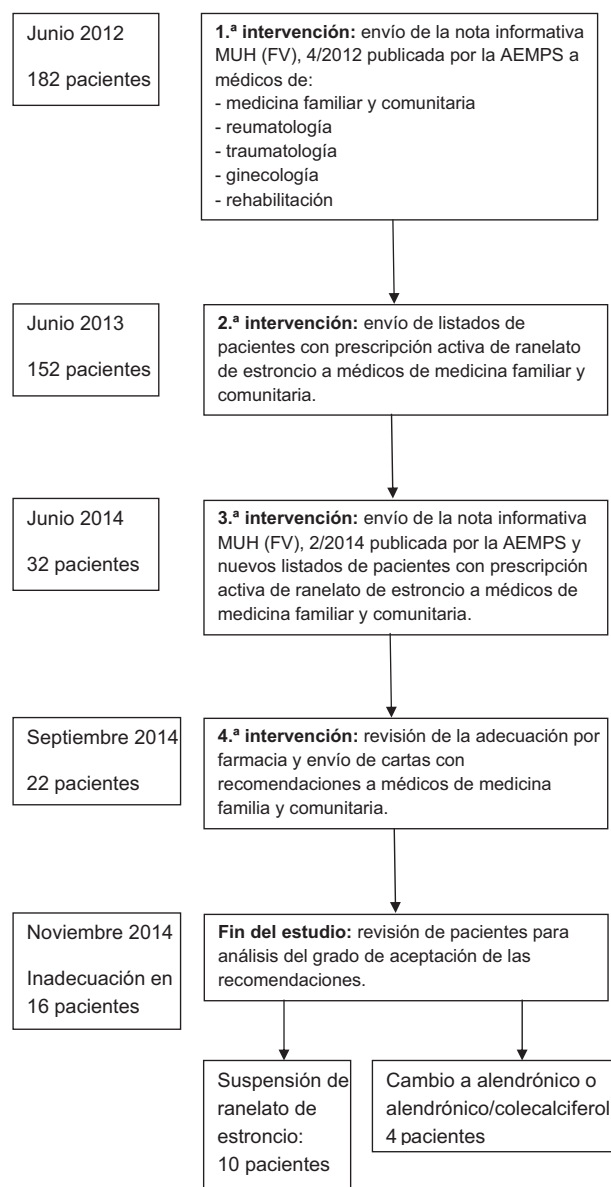
Se consideró que la prescripción farmacológica era adecuada si se cumplía alguno de los criterios de tratamiento para osteoporosis (tabla 1)¹³, no se podían utilizar otras alternativas terapéuticas y no había contraindicación a ranelato de estroncio¹⁰.

Por último, en caso de inadecuación, se procedió al envío de cartas individualizadas por paciente dirigidas al médico de familia donde se indicaba de nuevo las recomendaciones de tratamiento de ranelato de estroncio y la causa de falta de adecuación, registrándose al final del estudio, en noviembre de 2014, el grado de aceptación de la recomendación de retirada o cambio de tratamiento.

La selección de pacientes, así como la estimación del impacto de la intervención se realizó a través de la base de datos de facturación de recetas FARMA[®] mediante la aplicación informática MicroStrategy[®], pertenecientes ambas al Servicio Andaluz de Salud. Estos programas recogen los datos derivados de la prescripción y dispensación de medicamentos y productos sanitarios por parte de los diferentes profesionales sanitarios.

La recogida de datos se hizo mediante consulta de la historia clínica electrónica y del sistema informatizado de prescripción electrónica DIRAYA receta XXI. Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics[®]

20.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY). Se realizó un análisis descriptivo mediante media y desviación típica, o bien, mediana y rango intercuartílico en caso de asimetría, para variables cuantitativas y mediante frecuencias para variables cualitativas.



Esquema general del estudio

Resultados

Al inicio del estudio se identificaron 182 pacientes con ranelato de estroncio. En el período transcurrido entre el envío de la nota informativa MUH (FV), 4/2012 y mayo de 2013 se apreció una reducción de 30 pacientes (16,5%). La reducción obtenida desde junio de 2013 hasta mayo de 2014 fue de 120 pacientes adicionales (65,9%). Desde junio de 2014, cuando se procedió al envío de la nota informativa MUH (FV) 02/2014 y los listados de pacientes, hasta el comienzo de la revisión de la adecuación por parte de farmacia, se produjo

Tabla 1 Algoritmo de decisión terapéutica en la osteoporosis

Edad < 65 años		Edad > 65 años	
Fractura	T-score	Fractura	Z-score
Vertebral	< -1 DE	Vertebral o cadera	Independientemente del valor
No vertebral	< -1 DE	Otra	< -1 DE
No	< -2,5 DE	No	< -1 DE
	Entre -2,5 y -1 DE y factores de riesgo		

DE: desviación estándar; T-score: valor que compara la DMO con respecto a la media de la población adulta joven del mismo sexo; Z-score: valor que compara la DMO con respecto a la media de la población de su misma edad y sexo.

Adaptada de: Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad¹³.

una disminución de otros diez (5,5%). Por tanto, la reducción total tras las tres intervenciones fue del 87,9%.

La edad media de los 22 pacientes que fueron revisados por farmacia para determinar el grado de adecuación fue de 69,0 años (DE = 19,4); el 90,9% eran mujeres. La duración media de tratamiento con ranelato de estroncio era de 54,8 meses (IQR: 43,0-60,6). Doce pacientes habían tenido prescrito previamente otro medicamento para prevención de fracturas siendo prescrito ranelato de estroncio como segunda línea; cinco, alendrónico como principio activo único y dos asociado a colecalciferol, cuatro, risedrónico y uno, raloxifeno. El facultativo que con mayor frecuencia iniciaba el tratamiento era el traumatólogo (10/22), seguido del médico de medicina familiar y comunitaria (6/22) y el reumatólogo (4/22), y, en menor medida, el ginecólogo (1/22) y el rehabilitador (1/22). Tan solo en 6/22 pacientes constaba realizada una densitometría ósea, de los cuales en cuatro casos se cumplían los criterios diagnósticos de osteoporosis según la definición de la OMS¹⁴. En doce pacientes se había recogido el antecedente personal de fractura, siendo las más frecuentes vertebral (22,7%) y cadera (13,6%), seguido de otras como rodilla (9,1%), húmero (4,5%) y tobillo (4,5%). La mayoría (83,3%) de los pacientes que habían tenido una fractura previa tenían más de 65 años de edad.

La prescripción de ranelato de estroncio era inadecuada en 16 pacientes (tabla 2). La contraindicación se debió a la presencia de antecedentes de episodios de tromboembolismo venoso. El grado de aceptación de las

recomendaciones realizadas por farmacia fue del 87,5%, produciéndose en diez pacientes la suspensión de ranelato de estroncio y en cuatro, el cambio a alendrónico o alendrónico/colecalciferol.

Discusión

Este estudio muestra en primer lugar que las estrategias encaminadas a la rápida adecuación de los tratamientos a los cambios en las evidencias científicas han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por parte de los facultativos prescriptores. Por otro lado, que la falta de adecuación del tratamiento con ranelato de estroncio para la prevención de fracturas de osteoporosis es muy elevada.

En nuestro ámbito no existen trabajos que hayan evaluado únicamente la adecuación de la prescripción de ranelato de estroncio; aunque sí hay algunos trabajos realizados en pacientes con fármacos para prevención de fracturas. De forma similar a nuestro estudio, Martínez et al.¹⁵ analizaron la adecuación de la prescripción de fármacos antirresortivos según los criterios de la Guía de Osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria¹³ considerando como recomendación de tratamiento tanto los valores T y Z scores densitométricos como factores de riesgo tales como la edad y el antecedente personal de fractura. Sin embargo, estos autores mostraron que tan solo menos del 15% de las prescripciones eran inadecuadas, aunque dos tercios de estas correspondían con fármacos considerados de primera elección como los bifosfonatos. El elevado porcentaje de tratamiento farmacológico antirresortivo instaurado sin la realización previa de densitometría ósea ni el registro en la historia de fracturas por fragilidad ha sido mostrado en otros estudios. Zwart et al.¹² mostraron niveles de adecuación mucho menores ya que el tratamiento solo estaba justificado en el 8% de las mujeres menopáusicas entre 50 y 80 años. El estudio llevado a cabo por Amaya et al.¹⁶ muestra que la indicación del tratamiento farmacológico para la prevención de la fractura osteoporótica está por debajo del nivel deseable (25,4%) en concordancia con el nivel de adecuación reportado en nuestro estudio (27,3%).

Una de las limitaciones de este estudio es que únicamente se han incluido pacientes con tratamiento con ranelato de estroncio ya instaurado, no teniendo en cuenta los casos de inadecuación por defecto, es decir, pacientes no tratados con indicación de tratamiento, aunque este no era el objetivo del estudio. En segundo lugar, puede existir

Tabla 2 Adecuación del tratamiento con ranelato de estroncio tras revisión de farmacia

Tratamiento adecuado	n		
Sí	6		
No	16		
Criterios de tratamiento para osteoporosis	No	11	
	Sí	No tratamiento previo con otros medicamentos para prevención de fracturas	3
		Contraindicación	2

un sesgo debido al infrarregistro de las historias clínicas. Sin embargo, la inadecuación reportada tras la consulta de estas historias clínicas concuerda con el elevado grado de aceptación de las recomendaciones por parte del médico de familia.

Considerando la falta de adecuación terapéutica descrita en los estudios que pueden ocasionar problemas de seguridad en el paciente, así como costes sanitarios innecesarios, las líneas futuras de investigación deben ir encaminadas a llevar a cabo estrategias de intervención para la retirada de otros tratamientos inadecuados para la prevención de fracturas.

En cuanto a las conclusiones del estudio, el número de pacientes con prescripción activa de ranelato de estroncio ha disminuido considerablemente en el área. Esto indica que las intervenciones dirigidas a la revisión de la adecuación del tratamiento con ranelato de estroncio, en base a las alertas de farmacovigilancia, han sido efectivas.

Lo conocido sobre el tema

- En ocasiones, los fármacos para prevención de fracturas son prescritos en pacientes sin criterios establecidos de osteoporosis.
- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido varias notas informativas de farmacovigilancia sobre ranelato de estroncio.

Qué aporta este estudio

- La falta de adecuación del tratamiento con ranelato de estroncio es muy elevada.
- Las intervenciones dirigidas a la revisión de la adecuación del tratamiento con ranelato de estroncio, en base a las alertas de farmacovigilancia, han sido efectivas, con un alto grado de aceptación por el médico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM*. 2005;98:403-13.
2. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res*. 2005;20:177-84.
3. 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.
4. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, 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.
5. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adams S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2816-22.
6. 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.
7. Ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): Riesgo de tromboembolismo venoso y restricciones dermatológicas graves. Nuevas contraindicaciones de uso. Nota informativa MUH (FV), 4/2012 [consultado 10 May 2012]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH-04-2012.pdf>
8. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (Osseor®, Protelos®): Restricciones de uso. Nota informativa MUH (FV), 2/2014 [consultado 15 Abr 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH-FV-02-2014-ranelato-estroncio.pdf>
9. Ranélate de strontium (Protelos): effets indésirables rapporté en France. *Presse Med*. 2011;40:e453-62.
10. Ficha técnica de Protelos® [consultado 20 Abr 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf
11. Terol C, Quintana-Cerezal JV, Santos-Alvero MJ, Corell M, Marcos P, Crespo AP. Análisis de la prescripción de antirresortivos en el tratamiento de la osteoporosis en Atención Primaria. *Rev Valenciana de Medicina de Familia*. N 40-41.
12. Zwart M, Fradera M, Solanas P, González C, Adalid C. Abordaje de la osteoporosis en un centro de atención primaria. *Aten Primaria*. 2004;33:183-7.
13. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Guía de práctica clínica sobre osteoporosis y prevención de fracturas por fragilidad. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N(2007/02).
14. WHO. Assessment of osteoporotic fracture risk and its role in screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series num 843, Geneve 1994.
15. Martínez Laguna D, Sancho Almela F, Cano Collado E, Gardeñes Morón JM, Morró i Pla J, Cos Claramunt FX. Uso adecuado en Atención Primaria de los fármacos antirresortivos frente a la osteoporosis. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2011;2:77-83.
16. Amaya MC, Gómez MM, Martínez MJ, Lendínez JM. Adecuación del tratamiento preventivo de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas. *Semergen*. 2010;36:121-7.