

Original breve

# Impacto de una alerta sanitaria sobre la utilización de ranelato de estroncio

Eduardo Carracedo-Martínez\* y Agustín Pía-Morandeira

Área Sanitaria de Santiago de Compostela, Servicio Gallego de Salud (SERGAS), Santiago de Compostela, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 16 de junio de 2009  
Aceptado el 9 de octubre de 2009

### Palabras clave:

Ranelato de estroncio  
Osteoporosis  
Utilización de medicamentos

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la evolución del uso de ranelato de estroncio tras la publicación de una alerta sanitaria en noviembre de 2007 sobre los riesgos de desarrollo de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por este medicamento.

**Método:** Se calculan las DHD (dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día) mensuales de ranelato de estroncio entre 2006 y 2008 en un área sanitaria de España. Se analizan los datos gráficamente y mediante un modelo de regresión múltiple.

**Resultados:** La representación gráfica muestra una tendencia a largo plazo creciente durante todo el periodo de estudio, aunque el ritmo de crecimiento es inferior después de la emisión de la alerta. El modelo de regresión múltiple muestra que la alerta sanitaria resulta ser estadísticamente significativa.

**Conclusión:** La utilización de ranelato de estroncio sigue creciendo después de la emisión de la alerta sanitaria, aunque a un ritmo menor que antes.

© 2009 SESPAS. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Impact of a health safety warning on strontium ranelate utilization

### ABSTRACT

### Keywords:

Strontium ranelate  
Osteoporosis  
Drug utilization

**Objective:** To evaluate changes in the use of strontium ranelate following a health safety warning in November 2007 on the risks of the development of DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) with the use of this medicine.

**Method:** Monthly strontium ranelate DHD (daily defined doses/1,000 inhabitants/day) were calculated between 2006 and 2008 in a health area of Spain. The data were analyzed graphically and through a multiple regression model.

**Results:** Graphical representation showed a long-term rising trend throughout the study period, although growth slowed after the safety warning was issued. The multiple regression model showed that the health warning was statistically significant.

**Conclusion:** The use of strontium ranelate continues to grow after the issue of the health safety warning, although at a slower pace than previously.

© 2009 SESPAS. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El ranelato de estroncio es un medicamento de administración oral indicado para tratar la osteoporosis posmenopáusica, cuya comercialización en España se realizó a mediados de la presente década. Esta molécula contiene ácido ranélico, un ácido orgánico sin actividad farmacológica, y dos átomos de estroncio. El estroncio se utilizó en los años 1950 como tratamiento de la osteoporosis, pero se dejó de utilizar porque se observaron defectos en la mineralización, probablemente debidos a la utilización de altas dosis y dietas pobres en calcio<sup>1</sup>.

El ranelato de estroncio, cuando se emplea en mujeres con fracturas vertebrales previas, ha demostrado una ligera eficacia en la prevención de nuevas fracturas vertebrales<sup>2</sup>, pero no ha resultado superior al placebo en las fracturas de cadera<sup>3</sup>.

El principal riesgo en cuanto a su seguridad, ya conocido en el momento de su comercialización, era el aumento de la incidencia de enfermedad tromboembólica. Sin embargo, en noviembre de

2007, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una alerta advirtiendo del riesgo de un síndrome de hipersensibilidad grave conocido como DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ya que en la Unión Europea se habían detectado 16 casos, dos de ellos mortales. El DRESS consiste en erupción, fiebre y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado; los síntomas suelen aparecer entre 3 y 6 semanas después de iniciarse la toma del medicamento. En esta alerta se advierte a los profesionales sanitarios que recomienden a los pacientes que consuman estos medicamentos la suspensión del tratamiento en caso de que aparezca erupción, y que acudan a su médico para valorar la posibilidad de aparición de un DRESS.

El objetivo de este artículo es evaluar la evolución del uso de ranelato de estroncio en un área sanitaria de España tras la publicación de la alerta sanitaria sobre los riesgos de desarrollo de DRESS.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo sobre la evolución del consumo de ranelato de estroncio por la población en el área sanitaria de Santiago de Compostela. Esta área sanitaria

\* Autor para correspondencia.

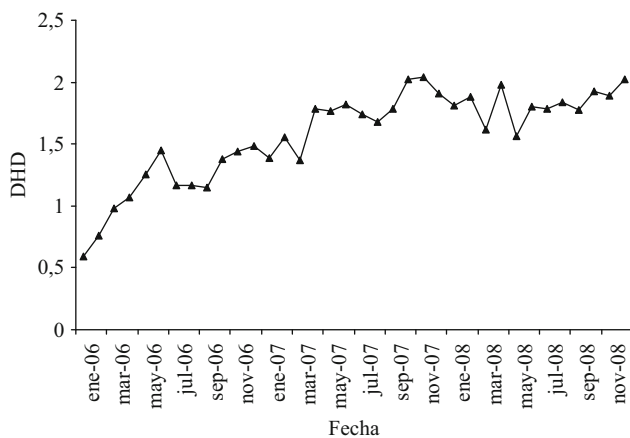
Correo electrónico: eduardo.carracedo.martinez@sergas.es  
(E. Carracedo-Martínez).

se encuentra en el noroeste de España y comprende una población de 383.125 habitantes. La prevalencia estimada de osteoporosis es del 26% en las mujeres mayores de 50 años<sup>4</sup>. El periodo de estudio comprende desde enero de 2006 hasta diciembre de 2008, por lo que se puede analizar el consumo de ranelato de estroncio en fechas posteriores a la publicación de la alerta sanitaria (noviembre de 2007) y compararlo con el de los meses anteriores.

La información sobre el consumo de ranelato de estroncio se obtuvo de la base de datos del Sistema Nacional de Salud, en forma agregada de número de envases dispensados de medicamentos conteniendo ranelato de estroncio por cada mes en toda el área de estudio. Estos datos de envases mensuales se transformaron en el número de dosis diarias definidas (DDD) de ranelato de estroncio por mes considerando que una DDD son 2000 mg de ranelato de estroncio, y finalmente se transformó en número de DDD por 1.000 habitantes y día (DHD), que es la medida de utilización de medicamentos recomendada por la Organización Mundial de la Salud porque permite una mejor comparación del uso de medicamentos entre diferentes regiones<sup>5</sup>.

Como una primera aproximación se realizó una gráfica para contrastar el tiempo con el número de DHD de ranelato de estroncio.

Para el análisis estadístico se desarrolló un modelo de regresión lineal múltiple para intentar averiguar la existencia y la intensidad de la relación entre las variables dependientes y las variaciones en las DHD. Las variables consideradas fueron, como variable dependiente, el número mensual de DHD de ranelato de estroncio, y como variables explicativas una variable ordinal (tiempo: 0, 1, 2, 3...) que refleja el ritmo de crecimiento o decrecimiento mensual, y una variable dicotómica (alerta sanitaria) que toma el valor 0 antes de la publicación de la alerta y 1 después de ella. De este modo podremos evaluar la influencia del suceso «publicación de la alerta sanitaria» ajustado por el tiempo. Se considera estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ .



**Figura 1.** Evolución temporal en las DHD (dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día) de ranelato de estroncio.

**Tabla 1**

Resultados de la regresión múltiple (influencia de la alerta sanitaria sobre el consumo de ranelato de estroncio ajustada por el tiempo)

| Variables        | Coeficiente | Intervalo de confianza del 95% |                 | Error estándar | t      | p       |
|------------------|-------------|--------------------------------|-----------------|----------------|--------|---------|
|                  |             | Límite inferior                | Límite superior |                |        |         |
| Tiempo           | 0,123       | 0,094                          | 0,152           | 0,014          | 8,671  | < 0,001 |
| Alerta sanitaria | -1,049      | -1,655                         | -0,443          | 0,298          | -3,526 | 0,001   |

## Resultados

En la **figura 1** se muestra la evolución del número de DHD a lo largo del periodo contemplado en este estudio, y se observa que se produce una tendencia a largo plazo creciente, pero con un ritmo de crecimiento inferior después de la publicación de la alerta sanitaria.

Para la regresión múltiple fue necesario realizar una transformación cuadrática del número de DHD de ranelato de estroncio para así conseguir la normalidad de la variable independiente, lo cual es una condición necesaria para una correcta utilización de esta metodología. Los resultados de la regresión múltiple mostraron en el análisis de la varianza (ANOVA) una  $p < 0,001$ , y como medida de bondad de ajuste mostraron un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de 0,792. En cuanto a la significación de los coeficientes de regresión, en la **tabla 1** se muestran los resultados y puede observarse que el coeficiente de la alerta sanitaria resulta ser estadísticamente significativo.

## Discusión

En este estudio se observa que tras la emisión de la alerta sanitaria sobre el ranelato de estroncio continúa aumentando su uso, aunque a un ritmo menor que previamente.

No hemos localizado otros estudios sobre la evolución del consumo de ranelato de estroncio tras la emisión de una alerta sanitaria sobre él en España, pero sí sobre alertas sanitarias respecto a otros medicamentos que han encontrado resultados diferentes, como un estudio en la región de Valencia que halló que las DHD de los «coxib» disminuyeron ligeramente tras la emisión de una alerta sanitaria sobre sus riesgos cardiovasculares, pero con una pronta tendencia a aumentar<sup>6</sup>, u otro estudio en el País Vasco que encontró que la utilización de tacrolímús y pimicrolíímús tópicos disminuyó ligeramente a corto plazo tras la emisión de una alerta sobre su riesgo de cáncer, pero que a largo plazo se observa una recuperación del crecimiento de la utilización de estos fármacos<sup>7</sup>. Un estudio en Asturias halló que tras las alertas sanitarias sobre los riesgos del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) la utilización continuaba disminuyendo; descenso que había empezado a ocurrir años antes, si bien no se observa en la forma de THS más cara y de más reciente comercialización (tibolona), ya que su utilización continuaba creciendo<sup>8</sup>.

En Canadá se encontró una situación similar a la del presente estudio, pues en la región de Ontario el número de recetas de antipsicóticos atípicos dispensadas a ancianos con demencia seguía creciendo tras la emisión de alertas sanitarias sobre sus riesgos cardiovasculares, aunque se observaba una ligera disminución en el ritmo de crecimiento con respecto a la situación previa a las alertas<sup>9</sup>.

Estudios realizados en Estados Unidos también obtienen resultados variables. Un estudio en el programa Medicaid de Idaho no encontró una disminución en el número de recetas de cisaprida tras una alerta sobre los riesgos cardíacos de ésta, ni tampoco se observó una disminución tras otra alerta sobre el mismo tema publicada 7 meses después, ya que la utilización de

cisaprida continuó aumentando, y no fue hasta 2 años más tarde, con una tercera alerta sobre los riesgos de la cisaprida, cuando se observó una disminución en el número de recetas de este medicamento<sup>10</sup>. Algo parecido se halló en un estudio sobre la evolución del número de recetas del antidiabético troglitazona en el programa Medicaid de Idaho, donde encontraron que la utilización de este medicamento continuó creciendo después de emitir tres alertas sobre su riesgo hepático (octubre de 1997, diciembre de 1997 y junio de 1998), y no fue hasta la cuarta alerta, en junio de 1999, cuando se observó una disminución en el número de recetas de troglitazona<sup>10</sup>. Por el contrario, un estudio en una de las grandes aseguradoras privadas de Estados Unidos observó una disminución en el número de recetas de telitromicina tras una alerta sanitaria sobre los riesgos de este medicamento<sup>11</sup>. Por último, un estudio con datos de otra de las grandes aseguradoras privadas de Estados Unidos encontró una disminución en el número de recetas de pioglitazona y rosiglitazona tras la emisión de alertas sanitarias sobre sus riesgos<sup>12</sup>.

Entre las limitaciones de este estudio se encuentra el hecho de que al tratarse de un estudio ecológico que analiza series temporales se debe actuar con cautela si se pretende establecer una relación de causalidad entre la publicación de la alerta sanitaria y la evolución del uso de ranelato de estroncio, porque podría haber otros factores desconocidos que expliquen los cambios (por ejemplo, la comercialización de nuevos medicamentos indicados en la osteoporosis). Por otra parte, el que este estudio sólo analice un área sanitaria influye en la generalización de los resultados. Asimismo, este trabajo analiza la evolución del uso de estroncio sólo los primeros 12 meses después de la alerta, por lo que sería interesante realizar estudios que consideren un periodo de tiempo más largo.

La principal conclusión de este estudio es que en el periodo después de la emisión de la alerta sanitaria sobre el ranelato de estroncio la utilización de este medicamento continúa creciendo, aunque a un ritmo menor que previamente.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Financiación

Sin financiación.

### Contribución de autoría

E. Carracedo-Martínez concibió el estudio. A. Pía-Morandeira obtuvo los datos. E. Carracedo-Martínez realizó el análisis. Ambos autores aportaron ideas, interpretaron los hallazgos, revisaron los borradores del manuscrito y aprobaron la versión final.

### Bibliografía

1. Fuleihan GEH. Strontium ranelate – a novel therapy for osteoporosis or a permutation of the same? *N Engl J Med.* 2004;350:504–6.
2. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459–68.
3. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816–22.
4. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001;116:86–8.
5. Dukes MNG. Drug utilization studies: methods and uses. WHO Regional Publications, European Series; 1993. p. 45.
6. Peiró S, Cervera P. Desde los AINE recomendados a la recomendación de los AINE. *Gac Sanit.* 2005;19:486–91.
7. Elizondo-López de Landache I, Bracera-Izaguirre L. Influencia de una nota de seguridad emitida por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el uso de los principios activos tópicos pimecrolimus y tacrolimus. *Pharm Care Esp.* 2008;10:94–6.
8. Mosquera Tenreiro C. Cambios en el uso de la terapia hormonal sustitutiva tras una intervención informativa dirigida a mujeres y prescriptores. *Gac Sanit.* 2009;23:100–3.
9. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, et al. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ.* 2008;179:438–46.
10. Wilkinson JJ, Force RW, Cady PS. Impact of safety warnings on drug utilization: marketplace life span of cisapride and troglitazone. *Pharmacotherapy.* 2004;24:978–86.
11. Gleason PP, Walters C, Heaton AH, et al. Telithromycin: the perils of hasty adoption and persistence of off-label prescribing. *J Manag Care Pharm.* 2007;13:420–5.
12. Starner CI, Schafer JA, Heaton AH, et al. Rosiglitazone and pioglitazone utilization from January 2007 through May 2008 associated with five risk-warning events. *J Manag Care Pharm.* 2008;14:523–531.