

EDITORIAL / Editorial

EL ESTRONCIO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Ariel Sánchez*

Centro de Endocrinología, Rosario.

En la actualidad, siendo la osteoporosis una enfermedad crónica, su tratamiento acompaña al paciente durante décadas. El médico frecuentemente elige como primera opción un bifosfonato para un paciente de reciente diagnóstico. Hoy en día se sabe que, además de por sus efectos adversos (por ejemplo intolerancia gastrointestinal), los bifosfonatos deben ser suspendidos luego de algunos años de uso debido al riesgo de fracturas atípicas y osteonecrosis de mandíbula.^{1,2} Es así como el profesional necesita otra opción para continuar el tratamiento de estos pacientes. El ranelato de estroncio (RSr) es una alternativa terapéutica para la osteoporosis ya que tiene un mecanismo único de acción dual que no conlleva los riesgos de los bifosfonatos.³

Se ha demostrado que, a los pocos meses de iniciado el tratamiento con RSr, los marcadores bioquímicos de formación ósea aumentan y los de resorción disminuyen,⁴ lo que permite evaluar el impacto sobre el recambio óseo y predecir la respuesta densitométrica al cabo de un año o más.⁵

Su efecto antifracturario ha sido bien documentado, tanto en vértebras como en cadera,⁵ y hay una fuerte asociación entre la respuesta densitométrica y la protección antifractura.⁶ Recientemente hemos publicado la experiencia acumulada por 10 centros argentinos especializados, que corrobora el aumento de la DMO con el uso de RSr en 350 pacientes con osteoporosis posmenopáusia tratadas previamente con bifosfonatos.⁷

Después del tratamiento con RSr se registra mayor tasa de aposición mineral en el hueso esponjoso, según estudios de histomorfometría. Usando μ CT de biopsias óseas tomadas de seres humanos tratados con RSr por más de 5 años se ha documentado aumento en el grosor cortical y trabecular y en el número de trabéculas, sin ningún cambio en la porosidad cortical.⁸ También, luego de 2 años de tratamiento se ha observado mayor espesor cortical y trabecular en la tibia distal con RSr que con alendronato utilizando HR-pQCT.⁹

Después de un tratamiento de 36 meses con RSr en mujeres con osteoporosis posmenopáusia, los iones Sr reemplazan parcialmente al calcio en los cristales de hidroxapatita, y solo en hueso recién formado.^{10,11} Además, el estroncio contenido en el hueso alcanza una meseta a 3 años, representando el 1,5-2,0% del peso del tejido en este último estudio de biopsia.¹¹ Sin embargo, en el estudio de una sola voluntaria osteoporótica que tomaba suplementos orales

* Correo electrónico: asanchez@circulomedicorosario.org



de citrato de estroncio, el Sr óseo se determinó *in vivo* por fluorescencia de rayos X; en ese caso se encontraron aumentos continuos en dedo y tobillo, con valores después de 800 días que representaban 7 y 15 veces, respectivamente, los niveles basales.¹² En cuanto a la “sobreestimación” de la DMO, el factor de corrección molar de Sr es 10% por cada 1% de contenido relativo de Sr en hidroxapatita, independientemente del dispositivo DXA utilizado.¹³

En los estudios SOTI y TROPOS, un número apreciable de pacientes osteopénicos normalizaron su DMO luego de 3 años de tratamiento con RSr. En un estudio *post hoc*, las tasas fueron 58% en columna y 19,6% en cadera total *versus* 11,9% y 1,6% en el grupo testigo, respectivamente.¹⁴

Hemos confirmado que la respuesta densitométrica a RSr en pacientes tratados previamente con bifosfonatos es menor que en los pacientes no expuestos previamente a dichos fármacos.^{7,15} Pero aun en pacientes pretratados con bifosfonatos, el incremento de la DMO puede ser de importante magnitud y llegar a valores normales.¹⁶

En nuestra limitada experiencia, el estroncio (como ranelato u otra sal más simple) puede aumentar la DMO en sujetos jóvenes osteopénicos.^{17,18}

El RSr no debe administrarse durante el embarazo, aunque ha sido usado luego del parto para tratar la osteoporosis inducida por el embarazo, con buen resultado.¹⁹

El RSr es un recurso farmacológico para promover la formación del callo en fracturas con retardo de consolidación.²⁰

No todos los pacientes que reciben estroncio responden con incremento de la mineralización ósea, quizá debido a distintas variantes alélicas del sensor-receptor de calcio en las células blanco. En mujeres posmenopáusicas no tratadas previamente con bifosfonatos, la tasa de respondedoras a RSr con aumento significativo de la DMO a nivel de la columna lumbar es de 60%, y a nivel de la cadera total, de 58%.²¹

Los efectos adversos del RSr son los siguientes:

a) Al inicio del tratamiento, el compuesto puede tener un efecto laxante, por lo que conviene comenzar indicando la mitad de la dosis diaria (es decir, 1 g) para, según la tolerancia, aumentar a 2 g/día después de unas semanas; otros efectos gastrointestinales son infrecuentes, leves en magnitud, y solo raramente obligan a interrumpir el tratamiento.

b) Puede haber una reacción de hipersensibilidad en las primeras 4-8 semanas de la administración, que clínicamente se manifiesta con erupción cutánea y que se acompaña con eosinofilia en sangre periférica. Si este síntoma se minimiza o se enmascara con medicación sintomática y el ranelato de estroncio sigue administrándose, pueden sobrevenir severas complicaciones parenquimatosas (hepatopatía, nefropatía). El síndrome es conocido por su sigla en inglés como *DRESS (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms)*. Es extremadamente infrecuente y, en los registros del laboratorio de origen (Servier, Francia), se estima su ocurrencia en 1 caso cada 70 000 usuarios. En mi práctica siempre advierto que cualquier manifestación cutánea inusual (prurito o erupción) durante el primer trimestre de tratamiento debe comunicarse al médico tratante o al clínico, y el medicamento se debe interrumpir. En los pocos casos en que he debido aconsejar la discontinuación del RSr (generalmente por prurito localizado o generalizado), he indicado su sustitución por carbonato de estroncio en preparación magistral, ya que se trata de un compuesto inorgánico, no alergénico.

c) Ya en los primeros estudios clínicos publicados se vio un leve aumento en la incidencia de flebotrombosis en usuarias de RSr con respecto al grupo testigo. En las extensiones de esos estudios y en los registros de seguridad se ha visto un incremento del riesgo de tromboembo-

lismo venoso y pulmonar, y también de infarto de miocardio, en este último caso sobre la base del autorreporte del problema por parte de pacientes, Bolland y Grey han analizado en detalle los efectos cardiovasculares adversos del RSr.²²

Los órganos sanitarios regulatorios de la Unión Europea recomiendan –a partir de 2014– una cuidadosa selección de los pacientes en los que resulta seguro el uso del RSr. Este no debería indicarse en sujetos con antecedentes de insuficiencia arterial coronaria o periférica, o de insuficiencia cardíaca, o de accidente cerebrovascular, o con hipertensión arterial mal controlada.²³ Estas recomendaciones han sido respaldadas por la ANMAT. En la experiencia colaborativa argentina no hubo efectos adversos serios en 350 pacientes seguidos por un año.⁷

En conclusión, vemos que el RSr es ampliamente utilizado para el tratamiento de la osteoporosis. Es un fármaco eficaz y seguro, a condición de que los pacientes por tratar sean adecuadamente seleccionados.^{4,23}

Referencias

1. Sánchez A. ¿Qué son las fracturas atípicas de fémur? (Editorial). *Actual Osteol* 2012; 8:145-9.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-56.
3. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42:129-38.
4. Galich A. Ranelato de estroncio: tratamiento para la osteoporosis (revisión). *Actual Osteol* 2011; 7:19-34.
5. 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.
6. Bruyère O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-81.
7. Brun L, Galich AM, Vega E, et al. Strontium ranelate effect on bone mineral density is modified by previous bisphosphonate treatment. *SpringerPlus* 2014; 3:676.
8. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008; 23:215-22.
9. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; 30:1341-8.
10. Li CH, Paris O, Siegel S, et al. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25:968-75.
11. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Delmas PD, Meunier PJ. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int* 2010; 21:667-77.
12. Moise H, Adachi JD, Chettle DR, Pejović-Milić A. Monitoring bone strontium levels of an osteoporotic subject due to self-administration of strontium citrate with a novel diagnostic tool, in vivo XRF: a case study. *Bone* 2012; 51:93-7.
13. Pors Nielsen S, Slosman D, Sorensen OH, et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by



- dual-X-ray absorptiometry. *J Clin Densit* 1999; 2:371-9.
14. Malaise O, Bruyère O, Reginster JY. Strontium ranelate normalizes bone mineral density in osteopenic patients. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19:330-3.
 15. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int* 2012; 23:295-303.
 16. Sánchez JA. Normalization of bone mineral density after five years of treatment with strontium ranelate. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12:251-2.
 17. Chiarpenello J, Sánchez A. Ranelato de estroncio para tratar la osteoporosis: ¿a partir de qué edad? Dos casos clínicos. *Rev Med Rosario* 2009; 75:60-4.
 18. Sánchez A. Adolescente osteopénico tratado con carbonato de estroncio. *Actual Osteol* 2012; 8:183-4.
 19. Tanriover MD, Gul Oz S, Sozen T, Kilicarslan A, Guven GS. Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis with severe vertebral deformities: Can strontium ranelate be a new alternative for the treatment? *Spine J* 2009; 9:e20-4.
 20. Sánchez A, Salerni H. Retardo de consolidación de fracturas. *Actual Osteol* 2015; 11:47-56.
 21. Sánchez A, Brun LR, Salerni H, et al. Evaluación de la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis posmenopáusica tratadas con ranelato de estroncio o denosumab (resumen). *Actual Osteol* 2015; 11(Supl 1):64-5.
 22. Bolland MJ, Grey A. A comparison of adverse event and fracture efficacy data for strontium ranelate in regulatory documents and the publication record. *BMJ Open* 2014; 4:e005787.
 23. Reginster JY, Brandi ML, Cannata-Andía J, et al. The position of strontium ranelate in today's management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2015; 26:1667-71.