

ACTUALIZACIONES / *Reviews*

RANELATO DE ESTRONCIO: TRATAMIENTO PARA OSTEOPOROSIS

Ana María Galich

Sección de Osteopatías Metabólicas del Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

El estroncio es un catión divalente que incrementa la formación ósea y disminuye la resorción. Este mecanismo de acción dual, dissociando el remodelado, puede explicarse por su acción a nivel del receptor sensor de calcio de osteoblastos, estimulando la diferenciación y actividad de osteoblastos e inhibiendo diferenciación y la acción de osteoclastos vía receptor RANK-L (ligando del receptor del activador nuclear del factor kB). Es efectivo para reducir las fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes menopáusicas. Disminuye la incidencia de fracturas de cadera en pacientes >74 años con factores de riesgo adicionales. Se ha demostrado persistencia de su acción luego de 8 años de tratamiento. La acumulación de estroncio en el tejido óseo es progresiva hasta alcanzar un máximo al tercer año de tratamiento. La eliminación del mismo, al terminar la terapia, puede inferirse por el cambio de los marcadores bioquímicos al tercer mes de suspendido, sugiriendo que la droga es eliminada rápidamente. Se administra en forma de suspen-

sión oral, tiene buena tolerancia y los efectos adversos son leves, similares al placebo.

Es una buena opción para el tratamiento de osteoporosis.

Palabras claves: osteoporosis, ranelato de estroncio, tratamiento.

Summary

STRONTIUM RANELATE IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Strontium is a divalent cation that is capable of increasing bone formation and reducing bone resorption. This dual mechanism of action, dissociating remodelling, could be explained by its action at the level of the calcium-sensing receptor on the osteoblast, stimulating the replication, differentiation and activity of the osteoblast and inhibiting the activity of the osteoclasts via receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANK-L). Strontium ranelate is effective in reducing the risk of vertebral fractures and nonvertebral fractures in menopausal patients. Strontium

* Dirección postal: Hospital Italiano de Buenos Aires, Gascón 450, (C1181ACH) Ciudad de Buenos Aires. Correo electrónico: ana.galich@hospitalitaliano.org.ar



ranelate is effective in decreasing hip fracture rate in patients who are 74 years old with additional risk factors. Strontium ranelate has demonstrated its persistence for up to 8 years of therapy. The elimination of strontium from the bone after the termination of therapy is shown by the changes in biochemical markers, seen as early as 3 months after discontinuing therapy, suggesting that the drug is released rapidly. Strontium accumulation in bone tissue is progressive until a maximum at the third year of treatment. Strontium ranelate is administered orally as a suspension and is generally well tolerated. The incidence of adverse events is mild, and these do not significantly differ between strontium ranelate and placebo recipients. Strontium is a good option for the treatment of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, strontium ranelate, treatment

Introducción

El estroncio es un catión divalente similar a calcio y magnesio. Su peso molecular es el doble del calcio y determinaría muchos de los cambios en la densidad mineral ósea. Está presente en muy bajas concentraciones en el esqueleto humano (Tabla 1). Es un metal alcalino que no se encuentra libre en la naturaleza porque rápidamente se oxida. Ingresa al organismo con los vegetales y cereales de la dieta, 2 a 4 mg diarios. La absorción intestinal es de 20-25%. Se une en forma variable a las proteínas de los líquidos biológicos, en grado similar al calcio.

Este metal fue descubierto en 1790 en las

minas de plomo de un pueblo de Escocia, Strontian, de donde proviene su nombre. Se aisló químicamente en 1808.

En 1952 se realizaron las primeras observaciones sobre la utilidad para el tratamiento de afecciones óseas.

El estroncio tiene un comportamiento cinético similar al calcio y comparten transportadores comunes en el epitelio digestivo y renal. Es menor la absorción intestinal de estroncio, posiblemente por su mayor peso molecular, en tanto en riñón su excreción es muy superior, probablemente por menor reabsorción.¹ El ranelato de estroncio ha sido introducido en la actualidad como terapéutica para la osteoporosis.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El ranelato de estroncio es una sal formada por dos moléculas de estroncio estable y una de ácido ranélico (Figura 1). El ácido ranélico es un transportador que hace más agradable el tratamiento mientras que estroncio es el componente activo con gran afinidad por el hueso. Actúa aumentando la formación y disminuyendo la resorción, de esta manera establece un desacople del remodelado a favor de la formación.² A corto plazo, el estroncio se adsorbe sobre los cristales de hidroxiapatita en el hueso de reciente formación y, a largo plazo, se intercambia con el calcio y permanece unido al esqueleto.³

La Comisión Internacional de Protección Radiológica (ICRP) considera que, luego de la administración de una dosis única de estron-

Tabla 1: Propiedades fisiológicas del calcio, magnesio y estroncio y su distribución en un individuo varón de 70 kg. Modificado de Pors Nielsen, 2004.

Elemento	Número atómico	Peso atómico	Cantidad (g)	% de masa corporal
Mg	12	24,32	19	0,027
Ca	20	40,04	1000	1,4
Sr	38	87,63	0,32	0,00044

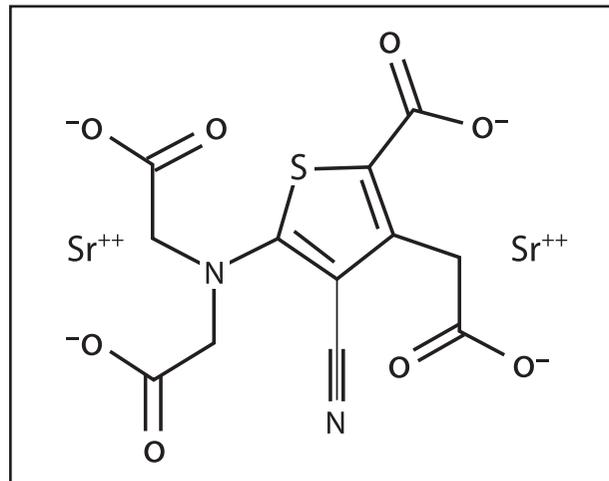


Figura 1. Estructura química del ranelato de estroncio.

cio, el esqueleto retiene a los 3 meses, al año y a 3 años, el 20%, 15% y 10% respectivamente de la cantidad absorbida a nivel intestinal.³ Por lo tanto, con una dosis diaria de 2 g y considerando 25% de absorción intestinal, luego de 3 años existirán 30 g de estroncio en el esqueleto.

Efectos in vitro

A bajas dosis (1 mM), el ranelato de estroncio estimula la replicación de células osteoprogenitoras (30-50%) e incrementa la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas (35%) durante 24 hs, en cultivos de osteoblastos de calota de rata.

También aumenta la diferenciación y función de osteoblastos murinos primarios. Promueve la diferenciación y mineralización de osteoblastos humanos y aumenta la formación de células símil osteocitos. Por otra parte, en cultivos de osteoclastos animales, inhibe la diferenciación y la actividad resortiva de los mismos.²

Los estudios *in vitro* sugieren que el estroncio actúa a nivel del receptor-sensor de calcio (CaSR) de osteoblastos para ejercer sus efectos sobre la formación y resorción ósea. Se comporta como agonista del CaSR y promueve la replicación, diferenciación y supervivencia de osteoblastos. También activa señales

mitogénicas (proteínkinasa C y MAPK p38 [activador mitogénico p38 proteínkinasa]) e incrementa la expresión de genes tempranos, *c-fos* y *erg-1*, implicados en la replicación de osteoblastos.

Induciría apoptosis de osteoclastos vía CaSR, de manera diferente al calcio pero potenciando el efecto apoptótico y la inhibición de la resorción ósea.

También inhibe la diferenciación de osteoclastos modificando la relación entre el ligando del receptor del activador nuclear del factor kB (RANKL) y la osteoprotegerina. En cultivos de osteoblastos humanos, estroncio disminuye la expresión de RANKL y aumenta osteoprotegerina, independientemente del grado de maduración de osteoblastos, y disminuye la osteoclastogénesis.

En resumen, en cultivos celulares, el estroncio a bajas dosis aumenta la diferenciación y actividad de osteoblastos, eleva la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas e incrementa los núcleos de mineralización, en tanto disminuye la osteoclastogénesis y la actividad de osteoclastos.

Efectos in vivo

En estudios animales, el ranelato de estroncio mejora la geometría, la microarquitectura y la calidad del tejido óseo contribuyendo al



aumento de la resistencia y disminución de las fracturas.

Las ratas tratadas durante 2 años incrementaron la resistencia ósea (medidas por test de compresión) y la masa cortical y trabecular mejorando la microarquitectura.

En modelos de ratas ovariectomizadas, el tratamiento con estroncio durante 1 año, evitó la pérdida ósea y la degradación de la microarquitectura y mejoró los parámetros de calidad ósea. También mejoraron los índices dinámicos de formación ósea.²

Farmacocinética

La dosis de ranelato de estroncio es de 2 g administrados una vez por día.⁴

La absorción es dosis dependiente pero probablemente los mecanismos activos sean saturables, porque el área de concentración bajo la curva no es proporcional a la dosis de 0,25-8 g.

Una dosis única de 2 g determina una concentración máxima de ~6 mg/l a las 3 horas y el equilibrio se alcanza luego de 2 semanas de tratamiento. La biodisponibilidad es de 25% (19-27%) y disminuye 60-70% si conjuntamente se ingieren calcio o alimentos, por lo cual deberán evitarse antes o después de la droga.²

La afinidad por las proteínas plasmáticas es baja, en tanto la unión al tejido óseo es alta. Las biopsias de cresta ilíaca de mujeres tratadas durante 5 años demostraron pequeñas cantidades de estroncio en el hueso recién formado, de manera dosis dependiente, alcanzando una meseta a los 3 años. No hay datos sobre la eliminación luego de suspendido pero, por las modificaciones de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo a 3 meses de discontinuado, se considera que la droga se elimina rápidamente.

El estroncio no se metaboliza en el organismo. Tiene una vida media de aproximadamente 60 hs y la mitad de la dosis es excretada por vía renal y el resto por secreción gastrointestinal y por la liberación lenta desde el hueso.

No existe relación entre la edad y la depuración de estroncio. No es necesario ajustar la dosis con falla renal leve-moderada (tasa de filtrado 30-70 ml/min), aunque la depuración de estroncio en mujeres menopáusicas, con dicha función renal disminuye un 30%, elevando su concentración plasmática. No hay datos en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtrado < 30 ml/min).

La administración de vitamina D no tiene interacciones farmacocinéticas con estroncio, tampoco los antiinflamatorios no esteroideos (aspirina y paracetamol) ni los antagonistas de canales de calcio.²

Efectos sobre la calidad de vida

Es efectivo para aliviar el dolor lumbar en las pacientes con osteoporosis menopáusicas. Una mayor proporción de pacientes (30%) permanece sin lumbalgia luego de 3 años de tratamiento (14,5% vs 0,8%, $p < 0,05$) y el efecto es mayor durante el primer año de tratamiento.²

El 42% de las pacientes tratadas de SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention Study*) y TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis Study*) presentó atenuación de la progresión radiológica de osteoartritis espinal (9,9% vs 17,1%, RR 0,58; 95% IC 0,42-0,79) con mantenimiento de los espacios intervertebrales.²

También atenuó la progresión de la cifosis dorsal. Luego de 3 años de tratamiento, el incremento del índice de cifosis dorsal fue menor con estroncio que con placebo (3,71% vs 4,70%, $p < 0,001$ en cada grupo vs basal).²

El estroncio puede aumentar la curación de fracturas. Fue observado en ratas tratadas durante 8 semanas con mejoría significativa ($p < 0,01$) de las propiedades mecánicas de las tibias fracturadas. El hueso en el sitio de fractura fue más maduro y de mejor distribución. En estudio comparativo con teriparatide, en animales, ambas drogas incrementaron significativamente el volumen del callo óseo ($p < 0,05$).²

Efectos sobre los marcadores óseos de formación y resorción

El efecto dual de ranelato de estroncio se manifiesta en los marcadores del metabolismo óseo, con incremento de los indicadores de formación (fosfatasa alcalina ósea [FAO]) y disminución de los resortivos (hidroxiprolina,

desoxipiridinolina y C-telopéptidos [CTX]) en animales y en pacientes con osteoporosis.

En mujeres con osteoporosis menopáusica, los niveles de FAO se incrementan y los de CTX disminuyen significativamente respecto del placebo a partir del basal luego de 3 años de tratamiento (Figura 2).⁵ El incremento de

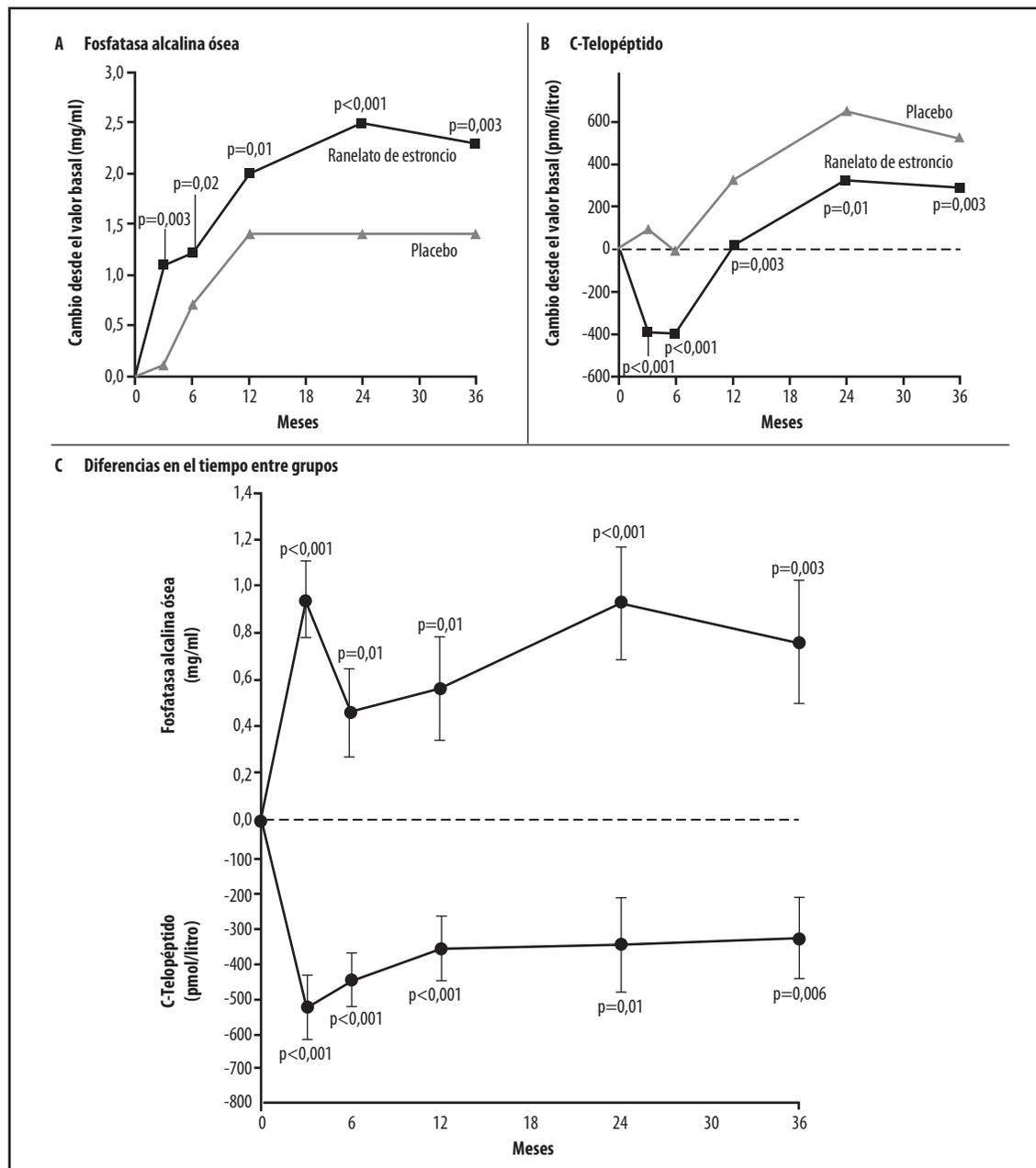


Figura 2. Cambios en los marcadores del metabolismo óseo bajo tratamiento con ranelato de estroncio. A) FAO, cambios absolutos desde el basal. B) Cambios absolutos de CTX a partir del basal. C) Diferencia entre los marcadores en ambos grupos. Modificado de Meunier *et al.*, 2004.



FAO (8,1%, $p < 0,001$) y el descenso de CTX (12,2%, $p < 0,001$) fueron más pronunciados durante los primeros 6 meses y la disociación se mantuvo durante todo el tratamiento. La suspensión de la terapia, luego de 4 años, determinó incremento de CTX y descenso de FAO a los 3 meses, indicando que la droga es liberada rápidamente del hueso.

También se verificó descenso de C-telopéptidos del colágeno tipo II, marcadores del metabolismo del cartílago, indicando que ranelato de estroncio puede prevenir la degradación del colágeno articular.

En una evaluación comparativa con teriparatide, ranelato de estroncio presentó modestos cambios bioquímicos luego del período de evaluación.⁶

Eficacia sobre fracturas vertebrales

El ranelato de estroncio es efectivo para reducir el riesgo de fracturas vertebrales. Los estudios SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention study*) y TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis Study*) demostraron reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales, respecto del placebo, de 41% y 39% respectivamente luego de 3 años de tratamiento. SOTI demostró reducción máxima durante el primer año, 49% para nuevas fracturas (RR= 0,51, IC 95% 0,36-0,74, $p < 0,001$) y 52% para fracturas sintomáticas (RR= 0,48, IC 95% 0,29-0,80, $p = 0,003$).⁵ En tanto, en TROPOS la reducción de fracturas morfométricas (evaluadas radiográficamente por la clasificación de Genant) fue 45% para el primer año (RR=0,55, IC 95% 0,39-0,77, $p < 0,001$) y 32% en quienes presentaban una fractura previa (RR=0,68; IC 95% 0,53-0,85, $p < 0,001$).⁷ SOTI evaluó 1.649 pacientes menopáusicas con osteoporosis y por lo menos una fractura vertebral durante 3 años, en tanto en TROPOS se estudiaron 5.091 pacientes durante 5 años con una primera evaluación estadística a los 3 años.^{5,7}

Eficacia sobre fracturas no vertebrales.

El estudio TROPOS mostró reducción de todas las fracturas no vertebrales y, en un

grupo de mayor riesgo, hubo disminución de las fracturas de cadera luego de 3 años de tratamiento.⁷ Este grupo definido por una edad de 74 años o mayor, T-score de cuello femoral inferior a -3,0 DE (-2,4 de la clasificación de NHANES) presentó reducción del riesgo de fracturas de cadera de 36% (RR= 0,64, IC 95% 0,412-0,997, $p = 0,046$). Esta edad fue elegida porque la incidencia de fracturas de cadera para mayores de 74 años fue de 4,4%, en tanto fue 1,1% para menores de esa edad, al evaluar en conjunto las pacientes de SOTI y TROPOS. Además, la incidencia era mayor con T-score inferior a -3,0. La reducción del riesgo de fracturas no vertebrales en toda la población fue de 16% luego de 3 años de tratamiento.⁷

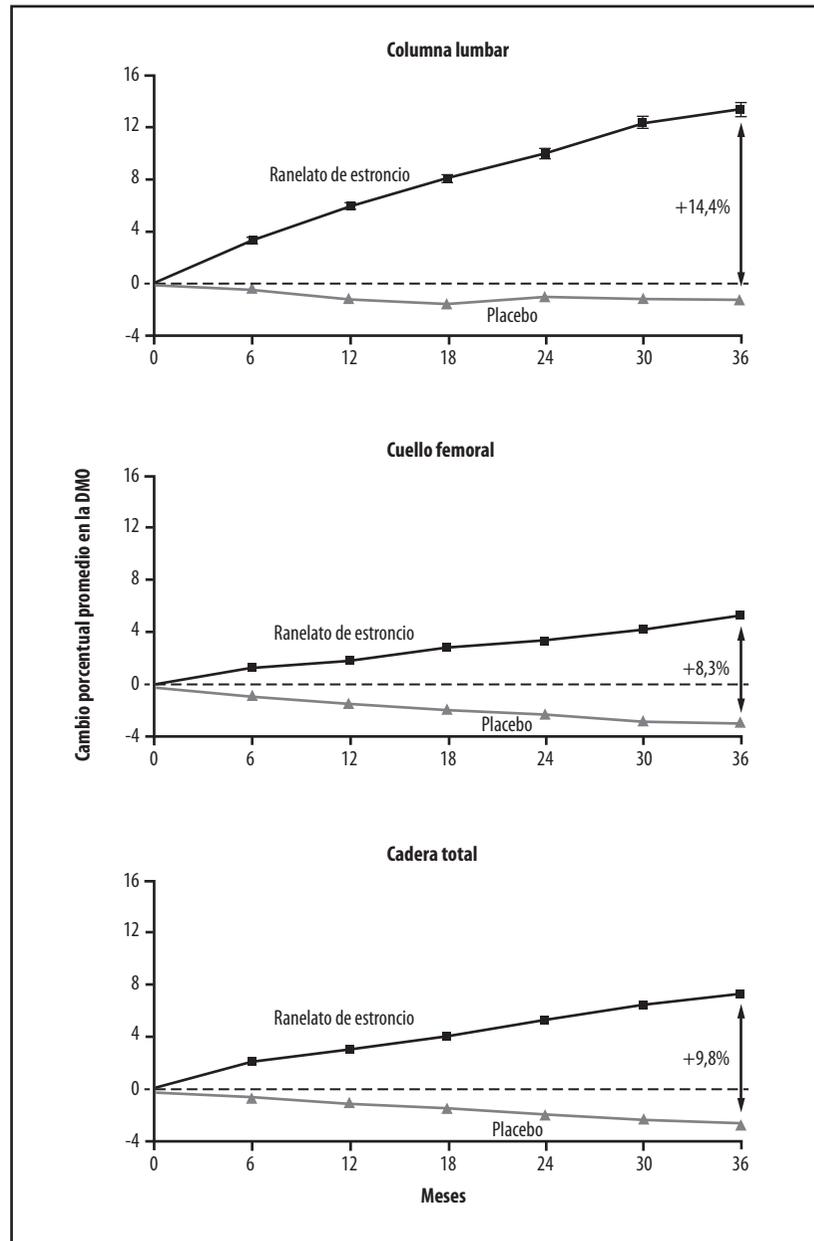
Efectos sobre la densidad mineral ósea (DMO)

El ranelato de estroncio fue efectivo para aumentar la DMO de raquis lumbar, cuello femoral y fémur total en pacientes con osteoporosis menopáusica de SOTI y TROPOS.^{5,7} El incremento fue continuo durante los 3 primeros años, sin tendencia a una meseta. El grupo tratado incrementó 12,7% en raquis, 7,2% en cuello femoral y 8,6% en fémur total ($p < 0,001$). Al final del tercer año, corrigiendo la DMO por el contenido de estroncio, el incremento respecto del basal fue 6,8% en raquis, en tanto en el grupo placebo descendió 1,3% ($p < 0,001$) (Figura 3).⁵

En el estudio TROPOS, la DMO de cuello femoral y fémur total se incrementó significativamente a los 6 meses de iniciado el tratamiento. A los 3 años, el aumento fue 5,7% en cuello femoral y 7,1% en fémur total ($p < 0,001$ comparando con el valor basal).⁷

Las pacientes de SOTI, al completar el cuarto año de tratamiento activo, fueron aleatorizadas para continuar con estroncio, 50% de la población o iniciar con placebo en la otra mitad. El grupo que previamente recibió placebo, se asignó a estroncio.⁸ La DMO del grupo tratado, aumentó en todos los sitios. La diferencia respecto del basal fue 14,6% en

Figura 3. Efectos del ranelato de estroncio sobre la DMO en pacientes que recibieron 2 g diarios. $p < 0,001$ en todas las comparaciones respecto del placebo. Modificado de Meunier *et al.*, 2004.



raquis lumbar, 8,7% en cuello femoral y 9,8% en fémur total ($p < 0,001$ para cada sitio). En el grupo placebo, la DMO disminuyó levemente pero no se correlacionó con mayor incidencia de fracturas vertebrales (Figura 4).⁸

Las pacientes de SOTI y TROPOS que completaron 5 años de tratamiento fueron incluidas posteriormente en una extensión abierta de 3 años.⁹ Durante esos 8 años se verificó

aumento de la DMO en raquis, en cuello femoral y en fémur total. La DMO fue medida en raquis de 776 pacientes y en cuello femoral y fémur total en 720. El incremento fue de 26,7%, 10,3% y 10,7% respectivamente.²

La incidencia de fracturas permaneció estable durante los 8 años de seguimiento sin diferencias entre los 3 primeros y los 3 últimos años de tratamiento, evidenciando indirecta-

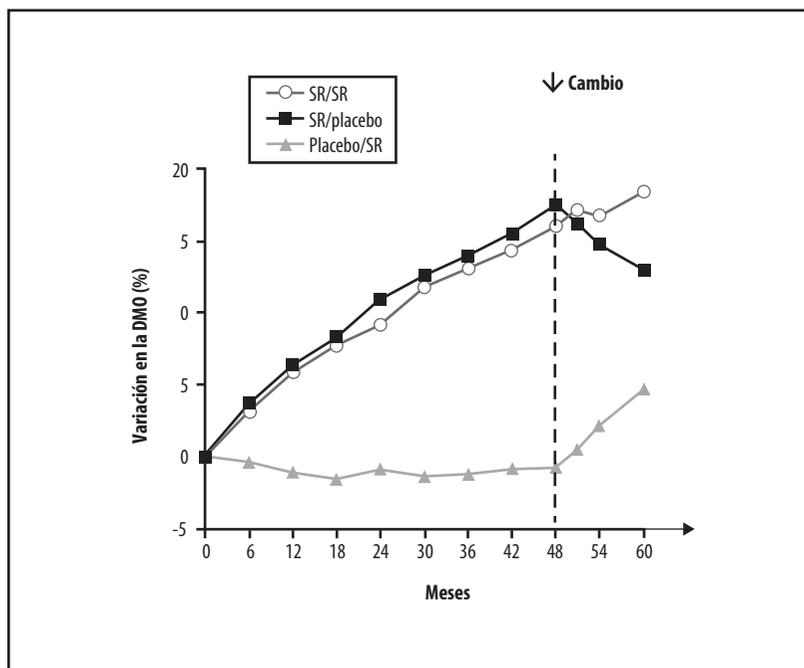


Figura 4. Cambios de la DMO L2-L4 durante el tratamiento. El cambio de medicación se realizó a los 48 meses. Modificado de Meunier *et al.*, 2009.

mente que la eficacia antifractura de estroncio persiste independientemente del incremento de la edad.⁹

Un punto importante es la interpretación de los resultados de la DMO considerando el mayor número atómico de estroncio respecto de calcio. Se estableció una fórmula de corrección para dicho incremento. Estas recomendaciones se basaron en la retención ósea de estroncio que fue evaluada por biopsias de cresta ilíaca en 14 pacientes luego de 36 meses de tratamiento y asumiendo que la distribución en cresta ilíaca es similar al raquis.⁵ Dicha fórmula no ha sido usada en todos los estudios.

Se verificó una reducción proporcional de las fracturas de acuerdo al incremento de DMO. Por cada 1% de aumento en la DMO de cuello femoral ó fémur total, luego del tercer año, el riesgo de una nueva fractura vertebral disminuyó 3% o 2% respectivamente. Por lo tanto, los cambios en la DMO de fémur proxi-

mal y cuello femoral explicarían el 74% y 76% respectivamente de la disminución de las fracturas vertebrales. No se objetivaron asociaciones con las modificaciones en la DMO de raquis ni con fracturas no vertebrales. Incrementos anuales de 1% en la DMO de cuello femoral, luego del primer año, se asociaron con disminución de 3% (IC 95% 1-6%) en el riesgo de fracturas vertebrales clínicas, a partir del tercer año de tratamiento. Estas variaciones en la DMO no explican la totalidad de la eficacia antifractura de estroncio. Probablemente cambios positivos en la microarquitectura, similar a los observados en animales, sean esenciales.¹⁰

Las pacientes que recibieron tratamiento durante 6-8 años en la extensión abierta, tuvieron 5% (IC 95%, 1-10%) de reducción en el riesgo de una nueva fractura vertebral por cada 1% de incremento en la DMO de fémur total.⁹

Algunas pacientes disminuyeron la DMO

durante el primer año de tratamiento de acuerdo al principio de "regresión a la media". Esto se observó en raquis en 9,7% de pacientes, en 19,8% y 14,8% en cuello femoral y fémur total respectivamente.¹⁰

En pacientes con osteopenia, el estroncio evidenció descenso del riesgo de fractura vertebral de 41% (RR=0,59, IC 95% 0,43-0,82). Considerando la presencia o no de fracturas vertebrales previas, el riesgo disminuyó 38% (RR=0,62, IC 95% 0,44-0,88) y 59% (RR=0,41, IC 95% 0,17-0,99) respectivamente. En presencia de osteopenia en ambos sitios, raquis y cuello femoral, la disminución del riesgo fue 52% (RR=0,48, IC 95% 0,24-0,96). El número de pacientes con osteopenia que es necesario tratar para evitar una fractura (NNT) fue de 13-25 (Figura 5).¹¹

Eficacia según factores de riesgos basales

En un análisis de 5.082 pacientes, pertene-

cientes al estudio SOTI y TROPOS, se verificó descenso del riesgo de fracturas vertebrales independientemente de la edad. La reducción del riesgo fue de 37% ($p=0,003$), 42% ($p<0,001$) y 32% ($p=0,013$) para <70 años, 70-80 años y >80 años respectivamente.

Tampoco hubo relación con los valores basales de DMO, osteopenia u osteoporosis. En las pacientes con osteoporosis, el tratamiento redujo 48% ($p<0,001$) la incidencia de la primera fractura vertebral. La reducción del riesgo fue menor cuando existían 1 o más fracturas previas.

Considerando la historia familiar de osteoporosis (fracturas de cadera, vértebras o antebrazo), estroncio redujo 31% (RR=0,61, IC 95% 0,547-0,873; $p=0,002$) el riesgo de fracturas vertebrales. Sin antecedentes familiares, la reducción fue de 44% (RR=0,56, IC 95% 0,475-0,664, $p<0,001$).

Respecto del índice de masa corporal (IMC =

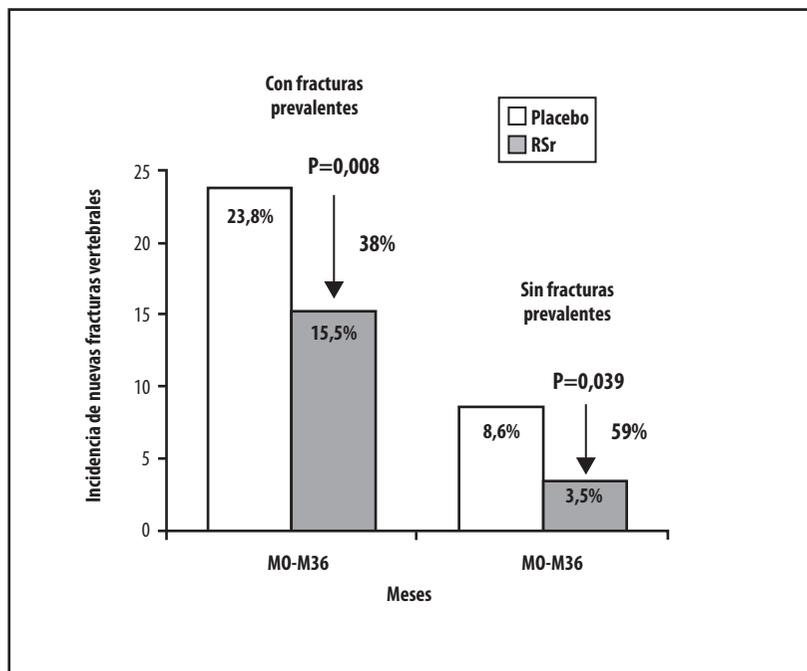


Figura 5. Reducción de fracturas vertebrales en pacientes con osteopenia luego de 3 años de tratamiento. Con fracturas previas, $n=719$, (RR=0,62, IC 95% 0,44-0,88; NNT=13). Sin fracturas previas, $n=447$, (RR=0,41, IC 95% 0,17-0,99; NNT=25). Modificado de Seeman *et al.*, 2008.

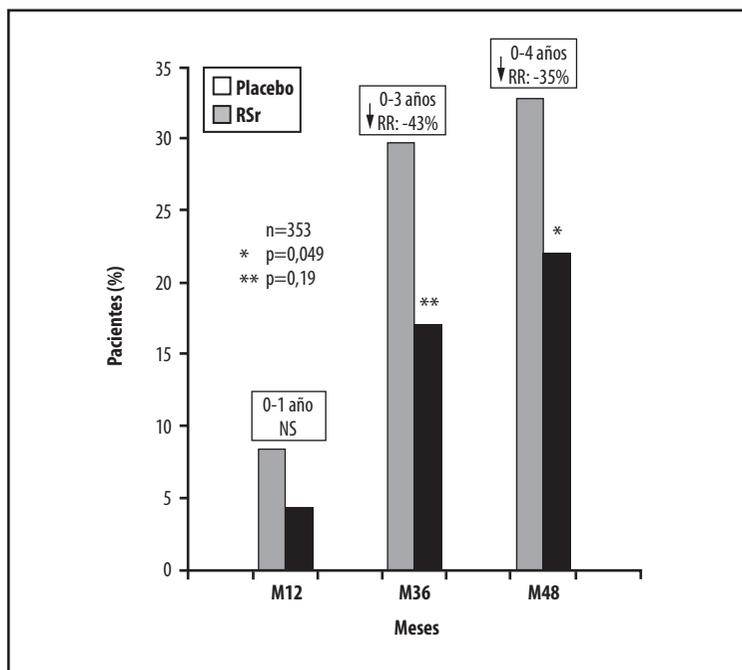


Figura 6. Incidencia de fracturas vertebrales en pacientes jóvenes. Años: 1 (M12), 3 (M36), 4 (M48), RR: disminución del riesgo de fracturas. Modificado de Roux *et al.*, 2008.

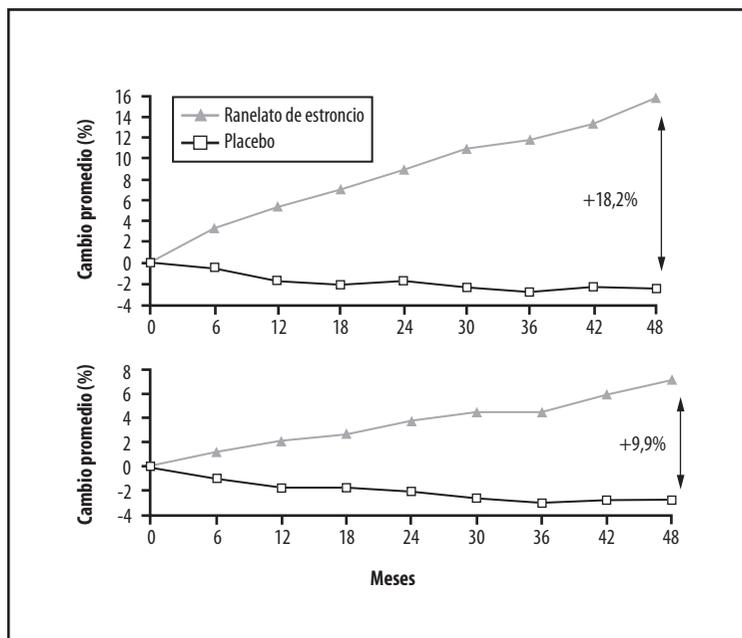


Figura 7. Cambios en la DMO de raquis y cadera luego de 4 años de tratamiento con ranelato de estroncio vs placebo. Modificado de Roux *et al.*, 2008.

kg/m²), estroncio redujo 37% (RR= 0,63, IC 95% 0,526-0,765, p<0,001) las fracturas vertebrales en pacientes con <25,5 kg/m² y 44% (RR=0,56, IC 95% 0,458-0,684; p<0,001) en las de >25,5 kg/m².

Si se considera la historia de tabaquismo, el estroncio disminuyó 40% (RR=0,60, IC 95% 0,386-0,920; p=0,018) la incidencia de fracturas vertebrales luego de 3 años de tratamiento.

En todos los casos la diferencia fue estadísticamente significativa respecto del placebo.

La interacción del tratamiento con la edad, los valores basales de DMO, los antecedentes familiares de osteoporosis, el IMC, el tabaquismo y las fracturas prevalentes no fue significativa. Por lo tanto, estroncio es eficaz para reducir las fracturas vertebrales independientemente de los factores de riesgo basales.¹²

El estroncio es efectivo para el tratamiento de pacientes jóvenes (50-65 años) con osteoporosis. En ellas, la incidencia de fracturas ver-

tebrales disminuyó 43% (RR=0,57, IC 95% 0,36-0,92; p=0,019) luego de 3 años de tratamiento. Las fracturas vertebrales clínicas disminuyeron 52% (RR=0,48, IC 95% 0,24-0,95; p=0,03) con tratamiento sostenido durante 4 años. Al 4° año, la DMO se elevó 15,8% y 7,1% en raquis y cuello femoral respectivamente (Figuras 6 y 7).¹³

En las pacientes de SOTI y TROPOS, agrupadas de acuerdo a los marcadores de remodelado óseo, divididos en terciles, el estroncio mantuvo la eficacia antifractura vertebral independientemente de los valores.¹⁴ La reducción del riesgo de fracturas vertebrales según fosfatasa alcalina ósea (FAO) fue de 31%, 42% y 42% para los terciles 1, 2 y 3 respectivamente; según el C-telopéptido séricos (CTX), la reducción fue de 37%, 32% y 47% para los terciles 1 a 3 respectivamente. Por lo tanto, el efecto del tratamiento no es diferente según los terciles del recambio (Figura 8).¹⁴

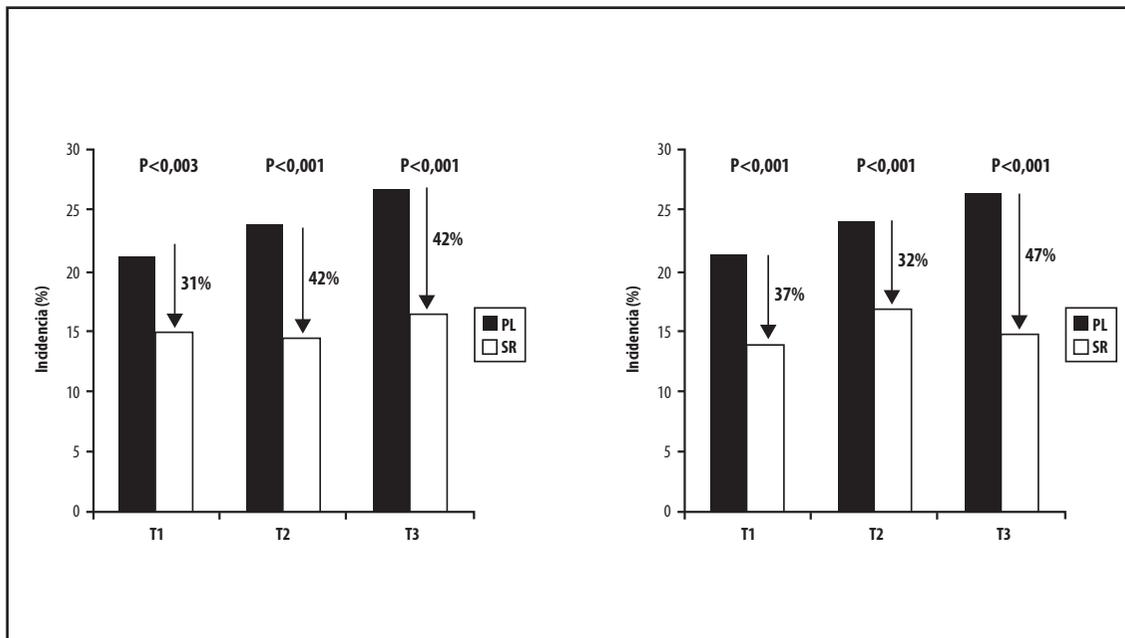


Figura 8. Incidencia de fracturas vertebrales luego de 3 años de tratamiento con ranelato de estroncio (SR) vs placebo (PL) de acuerdo a los terciles de FAO (panel superior) y CTX (panel inferior). Modificado de Collette *et al.*, 2010.



Cambios al suspender medicación

Los pacientes que suspendieron el tratamiento luego de 5 años presentaron incremento de FAO a los 3 meses, sugiriendo que la liberación ósea de la droga es relativamente rápida. De igual manera, la DMO mostró tendencia al descenso indicando la eliminación del mineral a partir del hueso.⁸

Estroncio post bifosfonatos

Si bien el estroncio es considerado como primera línea de tratamiento para osteoporosis en algunos países, la gran mayoría de pacientes reciben previamente bifosfonatos y cambian a estroncio debido a los efectos adversos o por falta de respuesta terapéutica. Los bifosfonatos son potentes inhibidores del remodelado y persisten en el tejido óseo mucho tiempo luego de suspendidos. Considerando que estroncio se deposita predominantemente en hueso recién formado, la exposición previa a bifosfonatos puede inhibir la acción de estroncio de la misma manera que ocurre con teriparatide. En un estudio realizado en 108 mujeres con osteoporosis, divididas en 2 grupos, uno sin bifosfonatos previos y otro con exposición mayor a un año, se demostró un incremento significativo de la DMO de raquis en el grupo virgen de tratamiento. Los cambios fueron más marcados en los primeros 6 meses; posteriormente la ganancia fue similar.¹⁵ De acuerdo con ello, se puede concluir que sería conveniente un período libre de bifosfonatos de aproximadamente 6 meses, si la gravedad del paciente lo permite, antes de iniciar estroncio.

Estroncio vs PTH

La evaluación de un grupo de pacientes tratadas con estroncio comparado con otro con PTH a quienes se les realizó histomorfometría ósea, permitió evaluar la acción de ambas drogas. En este estudio abierto, 29 pacientes que recibieron 20 mcg diarios de teriparatide subcutánea y 22 pacientes con 2 g diarios de ranelato de estroncio oral, al cabo de 6 meses de tratamiento, fueron sometidas a biopsia de

cresta ilíaca para histomorfometría previa marcación con tetraciclinas con el esquema habitual. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros relacionados con la estructura ósea entre los 2 tratamientos, excepto menor porosidad cortical para estroncio. Los autores consideran que serían necesarios períodos más prolongados de tratamiento para evaluar con mayor precisión los resultados de biopsias.⁶

Estroncio vs alendronato

El estudio que comparó estroncio con alendronato evaluó 68 mujeres menopáusicas, equiparables, asignadas a 70 mg/semana de alendronato o 2 g/día de estroncio. Durante 2 años de tratamiento, las pacientes fueron evaluadas con microtomografía (Xtreme CT, Scanco Medical AG) en tibia y radio, DXA de columna y cadera y marcadores bioquímicos de remodelado. El espesor cortical se elevó $5,3 \pm 0,2\%$ con estroncio, mientras que permaneció sin cambios con alendronato ($p < 0,001$). (Figura 9) También se verificó aumento del área cortical y de la densidad trabecular luego de un año de tratamiento.¹⁶

El incremento del espesor cortical sugiere aumento de la formación perióstica o endóstica. Sin embargo, el área puede aumentar sin cambios en los perímetros por el relleno de la porosidad cortical con tejido óseo mineralizado.

Luego de 3 años de tratamiento, cuando el contenido de estroncio en el hueso es 1,8% y está presente en el 37% de la superficie ósea, principalmente trabecular, los cambios en la DMO no pueden explicarse totalmente por el número atómico del mineral. Por lo tanto, el estroncio mejora la microestructura ósea y el alendronato la preserva.¹⁶

Estroncio en osteoporosis masculina

Un estudio de 152 varones con osteoporosis primaria, asignados a tratamiento con estroncio 2 g/día ($n=76$) o alendronato 70 mg/semana ($n=76$) y suplementados con calcio y vitamina D, permitió establecer mayor aumento

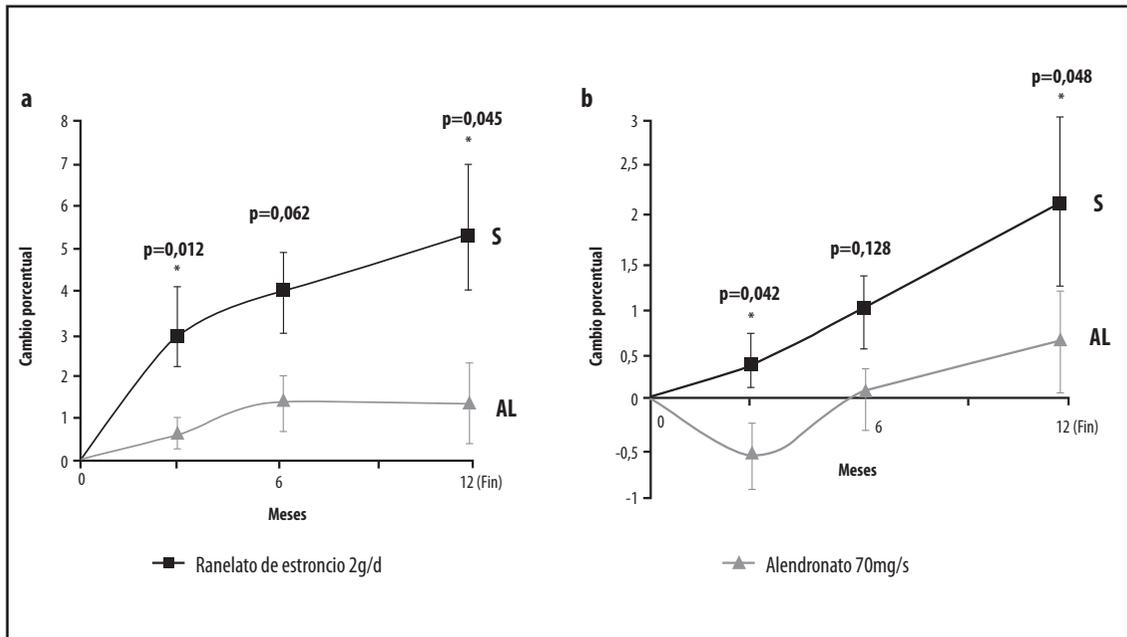


Figura 9. Cambios en el espesor cortical (a) y en el volumen relativo de hueso trabecular (b) durante el período de tratamiento con estroncio y alendronato. Modificado de Rizzoli *et al.*, 2010.

de DMO y menor incidencia de fracturas y dolor lumbar en el grupo de estroncio. El incremento de DMO fue similar al observado en mujeres sugiriendo un efecto antifractura semejante (estudios en curso).¹⁷

Reducción fracturas y número de pacientes a tratar

La reducción de riesgo absoluto de fracturas (ARR) obtenido con estroncio y número de pacientes necesarios a tratar para prevenir una nueva fractura (NNT) luego de 3 años de tratamiento, fue comparado con las demás drogas aprobadas para el tratamiento de osteoporosis.¹⁸ Los autores concluyeron que ranelato de estroncio, como agente formador de hueso, tiene el NNT más bajo para prevenir fractura de cadera y de columna. Luego de 3 años de tratamiento, el NNT para reducir 1 fractura vertebral es 9 para estroncio y 21 para ibandronato. En tanto, para prevenir una fractura de cadera se necesita tratar a 48

pacientes con estroncio y 91 con cualquiera de los 3 bifosfonatos (alendronato, risedronato o zoledronato).¹⁸ (Tabla 2).

Efectos adversos

El ranelato de estroncio en general es bien tolerado y los efectos adversos son leves y transitorios. En los estudios SOTI y TROPOS, fueron similares a los del grupo placebo.^{5,7} Los más comunes fueron náuseas (7,1% vs 4,6%) y diarreas (7% vs 5%), ocurridos al iniciar el tratamiento. Además, cefaleas (3,3% vs 2,7%), dermatitis (2,3% vs 2,0%), eczema (1,8% vs 1,4%), incontinencia fecal (1,0% vs 0,2%). Se mencionan, también, trastornos de conciencia (2,6% vs 2,1%), pérdida de memoria (2,5% vs 2,0%) y convulsiones (0,4% vs 0,1%).^{4,5,7}

Se ha referido aumento de CPK (creatinfosfoquinasa sérica) transitorio, sin síntomas musculares y con retorno a la normalidad en 88% de los pacientes seguidos. Se observó des-



Tabla 2: Reducción del riesgo absoluto (ARR) de fractura vertebral y número necesario a tratar (NNT) durante 3 años con varios agentes antiosteoporóticos calculado a partir de estudios randomizados, doble ciego y controlados. Modificado de Ringe *et al.*, 2010.

	Estudio	Nº pacientes (placebo/activo)	T-score o DMO absoluta (g/cm ²)		ARR (%)	NNT	p
			Placebo	Activo			
Alendronato	FIT	965/981	CF 0,56 g/cm ²	CF 0,57 g/cm ²	7	15	<0,001
Ibandronato	BONE	975/977	RL -2,8 CF -2,0	RL -2,8 CF -2,0	4,9	21	<0,0001
Risedrontao	VERT-NA	820/821	RL 0,83 g/cm ² CF 0,60 g/cm ²	RL 0,83 g/cm ² CF 0,59 g/cm ²	5,0	20	0,003
Zoledrónico	HORIZON	3861/3875	RL 0,79 g/cm ² CF 0,53 g/cm ²	RL 0,79 g/cm ² CF 0,53 g/cm ²	7,6	14	<0,001
Raloxifeno	MORE	770/769	RL 0,75 g/cm ² CF 0,57 g/cm ²	RL 0,75 g/cm ² CF 0,57 g/cm ²	6,5	16	<0,001
Ranelato de estroncio	SOTI	719/723	RL 0,72 g/cm ² CF 0,59 g/cm ²	RL 0,73 g/cm ² CF 0,59 g/cm ²	11,9	9	<0,001
Teriparatide	Neer et al	448/444	RL 0,82 g/cm ² CF 0,64 g/cm ²	RL 0,82 g/cm ² CF 0,64 g/cm ²	9,0	12	<0,001

censo de calcemia, elevación de fosfatemia y ligera reducción de parathormona, sin modificaciones en 25OH-vitamina D ni en 1,25 (OH)₂ vitamina D.⁵

En el subgrupo de pacientes tratados durante 8 años (n=892), 87,9% vs 88,9% en placebo, presentaron efectos adversos. Los más comunes fueron diarreas (2,7%) y pérdida de memoria (3,4%). No hubo descripción del síndrome de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).⁹ Este síndrome de hipersensibilidad, caracterizado por vómitos, dolor abdominal, irritación de mucosas orales, confusión mental, dolor musculoesquelético, edema periférico e hiperreactividad bronquial conjuntamente con el síndrome de hipersensibilidad cutánea (síndrome de Stevens Johnson) fueron descriptos en el *post-marketing*.^{2,4} En un estudio post-comercialización realizado en 1574 mujeres, los síntomas adversos más frecuentes fueron: alteraciones gastrointestinales (RR=3,0), pérdida de memoria (RR=1,8), lesiones cutáneas leves (RR=2,0) y tromboembolismo venoso (RR=1,1). En el

mencionado estudio no se encontraron manifestaciones de DRESS, Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, ni necrosis de mandíbula.¹⁹ En otro estudio comparativo entre mujeres tratadas con estroncio (n=2.408) o alendronato (n=20.084) y otras sin osteoporosis y sin tratamiento (n=11.546), se estableció la mayor incidencia de tromboembolismo en pacientes con osteoporosis, pero no relacionado con estroncio (RR=1,09) o alendronato (RR=0,92).²⁰

Conclusiones

El ranelato de estroncio es una droga efectiva para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con osteoporosis menopáusica. Proporciona protección contra las fracturas óseas luego de 8 años de tratamiento continuo. Es efectivo en pacientes jóvenes (50-65 años) y en añosas (>80 años) y aun en aquellas con osteopenia.

Aumenta la DMO de columna y cadera. Existe correlación entre el incremento de DMO

de cadera y el descenso del riesgo de fractura vertebral.

Modifica los marcadores de remodelado óseo acorde a su mecanismo de acción, bajando los indicadores de resorción ósea y elevando los de formación.

Es fácil de administrar, en forma diluida, alejado de las comidas, y tiene buena tolerancia con pocos efectos adversos. Estos se relacionan con el aparato digestivo (diarreas) y neurológicos (pérdida de memoria) fundamentalmente.

Es una buena opción para el tratamiento de osteoporosis postmenopáusica. Se destaca que presenta el menor número necesario de pacientes a tratar para prevenir una fractura vertebral o de cadera.

Están en curso los estudios en osteoporosis masculina.

Referencias

1. Pors Nielsen S. The biological role of strontium (Review). *Bone* 2004; 35:583-8.
2. Deeks ED, Dhillon S. Strontium ranelate. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 2010; 70:733-59.
3. Blake GM, Fogelman I. Long-term effect of Strontium Ranelate treatment on BMD (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 20: 1901-4.
4. European Medicines Agency. Protelos 2 g granules for oral suspension: summary of product characteristics [on line]. Disponible en: www.emea.europa.eu
5. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S 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. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Möricke R, et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1358-68.
7. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, 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.
8. Menieur PJ, Roux C, Ortolani S, Díaz Curiel M, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:1663-73.
9. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: Results at 8 years. *Bone* 2009; 45: 1059-64.
10. Bruyère O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, et al. Relationship between bone mineral changes and fractures risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3076-81.
11. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008; 23:433-8.
12. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, et al. Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. *J Bone Miner Res* 2006; 21:536-42.
13. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, et al. Strontium ranelate reduce the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1736-8.
14. Collete J, Bruyère O, Kaufman JM, Lorenc R, et al. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int* 2010; 21:233-41.
15. Middleton ET, Steel SA, Aye M and Doherty SM. The effect of prior bisphospho-



- nates therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2010; 25:455-62.
16. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, Frieling I, *et al.* Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int* 2010; 30:1341-8.
 17. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010; 60:267-72.
 18. Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by numbers needed to treat. *Rheumatol Int* 2010; 30:863-9.
 19. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Pharmacol* 2008; 66:689-94.
 20. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speir C, *et al.* Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK and General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2010; 21:1181-7.