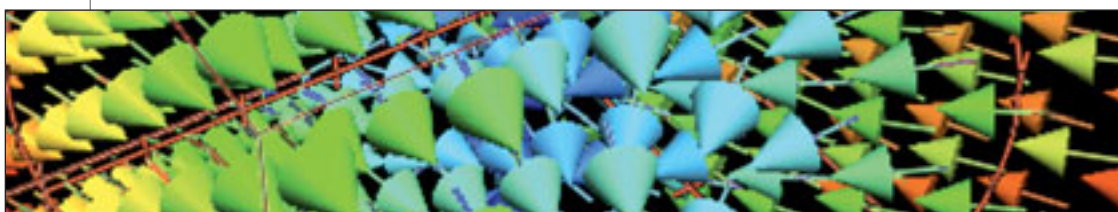
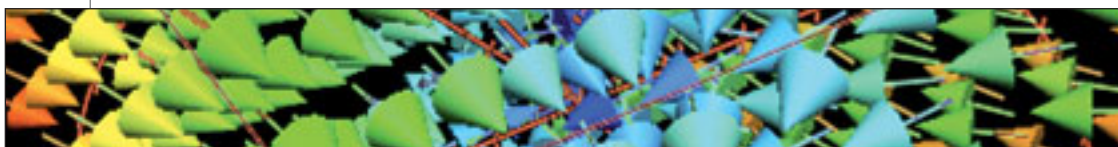


Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Suplemento



- 5 **Mecanismo de acción del ranelato de estroncio**
Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C
- 10 **Calidad ósea y ranelato de estroncio**
Caeiro Rey JR
- 16 **Estudios de referencia del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis**
Sosa Henríquez M, González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV, García Santana S, Mirallave Pescador A
- 23 **Otros estudios con ranelato de estroncio: Análisis de eficacia**
Díaz Curiel M
- 27 **Seguridad y resultados sobre ranelato de estroncio**
Del Pino Montes J, Gómez Castro S, Carpio Pérez A, Montilla Morales CA



Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral

Director
Manuel Sosa Henríquez

Redactora Jefe
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

**Sociedad Española de Investigación Ósea
y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)**

Presidente
Manuel Sosa Henríquez

Vicepresidente
Javier del Pino Montes

Tesorero
Esteban Jódar Gimeno

Secretaria
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero

Avda. Capitán Haya, 60 (1^a planta)
28020 Madrid

Tel: +34-917499512
Fax: +34-915708911

e-mail: seiommm@seiommm.org
<http://www.seiommm.org>

Edición



ibáñez & Plaza Asociados, S. L.
EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN

Avda. Reina Victoria, 47 (6^o D)
28003 Madrid

Tel./Fax 915 537 462
e-mail: ediciones@ibanezyplaza.com
<http://www.ibanezyplaza.com>

Maquetación
Concha García García

Traducción inglés
Andrew Stephens

Impresión
Imprenta Narcea

Soporte Válido
32/09-R-CM

Depósito Legal
AS-4777-09

ISSN 1889-836X

E-mail: revistadeosteoporosisymetabolismomineral@ibanezyplaza.com

Versión on-line: <http://www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com>

Comité de Expertos

Pilar Aguado Acín
Javier Alegre López
María José Américo García
Abdón Arbelo Rodríguez
Miguel Arias Paciencia
Emilia Aznar Villacampa
Chesús Beltrán Audera
Pere Benito Ruiz
Santiago Benito Urbina
Miguel Bernard Pineda
Pedro Betancor León
Josep Blanch i Rubió
José Antonio Blázquez Cabrera
Javier Calvo Catalá
M^a Jesús Cancelo Hidalgo
Jorge Cannata Andía
Antonio Cano Sánchez
Cristina Carbonell Abella
Jordi Carbonell Abelló
Pedro Carpintero Benítez
Enrique Casado Burgos
Santos Castañeda Sanz
Fidencio Cons Molina
Sonia Dapia Robleda
Manuel Díaz Curiel
Bernardino Díaz López

Adolfo Díez Pérez
Casimira Domínguez Cabrera
Anna Enjuanes Guardiola
Pedro Esbrit Argüelles
Fernando Escobar Jiménez
Jordi Farrerons Minguella
José Filgueira Rubio
Jordi Fiter Areste
Juan José García Borrás
Sergio García Pérez
Juan Alberto García Vadillo
Eduardo Girona Quesada
Carlos Gómez Alonso
M^a Jesús Gómez de Tejada Romero
Jesús González Macías
Emilio González Reimers
Jenaro Graña Gil
Silvana di Gregorio
Daniel Grinberg Vaisman
Nuria Guañabens Gay
Federico Hawkins Carranza
Diego Hernández Hernández
José Luis Hernández Hernández
Gabriel Herrero-Beaumont Cuenca
Esteban Jódar Gimeno
Fernando Lecanda Cordero

Pau Lluch Mezquida
José Andrés López-Herce Cid
Carlos Lozano Tonkin
M^a Luisa Mariñoso Barba
Guillermo Martínez Díaz-Guerra
Julio Medina Luezas
Leonardo Mellivobsky Saldier
Manuel Mesa Ramos
Pedro Mezquita Raya
Ana Monegal Brancos
Josefa Montoya García
María Jesús Moro Álvarez
Manuel Muñoz Torres
Laura Navarro Casado
Manuel Naves García
José Luis Neyro Bilbao
Xavier Nogués i Solán
Joan Miquel Nolla Solé
José Antonio Olmos Martínez
Norberto Ortego Centeno
Santiago Palacios Gil-Antuñano
Esteban Pérez Alonso
Ramón Pérez Cano
José Luis Pérez Castrillón
Luis Pérez Edo
Pilar Peris Bernal

Concepción de la Piedra Gordo
Javier del Pino Montes
José Manuel Quesada Gómez
Enrique Raya Álvarez
Rebeca Reyes García
José Antonio Riancho del Corral
Luis de Rio Barquero
Luis Rodríguez Arboleaya
Minerva Rodríguez García
Antonia Rodríguez Hernández
Manuel Rodríguez Pérez
Montaña Román García
Inmaculada Ros Villamajó
Rafael Sánchez Borrego
Armando Torres Ramírez
Antonio Torrijos Eslava
Carmen Valdés y Llorca
Carmen Valero Díaz de Lamadrid
Ana Weruaga Rey
Jaime Zubieta Tabernero

METODOLOGÍA Y DISEÑO DE DATOS

Pedro Saavedra Santana
José María Limiñana Cañal

-Este suplemento ha sido patrocinado por Laboratorios Servier.
-La publicación refleja opiniones y conclusiones de los autores firmantes.
-Los principios activos y medicamentos que se mencionan deben ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica aprobada en España.

Revista de
Osteoporosis y Metabolismo Mineral

- 5 **Action mechanism of strontium ranelate**
Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C
- 10 **Bone quality and strontium ranelate**
Caeiro Rey JR
- 16 **Reference studies for strontium ranelate in the treatment of osteoporosis**
Sosa Henríquez M, González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV,
García Santana S, Mirallave Pescador A
- 23 **Other studies of strontium ranelate: Analysis of efficacy**
Díaz Curiel M
- 27 **Security and results with regard to strontium ranelate**
Del Pino Montes J, Gómez Castro S, Carpio Pérez A, Montilla Morales CA

Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M, Gómez-Alonso C

Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral - Hospital Universitario Central de Asturias - Instituto Reina Sofía de Investigación - REDinREN del ISCIII - Universidad de Oviedo - Oviedo - Asturias

Mecanismo de acción del ranelato de estroncio

Correspondencia: Jorge B. Cannata-Andía - Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral - Instituto Reina Sofía de Investigación - Hospital Universitario Central de Asturias - Julián Clavería, s/n - 33006 Oviedo - Asturias
Correo electrónico: metoseo@hca.es

Características del estroncio

El estroncio fue descubierto en 1790 en una mina cercana al pueblo escocés de Strontian y se aisló en 1808. El estroncio es uno de los metales alcalinotérreos y nunca se encuentra en forma libre en la naturaleza porque se oxida fácilmente formando óxido de estroncio. El estroncio junto con el calcio y magnesio pertenecen al grupo 2 de la tabla periódica y son cationes divalentes que en los líquidos biológicos pueden tener grados diferentes de unión a las proteínas del plasma. La unión a proteínas del estroncio está en el mismo orden de magnitud que el calcio¹. En el cuerpo humano sólo hay trazas de estroncio. Una dieta normal aporta de 2 a 4 mg de estroncio por día, aunque la cantidad puede ser superior si la dieta es rica en cereales o vegetales.

Dada la similitud del comportamiento de ambos, los radioisótopos del estroncio se han utilizado para estudios cinéticos del metabolismo del calcio. Sin embargo, existen importantes diferencias biológicas entre ellos, que se explican en parte por el mayor peso molecular del estroncio. Se han descrito vías transportadoras comunes, por ejemplo el estroncio compite con el calcio en la absorción intestinal y en la reabsorción tubular renal¹. El estroncio se absorbe menos que el calcio, esta diferencia en el tracto intestinal podría deberse, al menos parcialmente, al menor tamaño del átomo de calcio. Por el contrario, el aclaramiento renal de estroncio es casi tres veces mayor que el del calcio, quizás debido a una menor reab-

sorción tubular secundaria al mayor tamaño del átomo de estroncio.

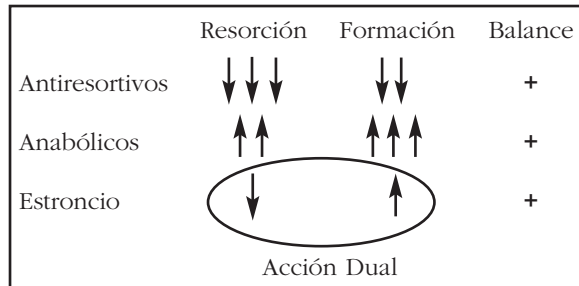
Relación del estroncio con el hueso

La cantidad de estroncio en el esqueleto es muy pequeña y representa solo el 0,035% del contenido de calcio. Tras su administración se deposita casi exclusivamente en el hueso. Tanto sodio, como plomo y estroncio pueden sustituir al calcio en la posición que éste ocupa en la hidroxapatita.

En 1952, Shorr y Carter demostraron que la adición de una cantidad moderada de lactato de estroncio mejoraba el depósito de calcio en el hueso². Se puede decir que esta observación fue la primera sugerencia en la literatura en relación a que el estroncio podría ser útil en el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo. En 1959, McCaslin demostró en un estudio pequeño, que en pacientes con osteoporosis el lactato de estroncio reducía el dolor óseo a la par que mejoraba las imágenes radiológicas de desmineralización³. Sin embargo, estas observaciones no despertaron gran interés en los investigadores de la época, probablemente debido al conocido defecto de mineralización que se sabía producían las dosis elevadas de estroncio.

Posteriormente, en los años 90, a partir del estudio de Marie y col.⁴, varios investigadores comprobaron de forma progresiva y uniforme, que el ranelato de estroncio disminuía la resorción ósea, manteniendo la formación e incrementando el volumen óseo sin inducir defectos de mineralización^{5,6}.

Figura 1. Clasificación de los distintos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis en función de sus efectos sobre el remodelado óseo



Efecto del ranelato de estroncio sobre marcadores de formación y resorción ósea

Los fármacos antiresortivos o anticatabólicos previenen la destrucción ósea al reducir la tasa de remodelado óseo, como se refleja en el descenso de los marcadores de resorción y de formación ósea⁷. Los fármacos formadores de hueso, como teriparatide y PTH 1-84, incrementan la formación ósea y secundariamente se observa un aumento de la resorción ósea^{8,9}. Sin embargo, el mecanismo de acción del ranelato de estroncio es diferente al de los otros fármacos, de hecho por su acción de carácter opuesto en resorción y formación, ha sido clasificado dentro de un nuevo grupo: acción dual^{10,11}, Figura 1.

En uno de los estudios (aleatorizado, doble ciego, tres años de duración)¹² que se realizó para el registro del fármaco, en 1.649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y al menos una fractura vertebral, a los 3 meses de tratamiento se observó en el grupo con ranelato de estroncio un aumento de la fosfatasa alcalina específica ósea y un descenso del telopeptido C, comparados con el placebo. Estos cambios, aunque fueron más pronunciados durante los primeros seis meses de tratamiento, persistieron a lo largo del estudio, permaneciendo estadísticamente diferentes al placebo durante los tres años del estudio.

Dianas moleculares del ranelato de estroncio

No hay duda de la eficacia clínica de este fármaco que, gracias a un cuidadoso diseño de los estudios para su registro (SOTI y TROPOS)^{12,13}, ha demostrado a largo plazo (5 años) un efecto beneficioso sobre fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo¹⁴⁻¹⁷. No obstante, todavía existen dudas sobre los mecanismos moleculares de señalización que llevan a producir los efectos observados en osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y en definitiva sobre el metabolismo óseo.

Las similitudes del estroncio con el calcio, ya mencionadas al principio de esta revisión¹⁻³, han generado múltiples estudios destinados a investigar si el mecanismo final de acción del estroncio comparte vías de señalización con el calcio, implicando al receptor-sensor de calcio (CaSR) en dichas respuestas¹⁸. Estudios *in vitro* indican que

el estroncio activa el CaSR^{19,22}, a su vez se ha demostrado que el CaSR está implicado en la replicación de preosteoblastos y osteoblastos inducida por ranelato de estroncio^{22,23}.

No obstante, la activación del CaSR no es el único mecanismo que ha sido implicado en las vías de señalización del estroncio, también podrían existir otros mecanismos paralelos a través de receptores-sensores de cationes, similares al CaSR²³. Entre las vías activadas, se encuentran la protein quinasa C, protein quinasa D y p38, señales involucradas en la replicación celular inducida por ranelato de estroncio²³.

Datos recientes obtenidos en cultivos de osteoblastos primarios humanos estimulados con ranelato de estroncio han fortalecido el concepto de la implicación del CaSR en las vías moleculares de señalización de este fármaco^{24,25}. El ranelato de estroncio ha demostrado ser capaz de incrementar los niveles de ARNm y de la proteína de osteoprotegerina (OPG), a la vez que suprimir RANKL (ligando de unión al receptor activador de NF-κB). Además, el ranelato de estroncio también estimula la replicación y diferenciación osteoblástica aumentando la supervivencia celular bajo estrés. Estos efectos positivos del ranelato de estroncio se suprimen cuando se silencia parcialmente al CaSR, sugiriendo la importante implicación del CaSR en estas respuestas²⁵.

Efectos generales del estroncio en modelos experimentales

El mecanismo de acción del ranelato de estroncio basado en la capacidad de aumentar la formación y disminuir la resorción ósea de forma simultánea pero en magnitud moderada, restableciendo el balance entre ambos procesos de forma similar al observado en la mujer antes de la menopausia. Este mecanismo de acción dual tiene también efectos positivos sobre la resistencia ósea^{10,11,26}.

El desarrollo preclínico del ranelato de estroncio incluyó numerosos estudios *in vitro* e *in vivo*, con modelos experimentales^{5,6,27,28}. Los resultados han sido consistentes y reproducibles, y lo que es muy importante, la concentración de ranelato de estroncio utilizada en la mayor parte de los estudios experimentales ha estado dentro de rangos similares a los utilizados en pacientes.

En ratas hembra normales, el ranelato de estroncio incrementa la formación ósea y disminuye la resorción ósea, obteniéndose como resultado un incremento de la masa ósea al mismo tiempo que una mineralización ósea conservada²⁷. Además, tanto en ratones machos como en hembras normales, tratados con estroncio durante periodos prolongados se observa incremento de los parámetros de formación y descenso de los parámetros de resorción ósea²⁸.

En ratas ovariectomizadas el tratamiento con estroncio reduce el número de osteoclastos y la superficie osteoclástica, mientras que aumenta la superficie osteoblástica y la tasa de formación ósea con una magnitud de respuesta similar a la que se obtiene administrando estrógenos. Este efecto del

estroncio logra prevenir la pérdida de masa ósea tanto en fémur como en vértebras⁴. Incluso en modelos de inmovilización, donde la resorción ósea es alta y la formación ósea baja, el ranelato de estroncio ha logrado corregir ambos efectos y conservar la masa ósea²⁹.

En células de bazo y en osteoblastos primarios murinos y osteoclastos derivados de calota craneal, el ranelato de estroncio ha sido capaz de estimular la formación osteoblástica e inhibir la osteoclástica, independientemente del grado de proliferación y diferenciación en que se encuentran las células³⁰.

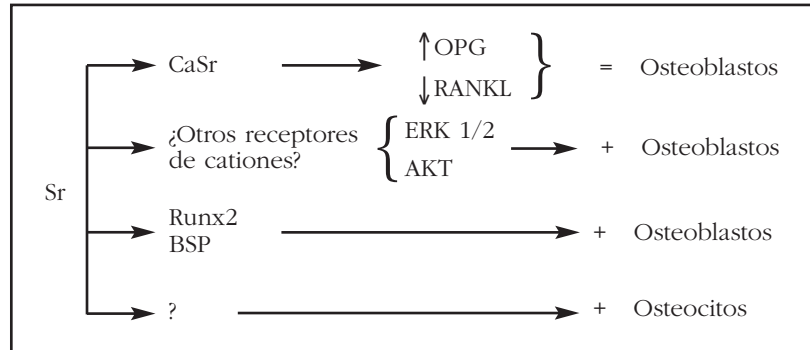
Efectos específicos del estroncio sobre la proliferación osteoblástica y los osteocitos

In vitro, el ranelato de estroncio ha demostrado ejercer un efecto positivo sobre la replicación de células osteoprogenitoras y pre-osteoblastos a la par que incrementa la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas en células de calota craneal y en osteoblastos maduros de rata³¹. Además, el ranelato de estroncio estimula la diferenciación de precursores osteoblásticos a osteoblastos maduros capaces de intervenir en la mineralización ósea. El ranelato de estroncio también ha sido capaz de incrementar la expresión de genes críticos en la diferenciación osteoblástica, como Runx 2 y BSP (sialoproteína ósea)³². Por el contrario no ha demostrado efecto sobre el gen de la osteocalcina, proteína implicada en la regulación de la matriz osteoide.

Los efectos del ranelato de estroncio no son iguales en todas las líneas celulares estudiadas, el resultado sobre la expresión génica varía según el tipo celular, como ha sido demostrado con preosteoblastos U-33 o en osteoblastos maduros OB-6. En general, el ranelato de estroncio ha sido siempre más eficaz tanto a nivel de respuesta celular como de mineralización (medido por Von-Kossa), sobre células menos diferenciadas. Por tanto, una de sus importantes propiedades parece ser su capacidad de estimular la diferenciación osteoblástica. En resumen, la asociación y suma de efectos del ranelato de estroncio sobre preosteoblastos y osteoblastos, y sus consecuencias beneficiosas sobre la mineralización explican en gran medida la acción positiva del fármaco en la formación ósea.

En la actualidad hay un creciente interés sobre el papel que tienen los osteocitos en la salud del hueso y en su potencialidad como dianas terapéuticas³³. Los osteocitos no son células inactivas residuales, procedentes de osteoblastos activos atrapados en el hueso neoformado, sino que juegan un papel importante en el remodelado estructural. Son los responsables del inicio de la reparación del hueso como respuesta a micro-roturas³⁴, y en la formación de hueso nuevo en respuesta al

Figura 2. Posibles vías de regulación del estroncio sobre las células óseas. CaSR: receptor sensor del calcio, OPG: osteoprotegerina, ERK: kinasas reguladoras de señal extracelular, Runx2: factor de transcripción de la familia Runx asociado con diferenciación osteoblástica, BSP: sialoproteína ósea



incremento de carga³⁵. La densidad reducida de osteocitos se ha asociado con fracturas osteoporóticas³⁶, y se ha especulado que si los osteocitos tienen funciones sensoras mecánicas, su descenso podría implicar una menor capacidad para detectar microlesiones de la matriz ósea y en consecuencia producirse mayor acumulación de microlesiones y fatiga de material con la edad³⁷.

El ranelato de estroncio ha demostrado ser capaz de favorecer la diferenciación de osteoblastos humanos a osteocitos. En cultivos en condiciones de mineralización, el tratamiento con ranelato de estroncio incrementa de modo dosis y tiempo dependiente la replicación osteoblástica, induciendo un fenotipo similar al osteocito y aumentando la expresión de la fosfatasa alcalina, de STRO-1, de ARNm de la proteína de matriz de dentina y de la esclerostina, marcadores que apoyan la existencia de un cambio fenotípico a osteocito²⁵. Figura 2.

Efectos específicos del estroncio sobre osteoclastos y resorción ósea

El efecto positivo del ranelato de estroncio sobre el metabolismo óseo no sólo depende de su efecto estimulador de la formación ósea sino también de su capacidad de disminuir la resorción ósea.

Dado el conocido efecto de la deficiencia estrogénica sobre el aumento de resorción ósea y en consecuencia de la pérdida del balance neutro entre formación y resorción ósea, el modelo de privación estrogénica en ratas ha sido el más utilizado para estudiar el efecto de fármacos antiosteoporóticos. El ranelato de estroncio ha demostrado en estudios histomorfométricos que disminuye la resorción ósea (número de osteoclastos y superficie osteoclástica) con resultados finales similares a los observados en ratas a las que no se les había realizado ovariectomía⁴.

La inhibición de resorción ósea obtenida con ranelato de estroncio se podría explicar a través de la inhibición tanto de la diferenciación de osteoclastos como de su capacidad de resorción. En cultivos de osteoclastos de rata el ranelato de

estroncio inhibe, de forma dosis dependiente, en osteoclastos previamente estimulados, la expresión de anhidrasa carbónica II y el receptor de vitronectina. Dicho efecto inhibitorio de la resorción aumenta cuando la incubación se prolonga³⁸.

Como ya se ha comentado, existen datos que indican que el ranelato de estroncio también podría tener efecto estimulador de la producción de OPG, conocido inhibidor de la osteoclastogénesis³⁹. Cultivos primarios de osteoblastos humanos adultos tratados con ranelato de estroncio bajo condiciones de mineralización mostraron un incremento tiempo dependiente en la expresión de ARNm de OPG. El efecto del ranelato de estroncio sobre la expresión de RANKL no parece ser uniforme y suele ser siempre inferior a los cambios observados en OPG, sugiriendo que el ranelato de estroncio podría tener un efecto inhibitorio sobre la diferenciación osteoclástica fundamentalmente a través de su acción sobre los osteoblastos²⁵.

Resumen

Hace más de 50 años que se sugirió por primera vez que el estroncio podría tener un efecto positivo sobre el metabolismo óseo mejorando la incorporación del calcio en el hueso^{1,2}. No obstante, fue al principio de la década de los 90, al iniciarse los estudios con ranelato de estroncio⁴, cuando se inicia el verdadero conocimiento de sus efectos biológicos y clínicos sobre el metabolismo óseo.

La eficacia del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica ha sido ampliamente probada: para fracturas vertebrales y no vertebrales, en todos los rangos de edad y en presencia de todos los factores de riesgo de osteoporosis^{12,13,40-43}. El resultado de su administración es un aumento de la formación y una disminución de la resorción ósea, ambos moderados, en un rango casi fisiológico, al igual que lo hace el calcio. El efecto sobre el remodelado óseo se traduce en incrementos en la masa ósea, aumento de la resistencia ósea y, como resultado final en la disminución del riesgo de fracturas.

El mecanismo íntimo final de acción parece claramente implicar al CaSR (en su efecto modulador de la osteoclastogénesis) y a otros sensores de cationes (efectos en la diferente maduración de osteoblastos) que parecen ser cruciales en las vías moleculares de señalización de este fármaco. Esto llevaría a una mejor capacidad de síntesis y mineralización del hueso con un balance positivo de cada ciclo de remodelado con un resultado final de mejoría en la resistencia ósea.

Bibliografía

- Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone* 2004;35(3):583-8.
- 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.
- McCaslin F, Janes H. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Proc Mayo Clinic* 1959;34:329-34.
- Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, 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.
- Omdahl JL, DeLuca HF. Regulation of vitamin D metabolism and function. *Physiological reviews* 1973;53(2):327-72.
- Grynpas MD, Hamilton E, Cheung R, Tsouderos Y, Deloffre P, Hott M, et al. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. *Bone* 1996;18(3):253-9.
- 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(2):177-84.
- Compston JE. Skeletal actions of intermittent parathyroid hormone: effects on bone remodelling and structure. *Bone* 2007;40(6):1447-52.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(9):905-16.
- Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcified tissue international* 2001;69(3):121-9.
- Kaufman JM, Goemaere S. Strontium ranelate (Protelos): antifracture efficacy through an innovative mode of action. *Medicographia* 2004;26(3):253-7.
- 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(5):459-68.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami 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(5):2816-22.
- Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2008;58(6):1687-95.
- Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20(10):1663-73.
- Diaz-Lopez B, Cannata-Andia JB. Long-term antifracture efficacy and safety of antiosteoporotic treatments: the hidden part of the iceberg. *Medicographia* 2010;32(1):18-23.
- Ringe JD, Doherty JG. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatology international*. 2009 Dec 25.
- Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporos Int* 2003;14 (Supl 3): S25-34.
- Brown EM, Chattopadhyay N, Yano S. Calcium-sensing receptors in bone cells. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 2004;4(4):412-3.
- Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochemical pharmacology* 2007;74(3):438-47.
- Pi M, Quarles LD. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium. *J Bone Miner Res* 2004;19(5):862-9.
- Coulombe J, Faure H, Robin B, Ruat M. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochemical and biophysical research communications* 2004;323(4):1184-90.
- Caverzasio J. Strontium ranelate promotes osteoblastic cell replication through at least two different mechanisms. *Bone* 2008;42(6):1131-6.
- Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eli-

- citing an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009;20(4):653-64.
25. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *British journal of pharmacology* 2009;157(7):1291-300.
 26. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2008;23(2):215-22.
 27. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004;19(12):2012-20.
 28. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism: clinical and experimental* 2002;51(7):906-11.
 29. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003;33(1):115-23.
 30. 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(1):129-38.
 31. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996;18(6):517-23.
 32. Zhu LL, Zaidi S, Peng Y, Zhou H, Moonga BS, Blesius A, et al. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochemical and biophysical research communications* 2007;355(2):307-11.
 33. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2007;1116:281-90.
 34. Clark WD, Smith EL, Linn KA, Paul-Murphy JR, Muir P, Cook ME. Osteocyte apoptosis and osteoclast presence in chicken radii 0-4 days following osteotomy. *Calcified tissue international* 2005;77(5):327-36.
 35. Suva LJ, Gaddy D, Perrien DS, Thomas RL, Findlay DM. Regulation of bone mass by mechanical loading: microarchitecture and genetics. *Current osteoporosis reports* 2005;3(2):46-51.
 36. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2003;18(9):1657-63.
 37. Frank JD, Ryan M, Kalscheur VL, Ruaux-Mason CP, Hozak RR, Muir P. Aging and accumulation of microdamage in canine bone. *Bone* 2002;30(1):201-6.
 38. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *European journal of pharmacology* 2002;450(1):11-7.
 39. Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F, Leopizzi M, Gualtieri N, Monnazzi P, et al. Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. *Journal of molecular histology* 2005;36(1-2):59-67.
 40. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, 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(4):536-42.
 41. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21(7):1113-20.
 42. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Isaia G, Cannata Andia JB, Devogelaer JP. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fracture in young postmenopausal women with severe osteoporosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2008 Aug 19.
 43. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, Spector T, Brixen K, Balogh A, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23(3):433-8.

Caeiro Rey JR

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Calidad ósea y ranelato de estroncio

Correspondencia: José R. Caeiro Rey - Lugar de Montes, 15 - Cacheiras - 15883 Teo (La Coruña)

Correo electrónico: jrcaeiro@telefonica.net - jrcaeiro@trabeculae.com

Introducción

La actual definición de osteoporosis, que considera a la enfermedad como una alteración sistémica caracterizada por una resistencia ósea baja¹, señala igualmente que esta resistencia depende básicamente de la integración entre dos variables: la cantidad y la calidad ósea. Mientras que la cantidad está directamente relacionada con la densidad mineral del tejido óseo, la calidad del mismo depende de variables tales como la composición química de los materiales orgánicos e inorgánicos que componen su matriz (propiedades materiales) y de cómo se produce la estructuración espacial de dichos materiales (propiedades estructurales), factores todos ellos dependientes en mayor o menor medida del remodelado óseo².

Partiendo de esta definición, el perfil terapéutico ideal de un fármaco contra la osteoporosis sería el de aquél que demostrase aumentar, por un lado, la resistencia del hueso (incrementando la DMO y corrigiendo las alteraciones materiales y estructurales del hueso osteoporótico) y por otro, disminuir la incidencia de fracturas por fragilidad de esta naturaleza en el esqueleto axial y periférico, ya sean éstas primarias o sucesivas^{3,4}.

Hoy en día existen una serie de medicamentos que, mediante diferentes mecanismos de acción y efectos sobre el remodelado óseo, son capaces de mitigar y/o reparar estas alteraciones fisiopatológicas que la osteoporosis induce sobre los determinantes de la resistencia ósea.

Dentro de ellos, y dependiendo del mecanismo y tipo de acción que ejerzan sobre el remodelado, los determinantes de la resistencia y sus células efectoras, se encuentran los anticatabólicos o antirresortivos y los anabólicos u osteoformadores. Mientras que los primeros [estrógenos, moduladores de los receptores estrogénicos (SERMs), calcitonina y bifosfonatos] se caracterizan por ser capaces de disminuir el remodelado óseo acelera-

do al reducir el número de unidades básicas multicelulares (UBM) neoactivadas y el grado de su actividad osteoclástica, los segundos (PTH 1-34 y PTH 1-84) aumentan el remodelado óseo al aumentar el número de UBM neoactivadas y el grado de su actividad osteoblástica⁵.

Pero hoy en día, además de estos dos grandes grupos de fármacos antiosteoporóticos, debemos considerar un tercer grupo de medicamentos con un mecanismo de acción mixto anticatabólico-anabólico, que de alguna manera combina los efectos de los fármacos antirresortivos con los de los formadores de hueso.

El ranelato de estroncio (RE), un medicamento activo por vía oral frente a la osteoporosis, actúa con este efecto combinado sobre el metabolismo óseo, disminuyendo por un lado la reabsorción y aumentando por otro la formación de hueso, razón por la cual se le considera un agente de acción dual (dual action bone agent)^{6,7}.

Mecanismo de acción

Una de las características más importantes recientemente descubiertas sobre el mecanismo de acción del RE parece indicar que este medicamento estimula el receptor sensible del calcio (CaSR) expresado en los osteoblastos, induciendo así en los mismos la producción de inositol 1,4,5-trifosfato y la activación de la vía de señalización de la proteína-quinasa mitogénica, circunstancia que promueve la proliferación celular^{8,9}. En experimentos realizados con ratones ausentes genéticamente del CaRS, se ha podido demostrar igualmente la implicación de otros receptores diferentes al CaRS en el efecto estimulador del RE sobre la replicación de los preosteoblastos¹⁰.

Pero además de esta acción, datos recientes indican que RE puede activar también a la osteoprotegerina (OPG), una citoquina que impide la conversión de los macrófagos a osteoclastos. Esta

activación de la OPG disminuye la expresión del ligando unido al receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK-L), receptor transmembranario implicado en la diferenciación y maduración de los osteoclastos, sugiriendo así que el RE puede reducir la resorción ósea al modular el sistema RANK/RANK-L/OPG, esencial para la osteoclastogénesis¹¹.

Más recientemente aún, mediante cultivo de estirpes celulares específicas, ha sido puesto de manifiesto el papel que el RE tiene en la diferenciación de los osteoblastos y los osteoclastos. En este sentido, Bonnelye y colaboradores demuestran que RE estimula la diferenciación de los osteoblastos y la formación de nódulos óseos ya desde el 5º día de cultivo, mientras que en los cultivos control este hecho no se objetiva hasta transcurridos al menos 22 días. Al mismo tiempo los autores demuestran que en cultivos de osteoclastos, RE consigue disminuir la diferenciación celular de manera dosis-dependiente, objetivándose con este fármaco un menor número de células que en los controles a los 8 días de cultivo. Además de esta disminución del número de osteoclastos, la actividad resorptiva de los mismos sobre la matriz osteoide parece reducirse igualmente de forma dosis-dependiente¹².

Todas estas características del mecanismo de acción de RE, mediado por tanto por una serie de efectos sobre los osteoblastos (estimulación de la diferenciación de los proosteoblastos, incremento de la proliferación de osteoblastos, aumento de la actividad osteoblástica y aumento de la síntesis de la matriz ósea) y sobre los osteoclastos (inhibición de la diferenciación celular, disminución de la actividad resorptiva osteoclástica e incremento de la apoptosis de los osteoclastos)¹³ reequilibran el recambio óseo a favor de la formación de hueso, circunstancia que se traduce analíticamente en aumentos estadísticamente significativos de los marcadores de formación ósea (fosfatasa alcalina ósea) y en descensos también significativos de los marcadores de resorción (C-telopéptido)⁶, a la vez que cuantitativamente se caracteriza por incrementos de la densidad mineral ósea (DMO) y cualitativamente por una mejora de las propiedades estructurales y materiales del hueso¹⁴.

Efectos del RE sobre la cantidad ósea

Los efectos de RE sobre la cantidad de hueso, han sido testados en diferentes estudios preclínicos y clínicos.

En animales de experimentación (ratas hembra), y de forma dosis dependiente (225, 450 y 900 mg/kg/día), el tratamiento durante 2 años con RE aumentó significativamente frente a controles ($p < 0,05$) la DMO en columna lumbar y cuello femoral⁹.

En ensayos clínicos en humanos, RE ha demostrado igualmente incrementar de forma significativa la DMO tanto a nivel de la columna lumbar como a nivel del cuello femoral, aumentos estadísticamente significativos incluso una vez ajustada la densidad mineral por el contenido y peso molecu-

lar del estroncio. Este ajuste se considera necesario ya que, debido a la distribución homogénea de este elemento en el hueso y a la mayor absorción de rayos X del mismo, los valores de DMO obtenidos mediante densitometría dual fotónica se ven magnificados al menos en un 50%¹⁵.

En el estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Internacional*), un ensayo clínico fase III en el que participaron 1.649 mujeres mayores de 50 años con osteoporosis postmenopáusica (DMO de columna lumbar $\leq 0,84$ g/cm²) y al menos 1 fractura vertebral, RE a dosis de 2 g/día durante 3 años, aumentó significativamente ($p < 0,001$ frente a placebo) la DMO no ajustada en la columna lumbar (DDMO: 14,4%), el cuello femoral (DDMO: 8,3%) y la cadera total (DDMO: 9,8%)¹⁶.

En el estudio TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*), ensayo clínico en el que se evaluaba el efecto antifractura no vertebral de la administración de 2 g/día de RE en mujeres osteoporóticas (DMO $< -2,5$ DE) mayores de 73 años o entre 70 y 74 años con un factor de riesgo adicional, se objetivó a los 3 años de tratamiento un incremento de la DMO no ajustada respecto a placebo tanto a nivel de la columna vertebral (DDMO: 14,7%) como a nivel de la cadera total (DDMO: 8,2%) (DDMO ajustada en CL: 4,1%, DDMM ajustada en CF: 4,9%).

Una prolongación del mismo estudio ha demostrado que a los 5 años de tratamiento RE mantiene de forma estadísticamente significativa su efecto positivo sobre la DMO tanto a nivel de cuello de fémur (DDMO: 1,8%) como en la cadera total (DDMO: 2%)¹⁷.

Efectos del RE sobre la calidad ósea

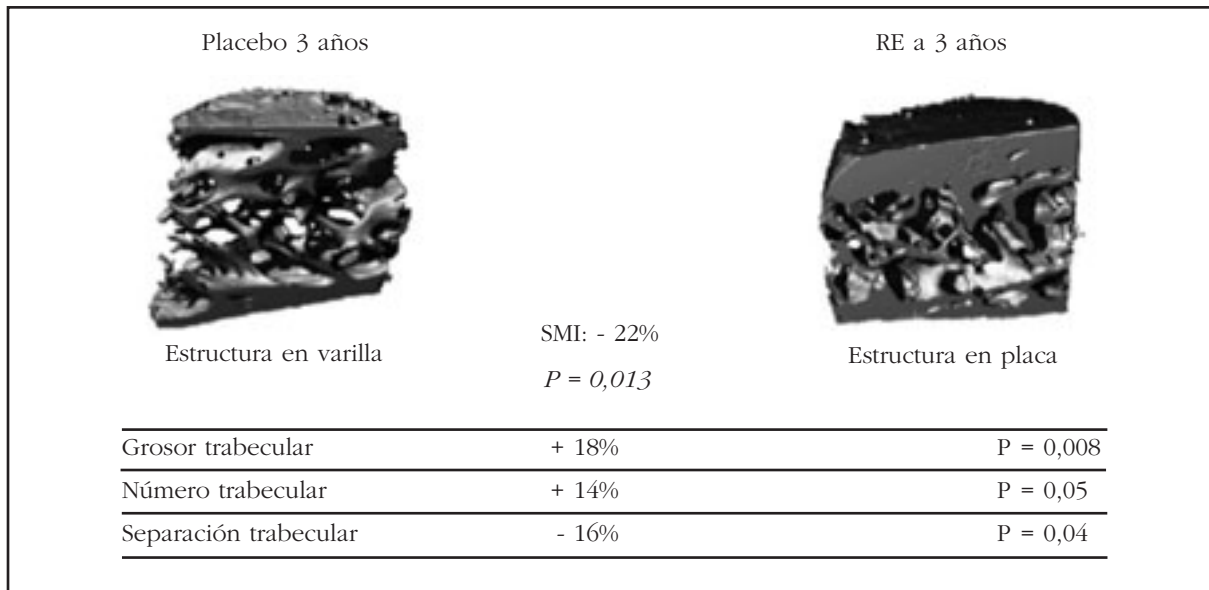
RE ha demostrado igualmente, en diferentes modelos de experimentación animal y en estudios clínicos en humanos, ser capaz de mejorar a todos los niveles jerárquicos del hueso, las características estructurales y las propiedades materiales del hueso osteoporótico, contribuyendo de esta manera a aumentar su resistencia y por tanto a disminuir el riesgo de fracturas¹⁸.

RE y propiedades estructurales

A nivel macroestructural, RE ha demostrado ser capaz de incrementar el grosor cortical y el área de sección transversal del hueso osteoporótico tanto en animales de experimentación⁹ como en humanos¹⁹.

En este sentido, recientemente Briot y colaboradores analizaron mediante Análisis Estructural o de Resistencia de la Cadera (*Hip Structural or Strength Analysis, HSA*) la extremidad proximal del fémur de 483 mujeres con osteoporosis postmenopáusica (DMO $\leq -2,6$ DE) y edad media de 75,9 años, todas ellas pertenecientes a la prolongación a 5 años del estudio TROPOS. Los autores demostraron que en las pacientes tratadas con RE se constataba frente a controles un decremento significativo del diámetro endocortical (\emptyset EC) e incrementos significativos del grosor cortical

Figura 1. Microestructura 3D tras 3 años de tratamiento con RE en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (Modificada de Arlot *et al*, 2008)



(CTh), del área de sección transversal (AST), del momento de inercia de la sección transversal (MIST) y del módulo de la sección (MS), así como una disminución también significativa de la tasa de deformación por pandeo (*buckling ratio*), variables todas ellas relacionadas intrínsecamente con una mejora de la resistencia total del hueso 19 (Tabla 1).

A nivel microestructural, diversos estudios de experimentación animal han demostrado que RE mejora de forma significativa la microarquitectura trabecular. Así, Ammann y colaboradores, en ratas intactas, han demostrado mediante histomorfometría de tibia proximal, que la administración de RE durante 2 años tiene un efecto favorable sobre la microarquitectura trabecular y cortical, induciendo un aumento significativo del volumen óseo (BV/TV), y del número (TbN) y del espesor de las trabéculas (TbTh), sin que esta administración suponga un incremento significativo en el espesor del osteoide, lo que parece indicar un efecto neutral de la molécula sobre la mineralización ósea. Igualmente, en su estudio los autores demostraban que debido a estos cambios microarquitecturales la resistencia biomecánica de los cuerpos vertebrales y del fémur de las ratas aumentaba significativamente con respecto a los controles¹⁴.

Este mismo grupo de autores, ha demostrado en ratas ovariectomizadas (el modelo que más se asemeja a la osteoporosis postmenopáusica) que la administración de RE mitiga las alteraciones fisiopatológicas inducidas por un remodelado óseo acelerado, preservando tanto la masa ósea como las propiedades microarquitecturales del hueso²⁰.

Muy recientemente, Cattani-Lorentea y colaboradores, evaluaron mediante microtomografía computarizada (μ -TC), ensayos biomecánicos estándar

y técnicas de nanoindentación, la capacidad de RE, administrado de forma aislada o en asociación con alendronato o PTH, para aumentar la calidad intrínseca del hueso neoformado en ratas intactas u ovariectomizadas. Tras 8 semanas de tratamiento, los autores comprobaron que mientras la asociación RE-alendronato era exclusivamente capaz de preservar la microestructura ósea, aumentando la resistencia máxima del hueso sólo comparativamente con el grupo de ratas ovariectomizadas, la asociación RE-PTH era capaz de aumentar significativamente el volumen óseo (BV/TV) y el espesor de las trabéculas (TbTh), incrementando de forma significativa la resistencia máxima del hueso tanto en ratas intactas como ovariectomizadas, en niveles incluso por encima de los obtenidos con la administración aislada de PTH²¹.

En humanos, se han realizado igualmente diferentes tipos de estudios que ratifican los efectos favorables de esta molécula sobre la microarquitectura del hueso osteoporótico.

Arlot y colaboradores, en análisis efectuados mediante μ -TC de biopsias transiliacas obtenidas tras 3 años de tratamiento con RE, encuentran cambios significativos en la microarquitectura trabecular, objetivándose en el grupo tratado un incremento del grosor cortical (DCTh: 18%) y en el número de trabéculas (DTbN: 14%), así como una separación intertrabecular significativamente menor (DTbSp: -18%), o lo que es lo mismo, una mayor conectividad trabecular²², cambios apreciados previamente con la misma técnica por otros autores en biopsias aisladas de pacientes pertenecientes a ensayos clínicos randomizados doble ciego con RE²³.

Pero además, en el estudio de Arlot, la administración de éste fármaco indujo un cambio significativo en la proporción entre formas trabecula-

res con forma de placa y con forma de varilla (DSMI: -22%), lo que indicaba claramente una mejora estructural y biomecánica del tejido trabecular (Figura 1). Todos estos datos llevan a los autores a concluir que el descenso en la tasa de fractura vertebral y no vertebral que experimentan las pacientes osteoporóticas tratadas con RE está íntimamente relacionado con una mejora de las características microestructurales del hueso^{22,23}.

Muy recientemente, Rizzoli y colaboradores, en 88 mujeres con osteoporosis postmenopáusica (edad $63,7 \pm 7,4$ años y *T-score* en CL y CT: $-2,7 \pm 0,9$ y $-2,0 \pm 0,8$, respectivamente) compararon directamente mediante tomografía computarizada periférica de alta resolución (CTp-AR, XtremCT® Scanco Medical) los efectos que sobre la microarquitectura de la extremidad distal de la tibia inducían 2 g al día de RE o 70 mg a la semana de alendronato. Al cabo de 1 año de tratamiento, y en comparación con los valores basales, RE aumentó significativamente el grosor cortical (DCTh: 5,3%; $p < 0,001$), mientras que en las pacientes tratadas con alendronato no se apreciaba un incremento significativo del mismo ($p = 0,045$). Además, en el grupo tratado con RE se objetivó un aumento significativo del volumen óseo (DBV/TV: 2,0%; $p = 0,002$) y de la densidad trabecular (DTb Dens: 2,1%; $p = 0,002$) mientras que en el grupo del alendronato no se observaba ninguna variación significativa ($p = 0,725$ y $p = 0,645$, respectivamente)²⁴ (Tabla 2).

RE y propiedades materiales


Desde el punto de vista de las propiedades materiales del hueso, RE ha demostrado en diferentes estudios, tanto experimentales como clínicos, ser capaz de preservar el grado de mineralización ósea y las características cristalinas del hueso.

Farlay y colaboradores, mediante microanálisis de difracción de rayos X y microrradiografías cuantitativas evaluaron en monos cangrejeros el efecto que el RE, a dosis de 200-1.250 mg/día, tenía sobre la mineralización ósea y las características físicas de los cristales de hidroxapatita, demostrando que tras 52 semanas de tratamiento el estroncio se deposita en el hueso cortical y trabecular de una manera dosis-dependiente, distribuyéndose de forma uniforme por todo el tejido óseo, ya se encuentre éste en fase remodelativa o quiescente. En el estudio, tanto las características

Tabla 1. RE y HSA (Modificada de Briot *et al*, 2009)

HSA	RE (n= 251)	Placebo (n= 232)	Valor p
CTh	10,27 ± 11,57	-4,02 ± 9,33	< 0,001
ØEC	-1,93 ± 3,19	0,01 ± 3,59	< 0,001
AST	9,05 ± 10,65	-4,06 ± 8,82	< 0,001
MIST	8,60 ± 14,06	-4,81 ± 14,63	< 0,001
MS	11,07 ± 14,03	-4,72 ± 14,77	< 0,001
Tasa pando	-10,32 ± 10,08	5,93 ± 22,00	< 0,001

Tabla 2. RE vs. alendronato en mujeres con osteoporosis postmenopáusica (Modificada de Rizzoli *et al*, 2009)

	Ranelato de estroncio		Alendronato		#	
	Media	DE	Media	DE	Estimado	95% CI
Tb. N (N/mm)	4,2	8,2	4,3	10,7	0,05	(-4,0;4,2)
Tb. Sp (mm)	-3,7	8,3	-3,1	9,8	-0,65	(-4,6;3,3)
C. Th (mm)	5,3	10	1,3	6,0	3,9	(0,1;7,7)
Tb. Th	-1,6	8,6	-2,8	8,3	1,2	(-2,6;5,0)
BV/TV	2,0	5,3	0,6	3,6	1,7	(0,0;3,3)
Tb. Dens	2,1	5,2	0,6	3,8	1,8	(0,1;3,4)
Cort. Dens	1,1	2,7	0,5	2,0	0,6	(-0,4;1,7)

de los cristales, como el grado medio de mineralización ósea y el índice de heterogenicidad de la distribución del estroncio resultó ser similar al de los animales del grupo control²⁵.

Muy recientemente, Boivin y colaboradores, analizaron mediante esas mismas técnicas el depósito de estroncio, la distribución focal del mismo y el grado de mineralización ósea en biopsias procedentes de pacientes con osteoporosis postmenopáusica tratadas con RE durante más de 3 años, mujeres todas ellas pertenecientes a ensayos clínicos fase II y III. En todas las biopsias se evaluaba igualmente el contenido total de estroncio. Además, en algunas de ellas se analizaba mediante cartografía de rayos-X la distribución general del estroncio en toda la muestra, calculándose el porcentaje de superficie ósea que contenía dicho elemento. Los autores encontraron que, de una manera dosis-dependiente, el estroncio se deposita de forma exclusiva en el hueso neoforado durante el período de tratamiento, de forma que

se encuentra más contenido focal de estroncio en las UBM nuevas que en las antiguas, incluso después de 3 años de tratamiento con el fármaco. En el estudio, el contenido total de estroncio en hueso alcanzaba una fase de meseta a los 3 años de tratamiento con el fármaco, lo que para los autores demuestra que el estroncio no sustituye en el hueso a los iones calcio, sino que se absorbe en la superficie mineral ósea. El análisis cartográfico de las muestras demostró que la actividad formativa ósea durante el tratamiento con RE era mayor en el hueso trabecular que en el cortical, manteniéndose homogéneo el grado de mineralización ósea durante el período de tratamiento. Los autores concluyen que por todas estas características RE resulta un fármaco eficaz y seguro desde el punto de vista de calidad material ósea²⁶.

Efectos del RE sobre la resistencia ósea

Además de los efectos constatados del RE sobre las propiedades estructurales y materiales del hueso, la mejora de la calidad ósea que el RE puede inducir sobre la resistencia ósea ha sido testada en diferentes estudios y mediante diferentes tipos de pruebas biomecánicas.

En modelos de experimentación animal (ratas hembra), el tratamiento durante 2 años con RE aumentó significativamente frente a controles ($p < 0,05$) la resistencia total del hueso tanto con técnicas biomecánicas de resistencia a la compresión a nivel vertebral (DRO: 20%) como en pruebas de flexión en tres puntos a nivel de la diáfisis femoral (DRO: 14%), estando este incremento de la fuerza final de fractura relacionada directamente ($r = 0,739$) y de forma muy significativa ($p < 0,0001$) con los incrementos de DMO conseguidos^{9,14}.

Recientemente Ammann y colaboradores, mediante técnicas de nanoindentación, demostraron un aumento significativo de la elasticidad, de la dureza, y de la capacidad de disipar energía de impacto en los nodos óseos trabeculares y corticales de las vértebras de ratas tratadas durante 104 semanas con diferentes dosis diarias de RE. Para los autores, estos resultados demuestran por primera vez la acción directa de RE sobre la calidad biomecánica del tejido óseo. Este aumento en la resistencia ósea inducido por RE sería el responsable final de la reducción del riesgo de fractura en mujeres con osteoporosis postmenopáusica tratadas con RE²⁷.

Conclusiones

RE, un fármaco de acción dual capaz de disociar el remodelado óseo reequilibrándolo hacia la formación de hueso, actúa a nivel de todos y cada uno de los determinantes de la resistencia ósea, incrementando de forma significativa y precoz la DMO, mejorando cualitativamente la estructura del hueso trabecular y cortical y preservando la mineralización, el tamaño y la estructura de los cristales minerales incluso a dosis elevadas. De esta manera, RE al mejorar significativamente las propiedades biomecánicas del hueso, disminuye de forma significativa el riesgo de fracturas en mujeres con osteoporosis postmenopáusica.

Bibliografía

1. National Institute of Health Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001;285:785-95.
2. Caeiro JR, Dapía S, Vaquero E, Roca L, Blanco MA. Factores determinantes de la resistencia ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2005;14:67-74.
3. Caeiro JR, Vaquero E, Mesa M. Prevención de las fracturas osteoporóticas mediante métodos farmacológicos. Punto de vista del cirujano ortopédico y traumatólogo. *Rev Argent Osteol* 2006;5:17-37.
4. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14 (Supl 3): S2-S8.
5. Riggs BL, Parfit AM. Perspective. 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.
6. Boonen S, Body JJ, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, et al. Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2005;16:239-54.
7. 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.
8. Fromigüé O, Barbara A, Hay E. Strontium ranelate stimulates murine osteoblast replication independently of calcium sensing receptor-mediated ERK1/2 activation. *Osteoporos Int* 2006;17:S96-97 Abs P342.
9. Tournis S. Improvement in bone strength parameters. The role of strontium ranelate. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:266-7.
10. Marie PJ. Strontium ranelate: A physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006;38:S10-S14.
11. Brennan TC, Rybchyn MS, Conigrave A. Strontium ranelate effect on proliferation and OPG expression in osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2006;78 (Supl 1): S129(p356).
12. 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.
13. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2005;16:7-10.
14. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour JP, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004;19:2012-20.
15. Torrijos A, Bohórquez C, Peiteado D. Revisión del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. *Semin Fund Esp Reumatol* 2005;6:41-51.
16. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski J, Spector T, 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.
17. Reginster JY, Felsemberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of non vertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-95.
18. Tournis S. Improvement in bone strength parameters. The role of strontium ranelate. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007 Jul-Sep;7(3):266-7.
19. Briot K, Benhamou C, Roux C. Effect of strontium ranelate on hip structural geometry. *Bone* 2009;44 (Supl 2): S381.
20. Ammann P, Badoud I, Shen V, Bain S, Dupin-Roger I, Rizzoli R. Strontium ranelate prevents alterations of bone strength in OVX rats by improving intrinsic bone tissue quality. *Osteoporosis Int* 2006;17 (Supl 2): S93.
21. Cattani-Lorentea M, Rizzoli R, Patrick A. Strontium

- anelate amplifies the effects of PTH by improving the intrinsic tissue quality of the newly formed bone. *Bone* 2009;44 (Supl 1): S48.
22. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichart B, Roux JP, et al. Histomorphometric and ICT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. *J Bone Min Res* 2008;23:215-21.
 23. Jiang Y, Genant H, Zhao J. Effect of strontium ranelate on 3D cortical and trabecular microstructure in postmenopausal osteoporosis in multicenter, double-blind, and placebo controlled studies. *J Bone Miner Res* 2006;21 (Supl 1): S44.
 24. Rizzoli R, Felsember D, Laroche M, Seeman E, Krieg MA, Frieling I, et al. Strontium ranelate has a more positive influence than alendronate on distal tibia cortical and trabecular bone microstructure in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009;20:165-6. Abstract OC 37.
 25. Farlay D, Boivin G, Panczer G, Lalande A, Meunier PJ. Long-Term Strontium Ranelate Administration in Monkeys Preserves Characteristics of Bone Mineral Crystals and Degree of Mineralization of Bone. *J Bone Miner Res* 2005;20:1569-78.
 26. 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* 2009 Jul 14. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19597910.
 27. Ammann P, Badoud I, Barraud S, Dayer R, Rizzoli R. Strontium Ranelate Treatment Improves Trabecular and Cortical Intrinsic Bone Tissue Quality, a Determinant of Bone Strength. *J Bone Min Res* 2007;22:1419-25.

Sosa Henríquez M, González Rodríguez E, González Padilla E, Groba Marco MV, García Santana S, Mirallave Pescador A

Universidad de La Palmas de Gran Canaria - Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral - Hospital Universitario Insular - Servicio de Medicina Interna - Unidad Metabólica Ósea

Estudios de referencia del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis

Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez - Espronceda, 2 - 35005 Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico: msosa@ono.com

Introducción

El ranelato de estroncio es un agente empleado para el tratamiento de la osteoporosis. Consiste en dos átomos de estroncio estable y una parte orgánica: el ácido ranélico. Simultáneamente estimula la formación de hueso nuevo y disminuye la resorción ósea, resultando en una desviación del equilibrio del recambio del hueso hacia la formación¹. Estas acciones las realiza mejorando la replicación de células pre-osteoblásticas y la diferenciación de osteoblastos, así como disminuyendo la capacidad de los mismos de inducir a los osteoclastos a través de los receptores sensores de calcio (CaR) y aumentando el rango OPG/RANKL². Su efectividad en animales ha sido ampliamente estudiada, habiéndose demostrado que aumenta la masa ósea en animales osteopénicos, previene la pérdida ósea en las ratas ovariectomizadas y aumenta la resistencia ósea en animales normales^{3,5}. El mecanismo de acción del ranelato de estroncio así como su efecto sobre la calidad ósea se estudia con más detalles en otros capítulos de esta monografía.

Los estudios de referencia del ranelato de estroncio. Estudio SOTI y TROPOS

Diseño. Objetivos

El objetivo de cualquier tratamiento utilizado en la osteoporosis es prevenir todas las fracturas, sea cual sea su localización. La fase 3 de estudio del ranelato de estroncio consistió en dos estudios internacionales paralelos para evaluar el efecto antifractura del mismo tanto a nivel vertebral en el

estudio *Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention* (SOTI)⁶ como no vertebral en el *Treatment of Peripheral Osteoporosis Study* (TROPOS)⁷ (Tabla 1). Ambas investigaciones fueron estudios prospectivos, aleatorios, a doble ciego y controlados con placebo. De esta manera, estas publicaciones nos permiten determinar la eficacia del ranelato de estroncio en la reducción de todas las fracturas relacionadas con la osteoporosis, tanto del esqueleto axial como del extraaxial.

Es necesario aclarar que el estudio TROPOS fue diseñado en 1996, más de un año antes de que se publicara la primera guía de osteoporosis del Comité de Productos Médicos para su Uso en Humanos (CHMP). Aún así, las fracturas no vertebrales incluyendo cadera y otras fracturas mayores se documentaron por separado como la guía del CHMP de 2001 aconsejaba⁸. Además, se diseñó para evaluar el riesgo relativo de fracturas no vertebrales entre los grupos. Por tanto, el estudio no fue diseñado para demostrar la eficacia antifractura en cada localización individual, sino la eficacia antifractura en localizaciones no vertebrales en general. Para adecuar el estudio a las recomendaciones de la guía del CHMO de 2001 y poder evaluar el efecto del ranelato de estroncio en reducir el riesgo de fractura de cadera, se creó un subgrupo de pacientes de alto riesgo. Se establecieron como criterios de inclusión en el mismo el tener 74 años o más con una densidad mineral ósea en el cuello femoral con *T-score* de -3 o menos tal como se había usado anteriormente para el Hip Intervention Study⁹.

Criterios de inclusión y de exclusión

En lo que al diseño de SOTI y TROPOS se refiere, los criterios de inclusión diferían entre los estudios. En el SOTI se incluyeron mujeres postmenopáusicas de 11 países europeos y Australia; debían tener por lo menos 50 años, ser postmenopáusicas desde por lo menos cinco años, haber tenido al menos una fractura confirmada por una radiografía de columna tras un trauma mínimo y tener una densidad mineral ósea de la columna lumbar de 0,840 g por centímetro cuadrado o menos. En el TROPOS, sin embargo, los criterios de inclusión eran los siguientes: debían ser mujeres de 74 años o más, o bien tener entre 70 y 74 años pero tener un factor de riesgo de fractura adicional. Se entendió como factor de riesgo adicional tener una historia previa de fracturas tras la menopausia, vivir en una residencia para ancianos, sufrir caídas frecuentes o tener una historia materna de fracturas osteoporóticas de cadera, muñeca o vertebral. que, adicionalmente se creó el subgrupo de alto riesgo cuyas condiciones de inclusión ya hemos comentado. Asimismo, las pacientes debían de tener una densidad mineral ósea de el cuello femoral de 0,600 g por centímetro cuadrado o menos, siendo esta medida correspondiente a un *T-score* menor de -2.5 de acuerdo a los datos de normalidad¹⁰. En el TROPOS, adicionalmente, se creó el subgrupo de alto riesgo cuyas condiciones de inclusión ya hemos comentado. En ambos casos la densidad mineral ósea fue medida con instrumentos Hologic.

En cuanto a los criterios de exclusión ambos estudios excluían a aquellas pacientes con enfermedades graves o enfermedades que interfirieran con el metabolismo óseo. Asimismo, eran excluidas aquellas que hubieran tomado estrógenos, calcitriol o calcitonina durante más de 1 mes en los 6 meses previos, así como bifosfonatos durante más de 14 días en los 12 meses previos. Adicionalmente, en el SOTI se excluían aquellas pacientes que hubieran tomado sales de fluoruros durante más de 14 días en los últimos 12 meses.

Características basales de las poblaciones y protocolo de tratamiento

Las características basales de las poblaciones (mostradas en la Tabla 2) difieren puesto que los criterios de inclusión son muy distintos en cuanto a la edad y ello condiciona que los demás parámetros, al ser dependientes de la misma, también difieran. Como previamente hemos comentado, en el SOTI la edad de inclusión era a partir de los 50 años mientras que en el TROPOS la edad mínima de inclusión era de 70 por lo que no es de extrañar que, en este último estudio, el tiempo pasado desde la menopausia sea mayor ni que la densidad mineral ósea sea menor en todas las localizaciones.

El protocolo de tratamiento fue similar en ambas investigaciones. Las pacientes se sometieron a un periodo inicial de 2 a 24 semanas de acuerdo con la severidad de la deficiencia inicial en calcio y vitamina D hasta normalizar sus nive-

les. Una vez comenzado el estudio recibían diariamente suplementos de calcio con la comida: hasta 1.000 mg. de calcio elemental de acuerdo con su ingesta de calcio en la dieta para alcanzar los 1.500 mg/día (SOTI) o 1.000 mg/día (TROPOS). También recibieron suplementos de vitamina D: de 400 a 800 UI según la concentración sérica basal de 25-hidroxicalciferol.

Tras el periodo inicial los pacientes fueron asignados de manera aleatoria para recibir 2 g al día de ranelato de estroncio o polvo placebo durante un periodo de 3 años. Ambos preparados se presentaban en sobres con polvos que los pacientes debían mezclar con agua. Asimismo, debían elegir si querían tomar el preparado (2 sobres) una vez al día por la noche o dos veces al día (un sobre media hora antes de desayunar y otro por la noche). Aproximadamente el 90% eligió la dosis única al día en ambos estudios.

Determinaciones bioquímicas. Marcadores de remodelado óseo

Las pacientes acudían a revisión cada 3 meses los primeros 6 meses y luego cada 6 meses hasta el final del tiempo de estudio. En estas revisiones se tomaron muestras de sangre y orina, se congelaron a -80 °C y se analizaron en un laboratorio centralizado. En ambos estudios las concentraciones de PTH fueron medidas con una valoración inmunoradiométrica (N-tact, DiaSorin), las de 1,25-dihidroxivitamina D mediante una valoración por radioreceptor (DiaSorin) y la 25-hidroxivitamina D con una radioinmunovaloración (DiaSorin).

En el SOTI, además, las concentraciones de fosfatasa alcalina específica del hueso fueron medidas con una valoración inmunoradiométrica (Tandem-R Ostase, Hybritech), las de enlaces cruzados de C-telopéptido con una valoración inmunoabsorbente enlazada a una enzima (Serum Crosslaps, Osteometer Biotech) y la calcitonina con una valoración inmunoradiométrica (BioSource). Asimismo, el contenido sérico y óseo de estroncio fue medido por espectrofotometría de emisión por plasma de acoplamiento inductivo (BARC).

Estudio radiológico. Valoración de la fractura vertebral. Densitometría ósea

En lo que respecta a estudios radiográficos, en el SOTI se obtuvieron 3 radiografías laterales de columna (torácica, lumbar y unión toracolumbar) basal y anual, y también anteroposteriores basales. Las radiografías fueron evaluadas de forma centralizada por radiólogos que conocían la secuencia temporal pero no la asignación del tratamiento. Se estudió si había indicios de fractura vertebral: dolor de espalda agudo, disminución de la altura corporal de al menos 1 cm o ambas.

Asimismo en el TROPOS, a pesar de que el estudio debía evaluar fracturas no vertebrales, se intentó realizar radiografías de columna vertebral basal y anuales en el mayor número posible de mujeres que conformaron un subgrupo de 3.640 pacientes (71% del total sometido a análisis por intención de tratar).

Tabla 1. Comparativa de las diferencias entre los estudios SOTI y TROPOS

	SOTI ⁶	TROPOS ⁷
Fracturas a estudio	Vertebrales	No vertebrales
Criterios de inclusión	> 50 años + menopausia > 5 años + fx vertebral + DMO de < 0,840 g/cm ²	> 74 a o 70-74 + factor de riesgo osteoporótico + DMO en cuello femoral < 0,600 g/cm ² = > 2,5 de <i>T-score</i>
Tratamiento de exclusión	Sales de fluoruros o bifosfonatos > 14 días en los últimos 12 meses o estrógenos, calcitriol, calcitonina durante > 1mes en 6 meses previos	Bifosfonatos > 14 días en los últimos 12 meses o estrógenos, calcitriol, calcitonina, bifosfonatos durante > 1 mes en 6 meses previos
Número de pacientes	1.649 población del análisis por intención de tratar. 1.260 completaron el seguimiento	4.932 población del análisis por intención de tratar. 3.320 completaron el seguimiento
Parámetros analizados en sangre y orina	Fosfatasa alcalina, C-telopéptido, PTH, 25-vitD, calcitonina, 1,25-vitD	PTH, 25-vitD, 1,25-vitD

Para el estudio SOTI, se utilizaron dos métodos para evaluar la fractura vertebral. En primer lugar un método de evaluación visual semicuantitativo¹¹ fue realizado por el mismo lector de cada vértebra de T4 a L4. En segundo lugar se efectuó una evaluación cuantitativa que consistía en medir las alturas anterior, media y posterior de cada vértebra.

En el TROPOS, el criterio principal de evaluación fue la incidencia de fracturas no vertebrales. Este tipo de fracturas fueron evaluadas por los investigadores basándose en documentación escrita facilitada por los pacientes tales como informes de urgencias o de su traumatólogo. Las fracturas faciales, de cóccix, cráneo, mandíbula y de falanges no se consideraron relacionadas con la osteoporosis y, por tanto, no se tuvieron en cuenta.

La densidad mineral ósea de la columna lumbar y del fémur fue medida mediante absorciometría de rayos X de doble energía (Hologic) en la visita basal y cada 6 meses en instalaciones centralizadas.

Resultados. Metodología

Ambos estudios realizaron análisis estadísticos similares efectuando el análisis de eficacia principal en una base de intención de tratar. Para comparar ambos grupos y estimar los riesgos relativos y los intervalos de confianza del 95% se utilizó un modelo de Cox no ajustado como análisis estadístico principal.

Se utilizaron las pruebas de la t de Student bilaterales para comparar los cambios en porcentaje de la línea basal en muestras independientes, la prueba chi cuadrado de Pearson fue utilizada para comparar el número de pacientes con por lo menos dos fracturas vertebrales nuevas (SOTI) y el número de pacientes con un evento adverso específico, y los intervalos de confianza del 95% fueron determinados a partir de las diferencias

entre los grupos con respecto a los cambios medios en los niveles séricos de calcio, fósforo y hormona paratiroidea. Para los cambios de porcentaje del valor basal en la densidad mineral ósea a cada visita, se efectuó un procedimiento jerárquico descendente basado en un incremento del efecto del tratamiento con el tiempo. Los valores medios en los dos grupos por cada visita fueron comparados con pruebas t de Student unilaterales con un índice de error de tipo I del 2,5%. Los valores P presentados por ambas investigaciones corresponden a una prueba bilateral en el umbral del 5%.

En el SOTI la población por intención de tratar estaba formada por aquellos sujetos que habían tomado por lo menos un sobre de tratamiento y de los que se había obtenido al menos una radiografía de columna después de la radiografía basal. En el TROPOS lo formaban aquellos que habían tomado al menos un sobre de tratamiento y además se les había realizado una valoración de fracturas no vertebrales. Asimismo, cada vez que se realizaba una radiografía se calcularon los estimados producto-límite de Kaplan-Meier de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales.

En el TROPOS la incidencia de pacientes con fracturas no vertebrales se estimó mediante análisis de Kaplan-Meier y simultáneamente se realizó un modelo de Cox ajustando por edad, DMO del cuello femoral, índice de masa corporal y país de residencia.

Cambios en los marcadores de remodelado óseo

El ranelato de estroncio provoca cambios en las concentraciones séricas de ciertos marcadores de remodelado óseo que, en los estudios que nos ocupan, fueron similares. En el caso del calcio sérico, este disminuyó en el grupo del ranelato de estroncio, así como el fosfato sérico se incrementó. La

Tabla 2. Comparativa de las diferencias en las condiciones basales de las poblaciones

	SOTI ⁶		TROPOS ⁷	
	Estroncio (N= 719)	Placebo (N= 723)	Estroncio (N= 2479)	Placebo (N= 2453)
Edad (años)	69,4 ± 7,2	69,2 ± 7,3	76,7 ± 5,0	76,8 ± 5,0
Tiempo desde la menopausia (años)	22,1 ± 8,8	21,6 ± 7,2	28,4 ± 7,3	28,5 ± 7,5
DMO <i>T-score</i> en columna lumbar	- 3,5 ± 1,3	- 3,6 ± 1,2	- 2,8 ± 1,6	- 2,8 ± 1,6
DMO <i>T-score</i> en cuello femoral	- 2,8 ± 0,8	- 2,8 ± 0,8	- 3,1 ± 0,5	- 3,1 ± 0,6
DMO <i>T-score</i> en cadera (total)	- 2,4 ± 1,1	- 2,4 ± 1,1	- 2,7 ± 0,9	- 2,7 ± 0,9

PTH disminuyó ligeramente en ambos grupos aunque de manera más pronunciada en el grupo del ranelato de estroncio. Las variaciones de estos parámetros no tuvieron consecuencias clínicas.

No se observaron cambios en la 25-hidroxivitamina D, la 1,25-hidroxivitamina D o la calcitonina sérica. Asimismo, en SOTI se describió un aumento en las concentraciones de creatina quinasa sérica dos veces el límite superior del intervalo normal (145 UI por litro) en el 3,4% de los sujetos en el grupo del ranelato de estroncio y en el 1,8% en el grupo placebo. Sin embargo, la mayoría de estos aumentos fueron transitorios y no se observaron síntomas musculares.

Reducción del riesgo de nuevas fracturas

Tanto el SOTI como el TROPOS demostraron la eficacia del ranelato de estroncio en reducir el riesgo de fracturas oteoporóticas vertebrales y no vertebrales (Tabla 3). Los resultados obtenidos en el SOTI respecto a fracturas vertebrales revelan que, al final de los 3 años, el fármaco disminuye el riesgo relativo de sufrir una nueva fractura vertebral de un 41% comparado con el grupo placebo; con ello podemos concluir que 9 pacientes deben ser tratadas durante 3 años con ranelato de estroncio para prevenir que una paciente tenga una fractura vertebral [IC al 95%, 6-14]. Además, la prevalencia de pacientes con más de una fractura vertebral nueva fue del 6,4% en el grupo del ranelato de estroncio y del 9,8% en el grupo placebo (RR 0,62, [IC al 95% 0,44 a 0,93]; P= 0,02). La pérdida de altura corporal de por lo menos un centímetro ocurrió con menos frecuencia en el grupo del ranelato de estroncio (P= 0,003), así como las fracturas sintomáticas (RR 0,62; [IC al 95% 0,47 a 0,83]; P< 0,001).

Los resultados obtenidos en el TROPOS acerca de la eficacia del ranelato de estroncio en la prevención de fracturas no vertebrales concluyeron que, en la población por intención de tratar, el riesgo de sufrir una fractura no vertebral se reduce en un 16% tras los 3 años de seguimiento. La reducción es mayor, del 19%, si sólo tenemos en cuenta las fracturas no vertebrales mayores. El

riesgo relativo de sufrir una fractura de cadera se redujo un 15% pero sin significación estadística ya que, como ya hemos comentado, el estudio TROPOS no se diseñó para evaluar este parámetro. En aquellas mujeres que formaba el subgrupo de alto riesgo (mujeres de 74 años o más con una densidad mineral ósea en el cuello femoral con *T-score* de -3 o menos), el riesgo de sufrir una fractura de cadera se redujo en un 36%.

Ambas investigaciones, tras el periodo inicial de 3 años, ampliaron el tiempo de seguimiento de sus pacientes hasta completar los 5 años. En el caso de SOTI², el método varió con respecto al inicial: hasta el cuarto año los pacientes continuaron tomando 2 g de estroncio o de placebo al día según les correspondiera tras la aleatorización del inicio del estudio. Sin embargo, una vez finalizado el cuarto año, los sujetos en el grupo del ranelato de estroncio fueron aleatorizados de nuevo para formar 2 grupos: uno que continuaría con el estroncio (50% grupo SR/SR) y otro que pasaría a tomar placebo (50% grupo SR/placebo). Asimismo, todos los sujetos del grupo placebo pasaron a tomar ranelato de estroncio (grupo placebo/SR).

Al final del cuarto año el criterio de eficacia primario era la incidencia de pacientes con una nueva fractura vertebral mientras que, al final del quinto año, lo era la densidad mineral ósea L2-L4.

La población a estudio por intención de tratar durante el cuarto año fueron los sujetos que hubieran tomado al menos un sobre de producto y con al menos dos valoraciones radiológicas vertebrales en los 4 años. Sin embargo, la población a estudio por intención de tratar del quinto año fueron aquellos pacientes que hubieran acudido a la visita del primer mes de ese quinto año, hubieran tomado al menos un sobre de producto en los primeros cuatro años y otro durante el quinto y además tuvieran una medición de la densidad mineral ósea de L2-L4 en los primeros cuatro años y otra durante el quinto.

En cuanto al análisis estadístico, cabe resaltar que, en este caso, la incidencia de fracturas vertebrales fue ajustada por edad, país, índice de masa corporal y densidad mineral ósea del cuello femoral.

Tabla 3. Comparativa de los RR publicados por SOTI y TROPOS

	SOTI ⁶			TROPOS ⁷		
	RR	IC (95%)	P valor	RR	IC (95%)	P valor
Nueva fractura vertebral	0,59	0,48-0,73	< 0,001	0,61	0,51-0,63	< 0,001
1ª Fractura vertebral	0,59	0,48-0,73	< 0,001	0,55	0,42-0,72	< 0,001
Nueva fractura no vertebral	0,90	0,69-1,17	NS	0,84	0,70-0,99	0,04
Fx de cadera en subgrupo de alto riesgo				0,64	0,41-0,99	0,046

Al final del periodo de estudio de 4 años, el riesgo de sufrir una nueva fractura vertebral se redujo en un 33% en el grupo del ranelato de estroncio con respecto al placebo (RR 0,67; [IC al 95% 0,55-0,81], $P < 0,001$). Así, el número de pacientes que sería necesario tratar para prevenir una fractura pasa a ser 11 (en vez de los 9 que se calcularon en el primer periodo de 3 años). El número total de fracturas fue significativamente menor en el grupo del ranelato de estroncio ($p < 0,001$). En cuanto a la densidad mineral ósea, ésta aumentó en todas las localizaciones medidas en el grupo del estroncio pero disminuyó ligeramente en el grupo del placebo. La diferencia entre los dos grupos ascendió a 14,6% en la medición lumbar, 8,7% en el cuello femoral y 9,8% en la cadera total (todos $p < 0,01$).

Resultados a 5 años

Al finalizar el 5 año de estudio, el patrón de cambio de la densidad mineral ósea se modificó según los grupos: el incremento en la densidad mineral ósea continuó en el grupo SR/SR con un incremento adicional de $1,2 \pm 5,8\%$ entre el primero y el último mes del quinto año. En el grupo SR/placebo, el aumento de la densidad comenzó a revertirse ($-3,2 \pm 5,8\%$) entre el primero y el último mes del quinto año ($p < 0,001$) aunque esta era más elevada al finalizar los 5 años ($0,819 \pm 0,147$ g/cm²) que al comienzo del estudio ($0,734 \pm 0,123$ g/cm², $p = 0,002$). En el tercer grupo, el placebo/SR, la densidad mineral ósea se incrementó entre el primero y el último mes del quinto año ($5,3 \pm 7,3\%$). Los cambios observados en otras localizaciones fueron similares a los encontrados en L2-L4.

En la ampliación del tiempo de seguimiento, en TROPOS se mantuvo el diseño sin alterar y se publicaron sus resultados a los 5 años¹³ desde el comienzo del estudio, siguiendo la misma metodología que en los 3 primeros. Se incluyeron en la ampliación 4.935 pacientes de los cuales 2.714 (53%) completaron los 5 años. Tras este tiempo se observó una reducción del riesgo de sufrir una nueva fractura no vertebral de un 15% (RR 0,85; [IC al 95% (0,73-0,99)], $P = 0,032$). Asimismo, el número de pacientes que sería necesario tratar para prevenir una fractura pasó a ser 44 (IC al 95%

20-191). Aunque no es uno de los objetivos de TROPOS, se observó que el riesgo de padecer una nueva fractura vertebral disminuía un 24% (RR 0,76 [IC al 95% 0,65-0,88], $P < 0,001$) y, si tenemos en cuenta ambos tipos de fractura, en el grupo del ranelato de estroncio se disminuyó un 20% (RR 0,20 [IC al 95% 0,71-0,90], $P < 0,001$). En cuanto a densidad ósea, esta aumentó en el grupo del ranelato de estroncio tanto en columna lumbar, cuello femoral y cadera total mientras que, en el grupo placebo, se mantuvo estable o disminuyó ligeramente.

Seguimiento a 8 años

Tras este periodo de 5 años, ambos estudios se fusionaron para continuar hasta completar un periodo total de 8 años¹⁴. En este caso los criterios de inclusión consistían en haber participado en SOTI o en TROPOS durante los primeros 5 años aunque también se incluyeron aquellos pacientes que hubieran interrumpido el tratamiento o hubieran sido retirados del estudio siempre y cuando esto ocurriera en los 6 meses previos a la última visita de los 5 años.

El procedimiento seguido para evaluar fracturas tanto vertebrales como no vertebrales fue el mismo que se siguió en los primeros 5 años. Para el análisis estadístico solo se tuvieron en cuenta las fracturas ocurridas durante el periodo final de 3 años, sin tener en cuenta las ocurridas en SOTI o en TROPOS en sus primeros 5 años. Se tomaron radiografías de columna y densitometrías óseas (lumbares, de cuello de fémur y cadera total) al inicio y cada año hasta completar el periodo de seguimiento.

El grupo completo de análisis (GCA) se definió como aquellos pacientes que hubieran tomado al menos un sobre de ranelato de estroncio después de su inclusión en el estudio con al menos una densitometría lumbar L2-L4 al inicio y al menos una evaluación de la incidencia de fractura. De los 2.055 pacientes incluidos en la extensión de los estudios, 892 fueron tratados con ranelato de estroncio desde el principio del SOTI ($n = 164$) o del TROPOS ($n = 739$). De ellos, 879 fueron incluidos en el GCA; los 13 pacientes restantes no se incluyeron por no haber realizado una evaluación de la eficacia del tratamiento bien al inicio o des-

pués de su inclusión en el estudio de extensión. La población es representativa del total de la muestra del SOTI y del TROPOS y sus características basales eran muy similares a las de éstas.

En los pacientes que habían sido tratados de forma continuada con ranelato de estroncio la incidencia acumulativa de pacientes con al menos una fractura osteoporótica nueva fue de 28,8% al comenzar el estudio y de 41,1% al final de los 8 años. Sin embargo, esta incidencia acumulativa y la obtenida en los primeros 3 años de SOTI y TROPOS no son estadísticamente significativas, lo que sugiere que la eficacia antifractura del ranelato de estroncio se mantiene a los 8 años.

Si nos centramos en la densidad mineral ósea, las tres localizaciones medidas aumentaron en todos los pacientes tratados con ranelato de estroncio y el cambio anual relativo fue estadísticamente significativo en todas las visitas anuales salvo en la de los 8 años en el cuello femoral y en la cadera total. La densidad ósea en la columna lumbar aumentó $0,04 \pm 0,08$ g/m² durante los últimos 3 años, lo que se corresponde con un aumento medio de $4,4 \pm 8,4\%$. Esto supone un aumento menor en la densidad ósea de la columna lumbar que en los primeros 3 años de SOTI (12,7%); en el cuello femoral y en la cadera total se observó esta misma tendencia a un menor incremento en la densidad ósea a largo plazo.

La relación entre los cambios en la densidad mineral ósea y la incidencia de fracturas se estudió en la subpoblación del GCA con aquellos sujetos que tenían una densitometría y datos sobre fracturas a los 6 y a los 8 años (n= 417). Tras ajustar por edad, índice de masa corporal y fracturas al inicio, no hubo asociación significativa entre el cambio en la densidad ósea en la columna lumbar de 6 a 8 años y la incidencia de fracturas vertebrales en este periodo de tiempo. Sin embargo sí hubo una asociación entre el cambio de la densidad ósea en la fémur proximal y la incidencia de fractura vertebral (P= 0,02). Cada 1% de incremento de la densidad ósea del fémur proximal se asoció a una disminución del riesgo de fractura vertebral del 5% (IC al 95% 1-10). No obstante, en este estudio final no hubo grupo placebo, lo cual impidió realizar comparaciones directas de los índices de fracturas.

Ha sido demostrado repetidamente que el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales se multiplica con la edad¹⁵, así como la disminución de la densidad mineral ósea¹⁶. Puesto que en SOTI y TROPOS el riesgo de fractura se mantuvo estable entre los primeros 3 años y los 3 últimos, se podría atribuir esta reducción del riesgo a un efecto indirecto del ranelato de estroncio. De la misma manera, como agente que ha demostrado un incremento de la densidad mineral ósea, podemos afirmar que la administración de ranelato de estroncio en las dosis indicadas se traduce en una reducción significativa del riesgo de fractura tanto vertebral como no vertebral en mujeres postmenopáusicas así como que, tras un periodo de 8 años, este beneficio se sigue manteniendo.

Con la intención de averiguar el beneficio a largo plazo, debemos tener en cuenta que este es el cuarto estudio sobre agentes antiosteoporóticos que tiene una duración mayor de 5 años¹⁷⁻¹⁹. En los anteriores, el alendronato y el risedronato no demostraron un aumento de la densidad mineral ósea más allá de los 4 años, por lo que se concluye que no existe beneficio al administrarlos más allá de este periodo. El otro agente estudiado es el raloxifeno que, aunque sí demostró un aumento mantenido de la densidad mineral ósea a nivel vertebral y de cadera, no demostró una disminución del riesgo de fractura no vertebral.

Seguridad y tolerancia

En cuanto a la seguridad y tolerancia del ranelato de estroncio, el estudio de los efectos dosis-respuesta muestra una buena tolerancia del producto, siendo la dosis de 2 g al día la que mejor relación eficacia-seguridad presenta²⁰. En SOTI y TROPOS la incidencia de efectos secundarios es equilibrada entre los grupos de tratamiento. Los más comunes las náuseas, la diarrea, la cefalea y la dermatitis, siendo estos más frecuentes en el grupo del ranelato de estroncio los primeros 3 meses, una vez pasado este periodo, no había diferencias entre los grupos. La adherencia al tratamiento fue del 87,5%, similar a la encontrada en los estudios con risedronato aunque debemos tener en cuenta que en el estudio de ampliación eran los propios pacientes los que decidían si tomar el tratamiento. Se ha observado un repunte de fracturas en pacientes con tratamiento antiosteoporótico y uno de los factores de riesgo más asociado es la baja adherencia, especialmente con los bifosfonatos²¹. La escasa aparición de efectos secundarios y la cómoda dosificación hacen muy favorable la adherencia al tratamiento con ranelato de estroncio.

Conclusión

El ranelato de estroncio es un fármaco que ha demostrado la reducción de todas las fracturas por fragilidad: vertebrales, no vertebrales, de cadera, en varones y mujeres, con un margen de seguridad muy bueno y con escasos efectos secundarios. Todo ello lo convierte en un fármaco de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis.

Bibliografía

1. Ammann P. Strontium ranelate: a novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int* 2005;16 (Supl 1): S11-S5.
2. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Os-teoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharma-col* 2009;157:1291-300.
3. Grynepas MD, Marie PJ. Effects of low doses of strontium on bone quality and quantity in rats. *Bone* 1990;11:313-9.
4. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001;69:121-9.

5. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone re-sorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:607-15.
6. 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.
7. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami 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.
8. Avouac B. [Guidelines for the development of anti-osteoporosis medications]. *Therapie* 2003;58:421-4.
9. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and chole-calciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Bmj* 1994;308:1081-2.
10. Slosman DO, Rizzoli R, Pichard C, Donath A, Bonjour JP. Longitudinal measurement of regional and whole body bone mass in young healthy adults. *Osteoporos Int* 1994;4:185-90.
11. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
12. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663-73.
13. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-95.
14. Reginster JY, Bruyere O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone* 2009;45:1059-64.
15. Finigan J, Greenfield DM, Blumsohn A, Hannon RA, Peel NF, Jiang G, et al. Risk factors for vertebral and nonvertebral fracture over 10 years: a population-based study in women. *J Bone Miner Res* 2008;23:75-85.
16. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
17. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
18. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risenedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8.
19. Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-24.
20. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6.
21. Compston JE, Seeman E. Compliance with osteoporosis therapy is the weakest link. *Lancet* 2006;368:973-4.

Díaz Curiel M

Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Fundación Jiménez Díaz - Cátedra de Enfermedades Metabólicas Óseas - Universidad Autónoma - Madrid

Otros estudios con ranelato de estroncio: Análisis de eficacia

Correspondencia: Manuel Díaz Curiel - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Medicina Interna - Fundación Jiménez Díaz - Avda. Reyes Católicos, 2 - 28040 Madrid
Correo electrónico: mdcuriel@fjd.es

Introducción

Una vez descritos la eficacia del ranelato de estroncio (RS) en la reducción de fracturas en otro capítulo de esta monografía, vamos a analizar otros aspectos importantes de los estudios que apoyan la valoración de su eficacia. Estos aspectos son:

1. Calidad de vida a corto y largo plazo en el tratamiento con RS.
2. Eficacia del RS en pacientes mayores de 80 años.
3. Relación del estado basal del recambio óseo con la eficacia antifractoraria.
4. Factores de riesgo basales y eficacia antifractoraria del RS.

Calidad de vida a corto y largo plazo en el tratamiento con RS

La osteoporosis se caracteriza por el descenso de la masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que explica la debilidad del hueso y el riesgo consiguiente de fracturas.

En los estudios epidemiológicos se ha comprobado que la osteoporosis postmenopáusica es una enfermedad extendida y muy prevalente¹. La morbilidad de la osteoporosis se debe sobre todo a las fracturas de la cadera, vértebras y extremidad distal del radio. Las fracturas de la cadera producen dolor agudo y pérdida de la función y casi siempre motivan el ingreso hospitalario. La recuperación es escasa y la rehabilitación suele resultar incompleta. Muchos pacientes acaban permaneciendo en un centro para enfermos crónicos. Las fracturas vertebrales pueden producir dolor agudo

y pérdida de la función pero también se asocian a síntomas graves. Las fracturas vertebrales recidivan a menudo y la discapacidad consiguiente aumenta con su número. Las fracturas de la extremidad distal del radio también producen dolor agudo y pérdida de la función pero la recuperación funcional suele ser satisfactoria.

Además del dolor y la alteración funcional, las fracturas pueden disminuir la movilidad y las relaciones sociales y ocasionar problemas emocionales. Todas estas características conforman la calidad de vida.

La calidad de vida cubre todos los aspectos de la vida, incluida la salud, el medio ambiente, las cuestiones económicas y los derechos humanos. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) es un subgrupo de la calidad de vida que afecta al bienestar físico, emocional y social.

Los ensayos clínicos sobre osteoporosis, realizados hasta la fecha, se han basado en variables medidas con técnicas de imagen. Sin embargo, estas mediciones no reflejan adecuadamente el grado en que se ven afectadas las actividades cotidianas del paciente y no resultan apropiadas para evaluar la discapacidad y los síntomas de éste^{2,5}. La calidad de vida durante los últimos años se ha destacado como variable importante en los ensayos clínicos. Para evaluar la repercusión de la fractura por osteoporosis en la calidad de vida y los efectos de los distintos tratamientos de la osteoporosis se han utilizado cuestionarios específicos de calidad de vida CVRS como criterio principal para evaluar los estudios clínicos sobre la osteoporosis⁶.

Los cuestionarios sobre calidad de vida se han clasificado como genéricos, específicos de una enfermedad o específicos de un estudio. Los cuestionarios genéricos contienen preguntas generales sobre el estado de salud y se pueden emplear en distintas enfermedades. Algunos cuestionarios genéricos sobre CVRS, como SIP (*Sickness Impact Profile*); perfil de la repercusión de la enfermedad), SF 36 o NHP (*Nottingham Health Profile*), se han utilizado con más frecuencia para conocer el efecto de la osteoporosis sobre la CVRS⁷. Estos cuestionarios se pueden aplicar a cualquier población y enfermedad, lo que permite comparar a los sujetos que padecen distintas enfermedades. Sin embargo, muestran graves limitaciones porque no exploran, con detalle, los aspectos específicos de la osteoporosis. Por ejemplo, en algunos estudios se ha comprobado que determinados aspectos, como el temor a la caída con la consiguiente fractura, la capacidad de vestirse solo sin ayuda, la imposibilidad de acometer correctamente las labores domésticas, y la desesperación ante un futuro incierto hacen sufrir a estos pacientes⁸.

Estas cuestiones no están incluidas en los cuestionarios genéricos y su omisión podría llevar a una evaluación incompleta o sesgada de la CVRS de los pacientes con osteoporosis.

Existen también cuestionarios específicos para la osteoporosis, como OPTQoL (*Osteoporosis Targeted Quality of Life*)⁹, OPAQ (*Osteoporosis Assessment Questionnaire*)¹⁰, QUALEFFO (*Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis*)¹¹, OQLQ (*Osteoporosis Quality of Life Questionnaire*)¹² y OFDQ (*Osteoporosis Functional Disability Questionnaire*)¹³. *The Quality of Life Questionnaire in Osteoporosis* (QUALIOST)¹⁴ se desarrolló como un medidor de calidad de vida específico de osteoporosis usado en conjunción con uno de los más ampliamente usado como instrumento genérico, el SF-36. El QUALIOST es un cuestionario validado de 23 preguntas que se expresa como una valoración global y dos subvaloraciones (física y emocional).

QUALIOST® y el ranelato de estroncio (RS)

El RS es un nuevo preparado antiosteoporótico examinado en dos amplios programas de fase 3, denominados estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)¹⁵, y estudio TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*)¹⁶. En el estudio SOTI, ensayo clínico de carácter internacional, doble ciego y controlado con placebo, se examinó a 1.649 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis; el RS redujo los riesgos de fractura vertebral. Esta eficacia frente a las fracturas se traduce en beneficios clínicos, por ejemplo en un descenso del 20% en la tasa de disminución de la talla y en un incremento del 29% del número de pacientes sin dolor de espalda.

La calidad de vida constituyó una variable secundaria, evaluada a través de dos cuestionarios: SF-36 y de QUALIOST® en condiciones basales y cada seis meses; el análisis principal se realizó tras un seguimiento de 3 años¹⁷⁻¹⁹. La evolución

de la puntuación general reveló una mejora de la CVRS en el grupo tratado con el RS y un deterioro en el del placebo ($p=0,03$). Esta mejora de la calidad de vida del grupo del RS se confirmó por la evolución de las puntuaciones emocionales y físicas de este grupo, en comparación con el grupo del placebo ($p=0,04$ y $p=0,05$, respectivamente), indicando efectos beneficiosos en la función emocional y física. La mayoría de los pacientes con RS (+ 31%) estaban sin dolor lumbar a los 3 años del estudio comparado con placebo ($p=0,005$). Las tasas de cumplimiento terapéutico sobrepasaron el 80% en los estudios de fase III, lo que refleja el perfil de tolerabilidad y seguridad y la facilidad para la administración de este medicamento²⁰.

Existen datos del estudio SOTI a más largo plazo (4 años) donde se han seguido 1.250 pacientes (87% de la población con intención de tratar)²¹. Se analizaron tanto el cuestionario SF-36 como el QUALIOST. En relación al cuestionario SF-36, se encontró diferencias significativas entre los valores basales y tras tratamiento tanto en las dimensiones individuales del SF-36 ($p=0,043$) como en la dimensión de la percepción general de salud ($p=0,012$). La puntuación global del QUALIOST era más baja (indicando mejor calidad de vida) en el grupo tratado con RS que en el grupo placebo, y las diferencias entre los valores basales y finales fueron de -0,06 en el grupo de RS y de 1,92 en el grupo placebo ($p=0,020$). Cuando las dimensiones emocionales y físicas del QUALIOST se consideraron separadamente, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los cambios basales y post-tratamiento en el grupo tratado con RS con respecto al placebo, tanto en la variable emocional ($p=0,012$) como en la física ($p=0,034$).

La proporción de pacientes libres de dolor lumbar tras cuatro años de tratamiento fue 28% mayor en el grupo RS que en el de placebo ($p=0,005$). De hecho 14,6% de los pacientes que recibieron RS *vs.* 11,2% de los que recibieron placebo estaban sin dolor lumbar a los 4 años (RR= 1,28; 95% CI (1,08-1,52).

Eficacia del ranelato de estroncio en personas mayores

Alrededor del 25-30% de la población que sufre fracturas por fragilidad en la comunidad ocurren en mujeres mayores de 80 años, debido a que esta población tiene un alto riesgo de todo tipo de fractura, particularmente fracturas no vertebrales. A pesar de ello, existe poca evidencia de que las terapias existentes para la osteoporosis reduzcan el riesgo tanto de fracturas vertebrales y no vertebrales en este grupo de edad.

Se ha realizado un estudio basado en un análisis preplaneado de los resultados de dos estudios internacionales, fase III, aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego el estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)¹⁵ y el estudio TROPOS (*Treatment Of Peripheral Osteoporosis*)¹⁶ que incluían 1.488 mujeres entre 80 y 100 años

seguidos durante tres años²². Se realizó una radiografía anual de la columna dorsal y lumbar en 895 pacientes. Sólo se incluyeron las fracturas no vertebrales confirmadas radiológicamente.

Los resultados de este estudio mostraron que basalmente no había diferencias en los grupos placebo y los que recibieron tratamiento. En el análisis de intención para tratar, el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y clínicamente sintomáticas (vertebrales y no vertebrales) se redujo al año un 59% ($p=0,002$), 41% ($p=0,027$), y 37% ($p=0,012$), respectivamente. Al final del tercer año, el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y fracturas clínicas se redujo un 32% ($p=0,013$), 31% ($p=0,011$) y 22% ($p=0,040$), respectivamente. La medicación fue bien tolerada y el perfil de seguridad fue similar que al de los pacientes jóvenes. Todo ello indica que incluso en las pacientes muy mayores nunca es demasiado tarde para reducir el riesgo de fractura.

Relación del estado basal del recambio óseo con la eficacia antifracturaria

La intensidad del recambio óseo es variable entre las mujeres con riesgo de fracturas osteoporóticas. El ranelato de estroncio es un tratamiento antiosteoporótico que aumenta la formación ósea y reduce la reabsorción ósea. Se ha formulado la hipótesis de que la ya demostrada eficacia antifracturaria del RS podría ser independiente de los niveles basales del recambio óseo.

Para comprobar esta hipótesis, se han analizado los datos mezclados de los dos estudios aleatorizados, doble-ciego, SOTI y TROPOS, realizados con RS en mujeres con osteoporosis. Las pacientes fueron estratificadas en terciles de acuerdo con los valores basales de dos marcadores bioquímicos del remodelado óseo: la fosfatasa alcalina ósea (b-ALP, como marcador de formación ósea, $n=4,995$), y el Telopéptido C-Terminal en sangre (sCTX, como marcador de resorción ósea, $n=4,891$). Se valoró, a los tres años del tratamiento con RS 2 g/diarios o placebo, el riesgo de fractura vertebral y la Densidad Mineral Ósea (DMO) a nivel lumbar²³.

En el grupo placebo, el riesgo relativo de fractura vertebral aumentó relacionado con el nivel del tercil de los marcadores, siendo de 32% y 24% para las pacientes en el tercil superior para b-ALP y CTX respectivamente, comparados con las pacientes situadas en el tercil más inferior. En el grupo de RS, la incidencia de fractura vertebral no era significativamente diferente entre los diferentes terciles. La reducción significativa de las fracturas vertebrales se observó en los tres terciles de ambos marcadores, con una reducción del riesgo relativo de fractura del 31% al 47% en relación al grupo placebo. La reducción del riesgo no difería entre los diferentes terciles ($p=0,513$ para b-ALP, $p=0,290$ para sCTX).

Podemos concluir que la eficacia para reducir la fractura vertebral del RS es independiente de los valores basales de los marcadores del recambio óseo, apoyando la idea de que el RS ofrece bene-

ficios clínicos a las mujeres osteoporóticas, independiente de su estado metabólico.

Factores de riesgo basales y eficacia antifracturaria del RS

Existen en la actualidad diversos tratamientos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de la OP. Es posible que la respuesta terapéutica de estos tratamientos dependa de la DMO inicial o de la edad de los pacientes o que sea independiente de estos factores. El RS ha demostrado en dos estudios multinacionales extensos en mujeres postmenopáusicas (SOTI y TROPOS) su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Un análisis posterior²⁴, ha agrupado los datos de esos dos estudios (SOTI y TROPOS) (5.082 pacientes, 2.536 con RS y 2.546 recibiendo placebo), con una edad media de 74 años y seguidos durante 3 años y en el que se ha analizado la influencia de los diferentes factores de riesgo basales (edad, DMO basal, fracturas prevalentes, historia familiar de OP, índice de masa corporal (IMC), y hábito tabáquico) en la eficacia del tratamiento. Se utilizó el principio por intención de tratar así como un modelo de Cox en las comparaciones y el cálculo de riesgos relativos.

Conocemos que el RS disminuyó el riesgo de fracturas vertebrales (riesgo relativo (RR)= 0,60 (0,53-0,69)). La disminución del riesgo de fractura vertebral fue del 37% ($p=0,003$) en las mujeres menores de 70 años, del 42% ($p<0,001$) en las de 70-80 años y del 32% ($p=0,013$) en las de 80 años como mínimo, sin diferencia en los tres grupos. El RR de fracturas vertebrales fue de 0,28 (0,07-0,99) en las mujeres con osteopenia y de 0,61 (0,53-0,70) en caso de osteoporosis y la DMO basal no fue un determinante de la eficacia. La incidencia de fracturas vertebrales aumentó en el grupo placebo en relación al número de fracturas previas, pero esto no fue un determinante en la eficacia de RS. En 2.605 pacientes, el riesgo de presentar una primera fractura vertebral se redujo en un 48% ($p<0,001$). El riesgo de padecer una segunda fractura vertebral descendió en un 45% ($p<0,001$; 1.100 pacientes). Asimismo, el riesgo de presentar más de dos fracturas vertebrales se redujo en un 33% ($p<0,001$; 1.365 pacientes). Los antecedentes familiares de OP, el IMC basal y el tabaquismo no fueron determinantes de la eficacia del RS, por lo que podemos concluir que la eficacia de RS en reducir las fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas es independiente de los factores de riesgo para la OP basales.

Conclusiones

Los pacientes tratados con RS disminuyen el número de fracturas vertebrales y no vertebrales y este efecto es independiente de la edad, manteniéndose en las personas mayores de 80 años, independiente de la DMO previa al tratamiento e independiente de los factores de riesgo basales. Además se ha demostrado que, en las pacientes tratadas, el RS mejora la calidad de vida de una forma objetiva.

Bibliografía

1. Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis evaluada por densitometría en la población femenina española. *Clin (Barc)* 2001;116:86-88.
2. Badía X, Díez Pérez A, Álvarez Sanz C, Díaz López B, Díaz Curiel M, Guillen F, et al. and the GRECO Study Group. Measuring quality of life in women with vertebral fractures due to osteoporosis: A comparison of the OQLQ and QUALEFFO. *Quality of Life Research* 2001;10:307-31.
3. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Epstein RS, Juniper EF. Development and Validation of the Mini-Osteoporosis Quality of Life Questionnaire (OQLQ) in Osteoporosis Women with Back Pain due to Vertebral Fractures. *Osteoporosis Quality of Life Study Group. Osteoporos Int* 1999;10:207-13.
4. Silverman SL, Cranney A. Quality of life measurement in osteoporosis. *J Rheumatol* 1997;24:1222-9.
5. Bianchi ML, Orsini MR, Saraifoger S, Ortolani S, Radaelli G, Betti S. Quality of life in post-menopausal osteoporosis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:78-85.
6. Lipps P, Van Choir NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005;16:447-55.
7. Tosteson AN, Hammond CS. Quality-of-Life Assessment in Osteoporosis. *Health Status and Preference-Based Measures. Pharmacoeconomics* 2002;20:289-303.
8. Roberto KA. Women and osteoporosis: the role of the family and service community. *Gerontologist* 1988;28:224-8.
9. Lydick E, Zimmerman SI, Yawn B, Love B, Kleerekoper M, Ross P, et al. Development and validation of a discriminative quality of life questionnaire for osteoporosis (the OPTQoL). *J Bone Min Res* 1997;12:456-63.
10. Randell AG, Bhalerao N, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA, Sivelman SL. Quality of life in osteoporosis: reliability, consistency, and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1998;25:1171-9.
11. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:150-160.
12. Osteoporosis Quality of Life Study Group: Measuring quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:478-87.
13. Helmes E, Hodsman A, Lazowski D, Bhardwaaj A, Crilly R, Nichol P, et al. A questionnaire to evaluate disability in osteoporotic patients with vertebral compression fractures. *Gerontol Med Sci* 1995; 50^a: M91-M98.
14. Marquis P, Ciaaldella P, de la Loge C. Development and validation of a specific quality of life module in postmenopausal women with osteoporosis: the QUALIOST. *Qual Life Res* 2001;10:555-66.
15. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
16. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami 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.
17. Marquis P, Roux C, De la Loge C, Díaz Curiel M, Cormier C, Isaia G, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008;19:503-10.
18. Díaz Curiel M. Patients Clinical Benefits: Quality of Life and Tolerability profile. *Osteoporos Int* 2003;14 (Supl.7): 106.
19. Díaz Curiel M, Moro Álvarez MJ, Espinoza Pineda J. QUALIOST: a new questionnaire to assess quality of life in patients with vertebral osteoporosis. *Medicographia* 2007;29:143-7.
20. Boonen S. Addressing and meeting the needs of osteoporotic patients with strontium ranelate: a review: Current Opinion in Rheumatology 2006;18 (Supl 1): S21-S7.
21. Meunier P, Roux C, Ortolani S, Díaz Curiel M, Compston J, Marquis P, et al. Effect of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009;20:1663-73.
22. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, Aquino JP, Semler J, Kaufman JM, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21:1113-20.
23. Collette J, Bruyère O, Kaufman JM, Lorenc R, Felsenberg D, Spector TD, et al. Vertebral antifracture efficacy of strontium ranelate according to pretreatment bone turnover. *Osteoporos Int* 2010;21:233-41.
24. Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulassay Z, 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.

Del Pino Montes J, Gómez Castro S, Carpio Pérez A, Montilla Morales CA

Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca

Seguridad y resultados sobre ranelato de estroncio

Correspondencia: Javier del Pino Montes - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario de Salamanca - Paseo San Vicente, 58-182 - 37007 Salamanca
Correo electrónico: jpino@usal.es

Introducción

El ranelato de estroncio es un agente terapéutico introducido en los últimos años para el tratamiento de la osteoporosis con una acción dual en el metabolismo óseo. Las condiciones que debe cumplir todo fármaco para su uso en el tratamiento de la osteoporosis incluyen la seguridad y la eficacia en la prevención de fracturas. Las evidencias relativas al ranelato de estroncio provienen principalmente de los dos ensayos clínicos de referencia multicéntricos en fase 3, el estudio SOTI (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*)¹ y el estudio TROPOS (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*)². El primero fue diseñado para valorar el efecto preventivo de fracturas vertebrales, mientras que el segundo tenía como objetivo la evaluación de las fracturas no vertebrales. Son los ensayos con fármacos antiosteoporóticos que disponen de datos a más largo plazo, 4 años el primero y 5 años el segundo³. Otros datos adicionales proceden de otros dos ensayos en fase 2 más antiguos, el estudio STRATOS (*Strontium Ranelate for Treatment of Osteoporosis*)⁴ y el estudio PREVOS (*Prevention of Osteoporosis*)⁵ que tenían el objetivo de valorar el efecto sobre la masa ósea y los marcadores bioquímicos de recambio óseo en pacientes con fracturas vertebrales establecidas el primero y el segundo en mujeres en los primeros años de la menopausia.

Seguridad del ranelato de estroncio

Los estudios SOTI y TROPOS incluyeron 3.352 mujeres que recibieron tratamiento con ranelato de estroncio, de las que 2.315 lo mantuvieron durante al menos 36 meses. Los efectos adversos detectados en estas pacientes no fueron diferentes de los observados en el grupo tratado con placebo y, en general, fueron moderados y transitorios.

Los más frecuentes estuvieron relacionados con el aparato digestivo: náuseas (6,6% y 4,3% respectivamente) y diarrea (6,5% y 4,6% respectivamente). Ambos efectos adversos disminuyeron al cabo de los 3 primeros meses de tratamiento. Desde el punto de vista bioquímico se observó una pequeña disminución de la concentración de calcio sérico y un aumento de la de fosfato sérico, ambos sin significación clínica^{1,2}. En la Tabla 1 se incluyen los efectos adversos más frecuentes detectados en estos dos ensayos. En los pacientes mayores de 80 años el efecto adverso más frecuente fue la cefalea, 3,3% en el grupo con ranelato frente al 1,7% en el grupo control con un intervalo de confianza al 95% (95%IC): 0,1-3,3 seguida de los efectos adversos del aparato digestivo⁶.

Uno de los problemas controvertidos es la trombosis venosa. Aunque por separado, en cada uno de los estudios no se encontró aumento de enfermedad tromboembólica, en un análisis posterior de los datos agrupados se observó un incremento de la misma. En un metanálisis de los estudios de referencia en fase 3 se encontró que tras 5 años de tratamiento con ranelato de estroncio, la incidencia anual de casos de enfermedad tromboembólica fue del 0,9% frente al 0,6% en el grupo placebo, con un riesgo relativo (RR) de 1,4, 95% IC; 1,0-2,07. La causa de este efecto es desconocida y no tiene una explicación científica razonable. Como consecuencia, en la ficha técnica del producto se ha incluido la recomendación de que se tomen precauciones en las pacientes con riesgo incrementado de enfermedad tromboembólica, especialmente en caso de historia previa de tromboembolismo venoso. Recientemente se ha investigado este efecto en la clásica base de datos de investigación de Medicina General (*General Practice Research Database*) del Reino Unido, donde se localizaron

1.754 pacientes en tratamiento con ranelato de estroncio y los autores no encontraron que hubiera un aumento significativo de los episodios de trombosis venosa profunda⁸. En otro estudio con esta misma base de datos GPRD, se observó un aumento del riesgo de sufrir trombosis venosa profunda en mujeres con osteoporosis frente a las no osteoporóticas. La incidencia anual fue de 5,6 en las primeras frente al 3,2 por 1.000 en las segundas (RR 1,75; 95% IC 1,09-1,84). En las mujeres osteoporóticas no había diferencias entre aquellas que estaban tratadas con alendronato o ranelato de estroncio y las no tratadas⁹.

Ha llamado la atención la descripción de unos pocos casos de síndrome de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) en pacientes en tratamiento con ranelato de estroncio. Se trata de una reacción de hipersensibilidad muy infrecuente que aparece a las 3-6 semanas de iniciar el tratamiento, consistente en fiebre, exantema, eosinofilia y afectación sistémica como adenopatía, hepatitis, nefritis, etc^{10,11}. La EMEA ha valorado los datos y recomienda que los pacientes deben ser informados para que abandonen el tratamiento cuando aparezca un exantema y buscar atención médica. El exantema es una reacción adversa descrita tanto en los pacientes tratados como en los del grupo placebo, y debe tenerse en cuenta que no todos los exantemas tienen suficientes manifestaciones y gravedad como para considerarse como síndrome de DRESS.

Aunque no hay datos de pacientes con insuficiencia renal, se considera que el ranelato de estroncio puede aumentar sus concentraciones en caso de disminución de la función renal y el consecuente descenso de su eliminación por el riñón. En esta situación el estroncio podría acumularse en exceso cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 30 mL/min. Se desconoce por falta de información el efecto durante el embarazo, lactancia y en los niños.

Resultados de empleo de ranelato de estroncio

Existen muchos datos relacionados con el tratamiento de la osteoporosis con ranelato de estroncio. Para que un tratamiento se considere eficaz debe ser capaz de reducir la frecuencia de las fracturas osteoporóticas. Los datos que se conocen están relacionados con las fracturas vertebrales y las no vertebrales. Además hay datos sobre subrogados de la fractura como la DMO y la histomorfometría. Presentaremos un resumen de estos resultados, puesto que en otro capítulo de esta monografía estos datos se comentan con más detalle.

Prevención de fractura vertebral

En el primer gran estudio de referencia, denominado en forma abreviada SOTI, se incluyeron 1.649 mujeres mayores de 50 años, cuya edad media fue de 69 años y con al menos 5 años de periodo postmenopáusico. Fueron aleatorizadas en dos grupos, uno tratado con 2 g de ranelato de estroncio y otro con placebo; además ambos grupos recibieron suplementos de calcio y vitamina D

para garantizar el aporte de las dosis diarias recomendadas. Todas tenían al menos una fractura vertebral por fragilidad prevalente y una densidad mineral ósea (DMO) lumbar inferior al 0,840 g por cm² medidos por densitómetro Hologic, equivalente a un valor de la puntuación T de -1,9. La evaluación de las fracturas vertebrales se hizo mediante el método de morfometría cuantitativa de Genant en las radiografías laterales de columna lumbar y torácica obtenidas en la inclusión y anualmente durante el seguimiento.

Se observó una disminución de la frecuencia de fracturas vertebrales radiográficas del 49% (6,4% frente a 12,2% RR 0,51; 95% IC: 0,36-0,74) en el grupo tratado con ranelato de estroncio al cabo del primer año de seguimiento. En este mismo periodo, el riesgo de fracturas vertebrales sintomáticas disminuyó un 52% (3,1% frente a 6,4%; RR= 0,48; 95% IC: 0,29-0,80). Al final de los tres años de tratamiento los resultados fueron similares. Las fracturas vertebrales radiológicas se redujeron un 41% (20,9% frente a 32,8%; RR= 0,59; 95% IC: 0,48-0,73) y 38% (11,3% frente a 17,4%; RR= 0,62; 95% IC: 0,47-0,83) las fracturas sintomáticas. Al final del cuarto año la reducción del riesgo de fractura radiológica fue del 33% (RR= 0,67; 95% IC: 0,55-0,81; p< 0,001)¹².

El estudio TROPOS fue diseñado para evaluar la eficacia de ranelato de estroncio en la prevención de fracturas no vertebrales, pero también se obtuvieron resultados sobre fracturas vertebrales. En el 71% de las 5.091 mujeres incluidas en este estudio, se obtuvieron radiografías de columna y se observó que el 66,4% de estas últimas tenían fracturas prevalentes, que era criterio de inclusión en el estudio SOTI. Después de 3 años de tratamiento, se observó una reducción del riesgo de fractura vertebral del 39% (RR= 0,61; 95% IC: 0,51-0,73) en las que se habían incorporado al grupo de tratamiento con ranelato de estroncio, efecto que ya se observó al primer año en el que se redujo 45% el riesgo de fractura (RR= 0,55; 95% IC: 0,39-0,77; p< 0,001). Esta reducción afectó tanto a las mujeres con fractura vertebral previa como a las que no tenían fracturas prevalentes.

Se realizó un análisis agrupando los resultados del tercer año de ambos estudios SOTI y TROPOS. Se valoraron 5.082 mujeres en las que se redujo el riesgo de fractura vertebral hasta el 40% (RR= 0,60; 95% CI: 0,53-0,69). Tras un seguimiento de 5 años de las pacientes que habían sido incluidas en el estudio TROPOS la reducción fue del 24% (RR= 0,76; 95% CI: 0,65-0,87).

El resultado antifracturario observado durante los tres primeros años, se mantuvo durante la fase de extensión hasta el quinto año. En estos dos últimos años, se observó una tendencia a la disminución de la eficacia. Sin embargo este hecho no se interpreta como una disminución del efecto antifracturario del fármaco, sino a que la permanencia de las pacientes en el estudio lleva a una pérdida de la distribución aleatoria, ya que los pacientes que permanecen en el grupo placebo son los que tienen menor riesgo de fractura³.

Una de las características de la población incluida en los estudios SOTI y TROPOS es el amplio grupo de mujeres mayores de 80 años que supera el 20% del total. En un subanálisis de los resultados de este grupo se observó que una reducción del riesgo de fractura de 32%. Pero el efecto antifracturario no es muy diferente en los restantes grupos etáreos ya que en las más jóvenes (menores de 70 años) la reducción fue del 37% y del 42% en aquellas entre los 70 y los 80 años de edad¹³. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar una fractura vertebral a los tres años es de 13¹⁴.

Con objeto de ver si el efecto era independiente del riesgo de fractura de las pacientes, se hizo un subanálisis, analizando la eficacia según el número de fracturas vertebrales prevalentes. El mayor riesgo de estas mujeres se comprobó en el grupo placebo, pues la incidencia de nuevas fracturas vertebrales aumentaba según el número de fracturas prevalentes con un 40,3% superior en el grupo con dos o más fracturas. En el grupo de pacientes tratadas hubo una disminución del riesgo de nueva fractura, independientemente del número de fracturas que tuviera antes de iniciar el tratamiento, 25,2% en pacientes con solo una fractura y 40,3% en las que tenían dos o más fracturas. El riesgo de experimentar una primera fractura, una segunda o más de dos fracturas fue reducido en un 48%, 45% y 33% respectivamente¹³.

También fue eficaz en las mujeres con osteopenia, tanto en las que tenían fractura prevalente, 41% (RR 0,59; 95% IC: 0,43-0,82), como en las que no, 38% (RR 0,62; 95% CI, 0,44-0,88)⁶.

Prevención de fractura no vertebral

La eficacia del tratamiento con ranelato de estroncio en la prevención de las fracturas no vertebrales fue investigada en el ensayo TROPOS, que incluía como hemos comentado 5.091 mujeres con una edad media de 77 años. Los criterios de inclusión eran tener una DMO de cuello de fémur inferior a 0,600 g/cm², que equivale a una puntuación T de -2,2, y ser mayor de 74 años o tener entre 70 y 74 años con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: historia previa de fractura, o historia materna de fractura. Las pacientes fueron distribuidas al azar para recibir 2 g de ranelato de estroncio o placebo y recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

Se recogieron todas las fracturas no vertebrales con la excepción de las no relacionadas con osteoporosis: cóccix, cráneo, mandíbula, cara, falanges y tobillo. En el periodo de seguimiento de tres años, hubo una reducción del 16% de todas las fracturas no vertebrales (11,2% frente a 12,9%; RR= 0,84; 95% IC: 0,702-0,995; NNT para evitar una fractura fue de 49). Se consideraron fracturas no vertebrales principales las de cadera, muñeca, pelvis, sacro, costillas, esternón, clavícula y humero. Hubo una reducción el 19% (8,7% frente a 10,4%; RR= 0,81; 95% IC: 0,66-0,98; NNT= 59). El riesgo global de fractura de cadera se redujo un 15%, pero la diferencia no fue significativa ya que el estudio no tenía un diseño con potencia suficien-

Tabla 1. Efectos adversos descritos en los ensayos clínicos SOTI y TROPOS

Efecto adverso	Ranelato de estroncio (%)	Placebo (%)
Náusea	6,6	4,3
Diarrea	6,5	4,6
Heces sueltas	1,1	0,2
Cefalea	3,0	2,4
Dermatitis	2,1	1,6
Eczema	1,5	1,2
Dermatitis alérgica	1,0	0,5

te para investigar este efecto antifracturario. Sin embargo, en un subgrupo de pacientes con alto riesgo, edad por encima de 74 años y DMO con una puntuación T menor de -2.4 hubo una reducción del 36% en la fractura de cadera (4,3% frente a 6,4%; RR= 0,64; 95% CI: 0,412-0,997; NNT= 48).

En el periodo de extensión a 5 años del estudio TROPOS mantuvo la eficacia con una reducción del 15% en la reducción de las fracturas no vertebrales (RR= 0,85; 95% IC: 0,73-0,99). El estudio SOTI no tenía suficiente potencia para valorar la eficacia sobre las fracturas no vertebrales. Sin embargo, se recogieron las fracturas a los tres años en 234 mujeres (incidence 15,5% frente a 16,8%; RR= 0,90; 95% IC: 0,69-1,17). En el análisis de los datos agrupados de los estudios SOTI y TROPOS, la reducción global de la fracturas no vertebrales fue del 15% (11,6% frente a 13,1%; RR= 0,85; 95% IC: 0,74-0,99)¹⁵. En la cohorte del SOTI y TROPOS de más de 80 años la reducción del riesgo de fractura no vertebral fue del 1% (14,2% frente a 19,7%; RR= 0,69; 95% CI: 0,52-0,92)⁶.

Como en otras enfermedades crónicas, el efecto del tratamiento está relacionado con el cumplimiento. En las pacientes con un buen cumplimiento el riesgo de fractura disminuye al 38% en relación con las pacientes no cumplidoras¹⁶. El cumplimiento en las pacientes del estudio TROPOS fue muy alto al cabo de 5 años de seguimiento, superior al 80%.

Densidad mineral ósea y marcadores de remodelado

El tratamiento con ranelato de estroncio aumenta notablemente la DMO. En el estudio SOTI al cabo de 3 años de tratamiento se constató un incremento del 14,4% en columna lumbar y 9,8% en el total de la cadera respecto a lo observado en el grupo placebo¹. En el periodo de extensión del estudio TROPOS aumentó 4,9% la columna lumbar, 1,8% en cuello femoral y 2% en cadera total³.

Sin embargo, este gran aumento de la DMO medida por absorciometría de doble energía de

rayos X (DXA) precisa una interpretación debido a las características físicas del estroncio. Su elevado número atómico atenúa los rayos X más que el calcio, por lo que se produce una sobreestimación de los valores de la DMO. Blake ha estudiado cuantitativamente este fenómeno y calcula que el componente artificial de la densidad puede ser aproximadamente de un 50%¹⁷.

En el estudio SOTI se estudiaron las modificaciones que se producen en los marcadores de formación y resorción óseos. Estos marcadores bioquímicos son una medida indirecta del metabolismo óseo. Son útiles como indicador de la respuesta terapéutica y ser una medida indirecta del cumplimiento. En el estudio SOTI se observó que la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina aumentaron un 8,1% más en las pacientes tratadas que en las del grupo placebo a partir de los 3 primeros meses de tratamiento¹. En el caso de los marcadores de resorción, el fragmento C-terminal con puentes (CTX) disminuye 12,2% en los primeros meses. Este comportamiento es diferente del aumento que producen los anabólicos y del descenso importante que producen los anti-resortivos más utilizados. Los resultados observados en los estudios STRATOS Y PREVOS tienen un perfil similar^{4,5}. Estas modificaciones son compatibles con el mecanismo de acción propuesto para el ranelato de estroncio que estimula la formación y reduce la resorción ósea.

Histología

Existen datos de biopsias de cresta ilíaca procedentes de los estudios STRATOS, SOTI y TROPOS obtenidas a lo largo de 5 años de tratamiento^{1,3,4}. El efecto positivo sobre la formación es confirmado por el hallazgo de un aumento del área de las superficies osteoblásticas y de la tasa de aposición mineral en el hueso trabecular y cortical. No se apreciaron cambios en la frecuencia de activación. El efecto sobre los parámetros de la resorción ósea indica una disminución de la misma, aunque no fue significativo estadísticamente. Tampoco se apreciaron alteraciones de la mineralización primaria. Recientemente se han publicado los resultados de un estudio 3D por micro-TAC, observando que el tratamiento con ranelato de estroncio mejora los índices que contribuyen a aumentar la competencia biomecánica ósea y explica el efecto antifracturario del ranelato de estroncio¹⁸.

Conclusiones

La evidencia disponible indica que el ranelato de estroncio es un fármaco seguro, con un efecto preventivo sobre fracturas vertebrales y no vertebrales. Este efecto se mantiene durante al menos 5 años y es independiente de la edad, incluso en mujeres de más de 80 años. La prevención se observa tanto en mujeres con osteopenia, con osteoporosis no establecida y con fracturas. Los marcadores bioquímicos de recambio óseo y los datos de las biopsias nos confirman el doble mecanismo de acción, estimulando moderadamente la formación ósea e inhibiendo la resorción.

Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;58:1687-95.
4. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2060-6.
5. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002;13:925-31.
6. Seeman E, Devogelaer JP, Lorenc R, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in patients with osteopenia. *J Bone Miner Res* 2008;23:433-8.
7. EMEA (2008). SPC: Summary product characteristics (EMA 2008).
8. Grosso A, Douglas I, Hingorani A, MacAllister R, Smeeth L. Post-marketing assessment of the safety of strontium ranelate; a novel case-only approach to the early detection of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:689-94.
9. Breart G, Cooper C, Meyer O, Speirs C, Deltour N, Reginster JY. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2009, October 6. Epub ahead of print.
10. Jonville-Bera AP, Crickx B, Aaron L, Hartingh I, Autret-Leca E. Strontium ranelate-induced DRESS syndrome: first two case reports. *Allergy* 2009;64:658-9.
11. Pernicova I, Middleton ET, Aye M. Rash, strontium ranelate and DRESS syndrome put into perspective. European Medicine Agency on the alert. *Osteoporos Int* 2008;19:1811-2.
12. 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.
13. Roux C. Strontium ranelate: short- and long-term benefits for post-menopausal women with osteoporosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 (Supl 4): iv20-2.
14. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005326.
15. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007;18:1617-24.
16. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, Vanoverloop J, Sumkay F, Vannecke C, et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2008;19:811-8.
17. Blake GM, Fogelman I. Theoretical model for the interpretation of BMD scans in patients stopping strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2006;21:1417-24.
18. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux JP, 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.

- Número 1
- Número 3
- Número 4
- Número 5
- Número 6
- Número 7

AVISOS

La Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral es la publicación científica oficial de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM)



Versión on-line en Español e Inglés
www.revistadeosteoporosisymetabolismomineral.com

EDITORIAL

- Nuestra revista

ORIGINALES

- Epidemiología de la enfermedad ósea de Paget en un área de Barcelona
- Estudio de la masa ósea en el paciente alcohólico

REVISIÓN

- Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal

NOTAS CLÍNICAS

- Paciente de 92 años con artropatía gotosa
- Fractura de cadera como primera manifestación de una Enfermedad de Cushing con genotipo de Enfermedad de Fabry

DOCUMENTOS ESPECIALES

- Osteonecrosis de los maxilares
- Guías de Práctica Clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón

Descargar PDF

Apreciado lector. Si Usted no es socio de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y desea recibir puntualmente nuestra revista rellena, por favor, el presente boletín de suscripción.

Datos del suscriptor

Nombre Apellidos

Especialidad Centro de trabajo

Ciudad Provincia

Teléfono de trabajo E-mail

Dirección para envío de la revista

Nombre Apellidos

Dirección

Ciudad Provincia Código postal

Cupón de suscripción

Sí, deseo suscribirme a la Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral durante un año (2 números), al precio de 15 euros.

Forma de pago

Transferencia bancaria a:
 La Caixa - Oficina 2794 - Avda. Reina Victoria, 37 - 28003 Madrid
 Ibáñez&Plaza Asociados, S.L. (Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral)
 c/c 2100 2794 95 02001438888

Fecha y firma

