

EL ESTRONCIO, UN RETO AL PARADIGMA VIGENTE EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

«Considero a los paradigmas como realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de problemas y soluciones a una comunidad científica».

Thomas Kuhn.

La estructura de las revoluciones científicas. México 1971.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética, frecuente y grave, caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a un riesgo aumentado de fractura¹. Ya en la actualidad la osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más frecuente en los países occidentales, aumenta con la edad y se calcula que para el año 2010 su prevalencia se incrementará más de un 30% en las personas mayores de 65 años², por lo que constituye un importante problema de salud pública.

La necesidad de dar una respuesta preventiva, diagnóstica y terapéutica generó en las últimas dos décadas un notable interés por la osteoporosis que ha producido un gran aumento de conocimientos sobre la fisiopatología de la misma³. Se han identificado numerosos factores de riesgo⁴, disponemos de marcadores bioquímicos del recambio óseo que reflejan la formación o la resorción ósea⁵, y se han desarrollado técnicas diagnósticas como la densitometría, especialmente de doble fotón (DEXA), que ha posibilitado la definición de la osteoporosis por un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁶, y aunque con limitaciones, la predicción del riesgo de fractura⁷.

La mayor facilidad para el diagnóstico y el pronóstico de la osteoporosis supone un desafío para el clínico, ya que estos progresos se deben acompañar de medidas preventivas y terapéuticas más eficaces. En la actualidad, el paradigma terapéutico de la osteoporosis, además del calcio y la vitamina D, está constituido por los fármacos antirresortivos: la calcitonina, los bifosfonatos, los estrógenos y el raloxifeno, modulador selectivo del receptor estrogénico. El empleo de estos agentes está avalado por la evidencia de ensayos clínicos controlados, que demuestran aumento de la masa ósea y/o reducción de la tasa de fracturas osteoporóticas⁸.

Los agentes antirresortivos reducen la tasa de remodelado óseo. Se excavan menos lugares sobre la superficie endosteal, sea trabecular, endocortical o intracortical, por lo que se recambia menos volumen del esqueleto mineralizado. La tasa de remodelado óseo reducida resulta en la desaceleración del adelgazamiento y perforación trabecular, y del adelgazamiento y porosidad cortical. El recambio reducido de la masa esquelética resulta en un aumento en el contenido mineral del hueso existente. Las osteonas más viejas en distintas etapas de mineralización secundaria no son removidas ni sustituidas por hueso joven. En lugar de eso, experimentan una mineralización más completa, cargándose más densamente con mineral⁹.

Así los agentes antirresortivos afrontan los tres mecanismos que causan pérdida de hueso: a) reducen la tasa de remodelado; b) pueden reducir el balance negativo en las BMU (unidad básica multicelular), y c) aumentan el contenido mineral óseo del hueso. Sin embargo, no existe evidencia de que los fármacos antirresortivos eliminen el balance negativo o lo transformen en positivo. Los fármacos antirresortivos enlentecen la progresión de la fragilidad ósea reduciendo la tasa de remodelado, pero no potencian la etapa de incremento en la masa ósea. Por el contrario, la masa ósea continúa decreciendo aunque más lentamente, mientras que su contenido mineral aumenta, porque el recambio óseo se reduce. El aumento en el

contenido mineral del hueso existente puede responder, al menos parcialmente, de la reducción precoz del riesgo de fractura que ocurre con este tratamiento.

Los agentes antirresortivos no restauran la resistencia del hueso aumentando su masa y remodelándola a su forma arquitectónica original, sino que aumentan el contenido mineral, tanto más cuanto más lentamente disminuyen la masa total de hueso. Sin embargo, en el momento presente existen opiniones encontradas sobre si la persistencia a largo plazo del incremento en la mineralización reduce o aumenta la fragilidad ósea¹⁰.

Los fármacos antirresortivos incrementan la densidad mineral ósea (DMO) durante los primeros años de tratamiento, para luego alcanzar una meseta, por lo que rara vez llegan a normalizar la DMO, ni restauran la estructura ósea perdida, y aunque lo reducen (entre un 30% y un 50%), no eliminan el riesgo de fracturas en su totalidad^{11,12}.

En el momento presente, el tratamiento antirresortivo para prevenir las fracturas osteoporóticas persiste como la base terapéutica de la enfermedad. Los agentes anabólicos óseos y, en concreto, la hormona paratifoidea, retan a este paradigma vigente. Estos fármacos actúan estimulando la formación ósea, aumentan la proliferación de los osteoblastos e inhiben la apoptosis de los mismos. Consecuentemente, incrementan el recambio óseo. Tanto sus precursores medulares como los osteoblastos maduros liberan moléculas que también aumentan la osteoclastogénesis y la actividad del osteoclasto maduro. En resumen, el ciclo de remodelado óseo resulta activado por esta clase terapéutica, predominando la formación ósea¹³.

Los agentes anabólicos al estimular la formación ósea aumentan la masa ósea, restauran la microarquitectura esquelética y pueden reducir considerablemente el riesgo de fractura¹²⁻¹⁶.

El estroncio (Sr), que toma su nombre por su descubrimiento en las minas de grafito de Strontian (Gales), es un catión divalente que ocupa un lugar intermedio entre el calcio y el bario, y tiene una gran afinidad por el hueso. Las primeras investigaciones de los efectos del mismo sobre el hueso datan de principios del siglo pasado en que Lehnerdt (1910) demostró que el Sr estimulaba la formación de osteoide e inhibía el proceso de resorción. Este hecho hizo que se emplease bastante hasta mediados del siglo pasado, cuando cayó en desuso, al publicarse que inducía alteraciones en la mineralización e inhibición de la síntesis de calcitriol¹⁷. En los años ochenta se recuperó el interés por el Sr para el tratamiento de la osteoporosis a partir del desarrollo, por el *Institut de Recherches Internationales Servier*, del ranelato de Sr (S12911), compuesto de un medio orgánico, el ácido ranelico y dos átomos de Sr¹⁸.

El ranelato de Sr tiene un efecto dual sobre el metabolismo óseo, aumenta la formación y disminuye la resorción ósea, desacoplando el proceso de remodelado osteoclasto-osteoblasto^{18,19}. La formación ósea aumenta estimulando la proliferación de los preosteoblastos, la síntesis de proteínas colagénicas y no colagénicas por los osteoblastos, y la disminución de la resorción ósea se produce inhibiendo la diferenciación de los osteoclastos y su función¹⁸. El proceso de desacoplamiento sobre la diferenciación celular se ha propuesto que es debido a modificaciones en la activación del receptor celular de calcio²⁰.

El ranelato de Sr aumenta la masa ósea cortical y trabecular. El hueso resultante es normal, de buena calidad, bien mineralizado, con

aumento de la resistencia^{19,21}. La eficacia observada en estudios preclínicos *ex vitro* e *in vivo* con animales dio lugar a estudios sobre la eficacia clínica del ranelato de Sr que nos lo muestran como un nuevo y atractivo paradigma emergente en la prevención y tratamiento de la osteoporosis²².

Dos estudios fase 2, con más de 500 mujeres multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo han evaluado la dosis mínima activa para el tratamiento y prevención de la osteoporosis²³. El ensayo PREVOS (*Prevention of osteoporosis study*) demostró que la dosis mínima eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas de reciente comienzo era de 1 g²⁴, mientras que el ensayo STRATOS (*Strontium administration for treatment of osteoporosis*) a su vez evidenció que la dosis de 2 g diarios ofrecía la mejor eficacia y seguridad para el tratamiento de la osteoporosis²⁵. El efecto antifractuario se evaluó a partir de un gran estudio para normalizar el aporte de calcio y vitamina D, el «*Fracture international run in strontium trial*» (FIRST), a partir del cual se llevaron a cabo dos estudios el «*Spinal osteoporosis therapeutic intervention*» (SOTI), para evaluar el efecto preventivo de las fracturas vertebrales, y el «*Treatment of peripheral osteoporosis*» (TROPOS), cuyo objetivo fue la valoración del ranelato de Sr sobre las fracturas periféricas no vertebrales, diseñado con la potencia adecuada para este fin²⁶.

En el primero de ellos²⁷, un ensayo aleatorizado con grupo placebo llevado a cabo con 1.649 mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral, para evaluar la eficacia de 2 mg diarios de ranelato de Sr, se evidenció una reducción en la aparición de nuevas fracturas vertebrales ya a partir del primer año de tratamiento con Sr que al terminar el tercer año de tratamiento era del 41% en el riesgo de padecer una nueva fractura vertebral (RR:0,59; CI 95%: 0,48-0,73), sensiblemente menor a la encontrada con hormona paratiroidea en el momento de suspender el ensayo dos años después de iniciado el mismo¹²; algo menor de la reducción de fracturas que la obtenida con bifosfonatos^{28,29}, pero mayor que la obtenida con raloxifeno³⁰.

El Sr produce un importante incremento de DMO que resulta magnificado por un efecto físico, puesto que el Sr es un metal con un número atómico mayor que el calcio, por lo que dificulta la penetración de rayos X y, por lo tanto, hace que se sobrestime la DMO, por esta razón se han desarrollado fórmulas matemáticas para corregir esta elevación ficticia, evidenciada en columna, pero no en cadera³¹. La DMO aumentó con relación al grupo control en columna lumbar un 8,1% después del ajuste matemático por el efecto del estroncio, un 8,3% en cuello femoral y un 9,8% en cadera total²⁷, datos éstos concordantes con los obtenidos en otros estudios llevados a cabo previamente con ranelato de Sr^{24,32}.

La ganancia de masa ósea es fruto del mecanismo de acción dual del Sr, aumentando la formación ósea (aumento del marcador de formación fosfatasa alcalina ósea) y con disminución de la resorción (disminución del marcador de resorción ósea telopéptido C sérico), desde el tercer mes de tratamiento y que se mantiene a lo largo del estudio. Este incremento fue lineal y no llegó a meseta durante el ensayo²⁷.

En este punto, es importante considerar que los agentes antirresortivos disminuyen tanto la resorción como la formación ósea, expresado como una disminución de los marcadores, más de un 50% con los bifosfonatos, y un 20% con el raloxifeno³³, mientras que la hormona paratiroidea (PTH) incrementa la formación ósea aumentando tanto los marcadores de formación como los de resorción con una ventana osteoformadora favorable a los primeros³⁴.

El ranelato de Sr resulta bien tolerado salvo por la aparición de diarrea en el 6% de los pacientes, y una discreta elevación de la crea-

tincinasa en una pequeña proporción de pacientes, sin clínica acompañante²⁷, sin modificación del metabolismo de la vitamina D, ni alteraciones en la mineralización^{24,27}.

Ninguno de los ensayos publicados hasta la fecha con el fármaco tenía la potencia adecuada para evaluar fracturas periféricas o de cadera. El análisis primario del estudio TROPOS, para evaluar la eficacia antifracturaria de 2 g de Sr en 5.091 mujeres de 77 años de edad media con baja DMO que tenían un prevalencia del 38,6% de fracturas no vertebrales, demostró una disminución significativa de las fracturas periféricas del 16%, y un 44% de reducción en el riesgo de fractura de cadera (p: 0,0025) en las pacientes tratadas con ranelato de Sr (RR: 0,84; CI 95%: 0,71-0,99)³².

Existe pues una fuerte evidencia de que el ranelato de Sr, a dosis de 2 g diarios, con aporte adecuado de calcio y vitamina D, incrementa la DMO, disminuye la incidencia de fracturas de columna y, más que presumiblemente, también las periféricas y de cadera, de un modo seguro, sin alterar la calidad del hueso, por un mecanismo mixto, antirresortivo y osteoformador, todavía en estudio, mejorando la calidad de vida de las pacientes. De este modo, el ranelato de Sr se une a la PTH en su reto a los fármacos antirresortivos, paradigma vigente en el tratamiento de la osteoporosis.

Este nuevo fármaco está a punto de incorporarse a la panoplia terapéutica de la osteoporosis, con dos compromisos insoslayables: el primero, profundizar en los mecanismos íntimos de acción y el segundo fundamental en el momento presente, una vez demostrada su eficacia, la evaluación de su eficiencia en el tratamiento de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-36.
2. Cannata Andía J, Díaz López JB, Naves Díaz M, Gómez Alonso C. Epidemiología de la osteoporosis. En: Quesada JM, editor. 25Hidroxivitamina D y osteoporosis. Barcelona: Edikamed, 1998; p. 21-38.
3. Manolagas SC, Jilka RL. Mechanisms of disease: bone marrow, cytokines, and bone remodeling – emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. N Engl J Med 1995;332:305-11.
4. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al. Prevalencia de factores de riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. Med Clin (Barc) 2004;123:85-9.
5. Eastell R. Assessment of bone density and bone loss. Osteoporos Int 1996;6(Suppl 2):S3-5.
6. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994;9:1137-41.
7. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, Dawson A, Dere W. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. Bone 2000;27:585-90.
8. Dawson-Hughes B. Pharmacologic treatment of postmenopausal osteoporosis. En: Fovus MJ, editor. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 283-8.
9. Seeman E. Osteoporosis. Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet 2002;359:1841-50.
10. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:1189-99.
11. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002;359:2018-26.
12. Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. Science 2002; 289: 1508-14.

13. Hodsmán AB, Hanley DA, Watson DA, Fraher LJ. Parathyroid hormone. En: Bilezikian J, Raisz L, Rodan G, editors. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press, 2002; p. 1305-24.
14. Rosen CJ, Bilezikian JP. Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:957-64.
15. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:434-41.
16. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1216-26.
17. Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bull Hosp Joint Dis* 1952;13:59-66.
18. 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.
19. 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;8:607-15.
20. Brown EM. Is the calcium receptor a molecular target for the actions of strontium on bone? *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):S25-34.
21. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effects in mice. *Metabolism* 2002;51:906-11.
22. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I. Strontium ranelate: A new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today* 2003;39:89-101.
23. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):56-65.
24. 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.
25. 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.
26. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase 3 trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl 3):S66-76.
27. 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.
28. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
29. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
30. Ettlinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45. [Erratum, *JAMA* 1999;282:2124].
31. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boirin G, Ammann P, et al. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001;28:446-53.
32. Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP, et al. Strontium ranelate reduces the risk of hip fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13(Suppl 3): abstract 514.
33. Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000;11(Suppl 6):S66-76.
34. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.

J.M. QUESADA GÓMEZ
*Unidad de Metabolismo Mineral.
 Hospital Universitario Reina Sofía.
 Córdoba.*