



# EL RANELATO DE ESTRONCIO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

ANTONIO TORRIJOS ESLAVA<sup>a</sup>, CRISTINA BOHÓRQUEZ HERAS<sup>b</sup> Y D. PEITEADO LÓPEZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad Metabólica Ósea. Servicio Reumatología. Hospital Universitario La Paz.  
Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

## RESUMEN

El estroncio es el elemento químico número 38, su contenido en la dieta normal es de 0,022-0,046 mmol/día y sus valores fisiológicos están entre 0,11-0,31 mmol/l. Se comporta de forma parecida al calcio. Se distribuye en el plasma, el líquido extracelular y los tejidos blandos y el esqueleto. Se une a proteínas séricas y se elimina por la orina y las heces. Se absorbe el 25-30% si se administra solo, absorción que disminuye si se administra con calcio o con alimentos. Su absorción es activa y pasiva, la activa es dependiente de la vitamina D. El estroncio, como catión divalente, no se metaboliza.

En estudios realizados en animales se comprobó que no tiene efectos tóxicos en las células óseas o en la mineralización, si las dosis son menores del 1% en la dieta (dosis baja  $\leq 4$  mmol/kg/día). Una dosis alta de estroncio induce anomalías esqueléticas (raquitismo, defectos de mineralización) sobre todo en animales con baja dieta en calcio.

En estudios realizados el estroncio inhibe la resorción ósea y aumenta la replicación de células preosteoblásticas y, secundariamente, la síntesis de matriz colágena.

El ranelato de estroncio se compone de una parte orgánica (ácido ranelico) y de 2 átomos de estroncio, se absorbe por vía oral y su biodisponibilidad absoluta es del 20-25%. El estroncio se une poco a proteínas y posee una gran afinidad por el tejido óseo.

El ranelato de estroncio tiene efectos *in vitro* sobre las células óseas, e incrementa la síntesis de ADN y la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas. Además, inhibe la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los preosteoclastos, e incrementa la replicación de células preosteoblásticas y la formación ósea.

En los estudios en fase II con diferentes dosis de ranelato de estroncio, frente a placebo, para valorar las dosis y los efectos secundarios, se ha observado que la dosis mínima de ranelato de estroncio efectiva para prevenir la pérdida ósea sería de 1 g/día y la que ofrece una mejor combinación de eficacia es de 2 g/día.

## ABSTRACT

Strontium (Sr), chemical element number 38, has a content in normal diets of 0.022-0.046 mmol/day and its physiological levels are between 0.11-0.31 mmol/l. Its behaviour is similar to that of calcium. It is distributed in plasma, extracellular liquid, soft tissues and skeleton. It binds to serum proteins and is eliminated through urine and faeces. If administered alone, 25-30% is absorbed and this absorption is diminished if it is administered with calcium or food. Although absorbed both actively and passively, active absorption is vitamin-D dependent. As a divalent cation, Sr is not metabolized.

In studies carried out with animals, it was shown not to have toxic effects on bone cells or on mineralization, if the doses are less than 1% of the diet (low dose  $\leq 4$  mmol Sr/Kg/day). A high dose of Sr induces skeletal abnormalities (rickets, mineralization defects) especially in animals with a calcium-poor diet.

In studies performed, Sr inhibits bone resorption and increases the replication of pre-osteoblastic cells and secondarily the synthesis of collagen matrix.

Strontium ranelate (rSr) comprises an organic part (ranelic acid) and two atoms of strontium, is absorbed orally and its absolute bioavailability is 20-25%. Sr binds little to proteins and has a great affinity for bone tissue.

rSr has "in vitro" effects on bone cells, increasing DNA synthesis and the synthesis of collagen and non-collagen proteins. rSr inhibits bone resorption as it diminishes the differentiation of pre-osteoclasts and increases the replication of pre-osteoblastic cells, thus increasing bone formation.

The Phase II studies with different doses of rSr versus placebo, in order to assess the dose and side effects, it can be summarized by saying that the minimum effective dose of rSr to prevent serious bone loss is 1 g/day and a dose of 2 g/day offers the best combination of efficacy.

Two Phase III placebo-controlled studies conducted with 2 g/day of rSr, one into the prevention of vertebral fracture



Los estudios en fase III, uno de prevención de fracturas vertebrales (SOTI) y otro de fracturas periféricas (TROPOS), realizados con 2 g/día de ranelato de estroncio frente a placebo encuentran una reducción de las fracturas vertebrales del 49% en el primer año y del 41% a los 3 años, con un incremento de la densidad mineral ósea del +6,8 y del +8,1%, ya ajustadas, frente a las cifras basales y placebo, respectivamente.

Respecto a las fracturas no vertebrales (TROPOS) en mujeres con alto riesgo de fracturas (mujeres  $\geq 74$  años y densidad mineral ósea en el cuello de fémur con  $T \leq -3$ ) se asocia a una reducción del riesgo de fracturas de cadera del 36%. El incremento de la densidad mineral ósea para el cuello de fémur del +2,85 y el +4,1% y para la cadera total del +3,58 y el +4,9%, también corregidos, frente a las cifras basales y con placebo, respectivamente.

Se produce un incremento de la fosfatasa alcalina ósea y una disminución del telopeptido C.

Los episodios adversos fueron escasos y el más frecuente fue la diarrea (6,1%), que desaparecía después de los primeros 3 meses.

El ranelato de estroncio induce la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, es bien tolerado y puede ser un tratamiento útil para la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres con osteoporosis.

**Palabras clave:** Ranelato de estroncio. Osteoporosis.

res (SOTI) and the other into peripheral fractures (TROPOS), have found vertebral fractures to be reduced by 49% in the first year and by 41% after three years, with BMD increased by +6.8% and +8.1%, already adjusted, versus the baseline values and placebo, respectively.

With respect to non-vertebral fractures (TROPOS) in women at high risk of fractures (women  $\geq 74$  years of age and femoral neck BMD of  $T \leq -3$ ), it is associated with a 36% reduction in the risk of hip fractures. The increase, compared with baseline values and placebo respectively, is +2.85% and +4.1% in femoral neck BMD and +3.58% and +4.9% in total hip, all figures also corrected.

Bone alkaline phosphatase is increased and C-telopeptide diminished.

Adverse events were scant and the most frequent was diarrhoea (6.1%), which disappeared after the first three months.

rSr induces to the reduction in vertebral and non-vertebral fractures, is well tolerated and can be a useful therapy for the prevention of osteoporotic fractures in women with osteoporosis.

**Key words:** Strontium ranelate. Osteoporosis.

## ESTRONCIO

El estroncio (Sr) es el elemento químico de número atómico 38, y presenta una gran analogía con el bario. Fue descubierto en 1790 por Crawford y aislado por Davy en 1808. Se encuentra en el suelo en forma de carbonato y bisulfato y existen trazos en algunas aguas. Algunas de sus sales se utilizan en medicina.

### Farmacocinética del estroncio

Una dieta normal contiene 0,023-0,046 mmol de Sr al día. Los valores fisiológicos están entre 0,11 y 0,31 mmol/l, y se comporta de forma parecida al calcio. Se distribuye en 3 componentes: plasma, líquido extracelular y tejidos blandos y esqueleto. Se une a las proteínas séricas y se elimina por la orina y las heces, mientras que la porción restante se retiene en los tejidos blandos, especialmente en los calcificados. El intestino, el riñón, la placenta y las células cardíacas son capaces de diferenciar entre el Sr y el calcio.

Cuando se administra solo, la absorción intestinal es aproximadamente del 25-30%, y disminuye si se

administra con calcio. Su absorción es parecida a la del calcio: hay una absorción activa y otra pasiva. La activa es dependiente de la vitamina D y disminuye con la edad, los agentes quelantes, los alimentos y las dietas ricas en calcio o fósforo<sup>1</sup>.

Si el Sr se administra por vía oral, sus valores se elevan sin afectar al calcio extracelular<sup>2</sup>, pero si se administra por vía intravenosa produce una disminución del calcio sérico como resultado de una disminución de la reabsorción renal de calcio por una caída transitoria en la secreción de parathormona (PTH). El Sr está estrechamente relacionado química y físicamente al calcio<sup>3</sup>.

En estudios previos realizados en ratas y ratones tratados con Sr a distintas dosis y analizando los resultados mediante histomorfometría o biomecánica, se comprobó que éste no tiene efectos tóxicos en las células óseas o en la mineralización si las dosis son menores del 1% en la dieta. Una dosis baja corresponde a  $\leq 4$  mmol/kg/día.

Por otro lado, usando dosis altas de Sr podrían inducirse anomalías esqueléticas, como raquitismo, defectos de la mineralización ósea y alteración

del perfil mineral, sobre todo en animales con dieta baja en calcio. En ratas, utilizando dosis altas de Sr (en forma de carbonato de Sr), de 8,75 mmol/kg/día, en algunos estudios se comprobó, mediante histomorfometría y análisis del perfil de cristales, que estas dosis pueden inducir defectos en la mineralización; también se ha objetivado que pueden reducir la actividad alfa-hidroxilasa de la 25-OH-vitamina D<sub>3</sub>.

De diferentes estudios experimentales realizados en ratas y monos se puede deducir que el Sr, en forma de clorhidrato, puede aumentar la masa ósea al disminuir la resorción y aumentar la formación óseas en animales normales<sup>4-6</sup>.

En ratas ovariectomizadas, el Sr a dosis de 0,3-1,2 mmol/kg/día previene la pérdida de hueso trabecular<sup>7</sup>. En mujeres con osteoporosis tratadas con carbonato de Sr a bajas dosis (6-8 mmol/Sr/día) durante 6 meses se estimula la formación de hueso endóstico, evaluado por histomorfometría, y se incrementa la extensión de superficie del osteoblasto y la cantidad de matriz, sin afectar a la mineralización<sup>1,8</sup>.

El Sr a bajas dosis, por tanto, no tiene efectos adversos sobre la mineralización.

Se ha estudiado el papel del aumento de Sr en la insuficiencia renal con osteomalacia; se ha sugerido que la excesiva retención de Sr debido al fallo renal puede ser, en parte, responsable del defecto de mineralización ósea en estos sujetos, aunque esto puede deberse también al aumento de otros elementos que interfieren en ella, como el plomo, el cromo, el aluminio y el cinc, con lo que no queda claro si es debido al Sr<sup>1,9,10</sup>.

Se ha visto que los efectos del Sr sobre la resorción, estudiados en diversos cultivos celulares *in vitro*, inhiben la resorción ósea *in vitro* y también la inducida por PTH. La inhibición de la resorción ósea en estos cultivos no es mediada por PG2, lo que sugiere que el Sr actúa directamente sobre los osteoclastos para inhibir la resorción<sup>1,11,12</sup>.

El Sr disminuye un 40-50% el número de osteoclastos expresado por la disminución de los marcadores funcionales de los osteoclastos, como la anhidrasa carbónica II y el receptor de vitronectina<sup>12</sup>, sin ejercer efecto sobre la fijación del osteoclasto.

Este efecto es dependiente de la dosis.

En cuanto a la formación ósea, en cultivos *in vitro* se ha visto que el Sr aumenta la replicación de células preosteoblásticas y, secundariamente, la síntesis de la matriz ósea. Asimismo, también se ha comprobado el aumento de síntesis de ADN y de colágeno óseo. Parece ser que estos efectos son específicos del Sr<sup>13</sup>.

## RANELATO DE ESTRONCIO

La molécula de ranelato de Sr (rSr) se compone de una parte orgánica, el ácido ranélico, y de 2 átomos de Sr. Es la sal diestroncica del ácido 5-(bis[carboximetil]amino)-2-carboxi-4-ciano-3-tiofenacético, que puede verse en la figura 1.

En cuanto a la absorción del rSr, tras la administración de una dosis de 2 g de rSr, por vía oral, la biodisponibilidad absoluta del Sr es del 20-25%. Se puede formular un doble mecanismo para la absorción digestiva, una activa que predomina para las dosis bajas (< 1 g) y otra pasiva, no saturable, y predominante con dosis más altas.

La biodisponibilidad del ácido ranélico es del 2,5%, cuando se administra en una sola dosis de 2 g de rSr. Esta baja absorción del ácido ranélico se podría explicar por la escasa lipofilia y su baja solubilidad<sup>14</sup>.

Después de 25 días de tratamiento con altas dosis de rSr (2 g × 2 veces al día), la concentración plasmática máxima de Sr es de 20 ± 2,3 mg/l, mientras que la mínima, medida por la mañana, es de 16,2 ± 3 mg/l. Por tanto, se observa una pequeña fluctuación plasmática<sup>14</sup>. Con esa misma dosis, la concentración plasmática máxima de ácido ranélico es de

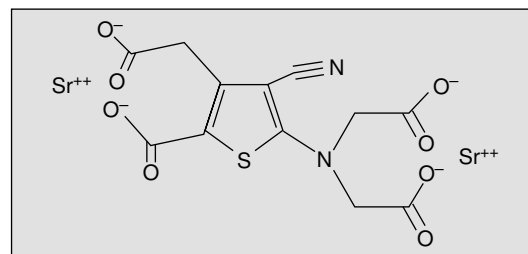


Figura 1 >

Estructura química del ranelato de estroncio (rSr).

0,79 ± 0,36 mg/l y la mínima de 0,65 ± 0,42 mg/l. Por tanto, la fluctuación del ácido también es mínima. El aclaramiento de Sr (7,6 ml/min) representa el 57% de su aclaramiento total (12 ml/min) y el aclaramiento del ácido ranélico (62 ml/min) corresponde al 80% del aclaramiento total (78 ml/min), lo que confirma que el ácido ranélico es esencialmente excretado por vía renal. La vida media del Sr es de 6,3 ± 2,7 días en mujeres postmenopáusicas. La vida media del ácido ranélico es de 3,3 ± 2,3 días.

El Sr se une poco (25%) a las proteínas plasmáticas y posee una gran afinidad por el tejido óseo. La administración crónica de rSr a mujeres postmenopáusicas conduce a una estabilidad, tanto de la concentración plasmática de Sr en 3-24 meses, como de la incorporación del Sr al hueso.

El Sr, como catión divalente, no se metaboliza. El rSr no inhibe las enzimas del citocromo P450, ni posee interacciones farmacológicas.

La ingesta simultánea de rSr y calcio reduce extraordinariamente la biodisponibilidad del rSr, probablemente debido a la competición en los lugares de absorción activa. Si se administra con la comida también se produce una biodisponibilidad menor del rSr. Por tanto, considerando estos factores, es recomendable administrarlo una vez al día y no concomitantemente con la comida o con calcio.

El rSr tiene efectos *in vitro* sobre las células óseas, lo que incrementa la síntesis de ADN de 3 a 4 veces en poblaciones celulares de fibroblastos y preosteoblastos en cultivos enriquecidos; este efecto es menos pronunciado en poblaciones celulares de osteoblastos maduros<sup>13</sup>. El rSr incrementa en un 34% la síntesis de proteínas colágenas y no colágenas, en células osteoblásticas maduras enriquecidas. Este efecto es menos pronunciado en fibroblastos y preosteoblastos enriquecidos, donde el porcentaje de síntesis de colágeno permaneció sin cambios.

El efecto del rSr en la formación ósea evaluado por autorradiografía e histomorfometría, en cultivos de calota, confirmó un incremento en la replicación de células preosteoblásticas y en la tasa de formación ósea 48 h después del cese del tratamiento<sup>13,14</sup>.

La estimulación por el rSr de la replicación de células osteoprogenitoras y colágeno y de la síntesis de

proteínas no colágenas en osteoblastos le confiere una evidencia como agente formador<sup>14</sup>.

En cultivos de órganos de ratas, el rSr inhibía la resorción inducida por PTH. También, con osteoclastos de ratas, la preincubación con rSr induce una inhibición dependiente de la dosis de la activación de la resorción ósea.

El rSr inhibe la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los preosteoclastos hacia osteoclastos, reduciendo la expresión de los marcadores osteoclastícos, como la anhidrasa carbónica II (un 48%) y el receptor de la vitronectina (un 40%) en comparación con los controles. Por tanto, el rSr inhibe la actividad resorptiva de los osteoclastos<sup>1,15-17</sup>. En la figura 2 puede verse un esquema del mecanismo de acción del rSr.

## Estudios en fase II

Hay 2 estudios en fase II, STRATOS<sup>18</sup> y PREVOS<sup>19</sup>: son estudios aleatorios para valorar la eficacia y seguridad de diferentes dosis de rSr.

El estudio STRATOS (Strontium Ranelate for Treatment of Osteoporosis)<sup>18</sup> es multicéntrico, aleatorio, doble ciego controlado frente a placebo, realizado en 353 mujeres posmenopáusicas con, al menos, una fractura vertebral previa y una densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar con una T < -2,4. Fueron distribuidas en 4 grupos aleatorios de tratamiento que recibieron placebo o rSr a dosis de 0,5, 1 y 2 g diarios. La duración del estudio fue de 2 años. Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

El objetivo primario de este estudio fue la eficacia en la DMO de columna lumbar, y los objetivos secundarios fueron la DMO de fémur, la incidencia de nuevas deformidades vertebrales y los marcadores bioquímicos óseos.

De las 353 pacientes, 272 (77,1%) completaron el estudio. De las 78 que abandonaron el tratamiento, 23 lo abandonaron prematuramente por razones no médicas y en 3 se perdió su seguimiento. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento, en cuanto a las tasas de abandono y los motivos<sup>18</sup>.

El incremento de la DMO de columna lumbar, ajustada para el contenido de Sr en hueso, era de-

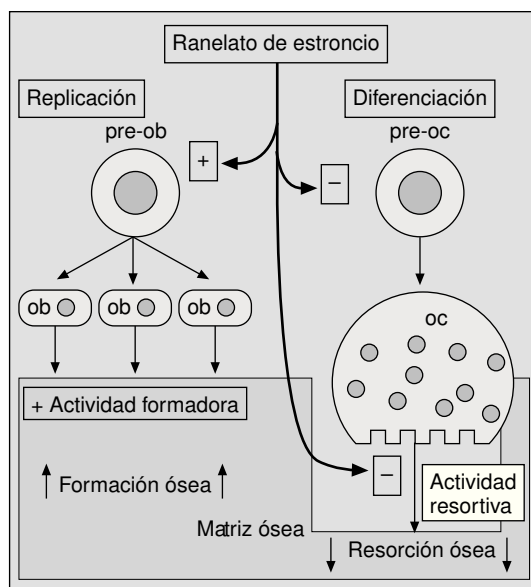


Figura 2&gt;

Mecanismo de acción de ranelato de estroncio. El ranelato de estroncio aumenta la formación y disminuye la resorción ósea de forma simultánea. Pre-OB: preosteoblasto; pre-OC: preosteoclasto; OB: osteoblasto; OC osteoclasto.

pendiente de la dosis, de manera que en la población con intención de tratar (ITT) la media anual se incrementó un 1,4% con la dosis de 0,5 g/día de rSr y un 3% con la de 2 g/día, significativamente más altas que en el grupo placebo ( $p < 0,01$ ). La tasa de incremento en la DMO fue la misma durante los años primero y segundo de tratamiento<sup>18</sup>.

En cuanto a los objetivos secundarios, se refiere que la DMO de cuello femoral presentó un incremento también dependiente de la dosis comparado con placebo. Hubo una reducción significativa en el número de pacientes que experimentaron una nueva deformidad vertebral en el segundo año de tratamiento, con la dosis de 2 g/día de rSr (riesgo relativo [RR] = 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,35-0,89). En ese mismo grupo, se describe un incremento significativo en los valores de fosfatasa alcalina y una excreción urinaria más baja del N-telopéptido, como marcadores de formación y de resorción, que en el grupo placebo.

Todas las dosis fueron bien toleradas. Los estudios histomorfométricos de las biopsias realizadas no revelaron signos de osteomalacia en los grupos tratados con rSr, tampoco se incrementó el espesor

osteóide y no disminuyó la superficie de mineralización o la tasa de aposición mineral, comparado con placebo<sup>18</sup>.

El otro estudio, de fase II, conocido como PREVOS<sup>19</sup>, incluye a 160 mujeres con, al menos, 45 años y un período de menopausia de 6 meses a 5 años. Todas las pacientes incluidas recibieron 500 mg/día de calcio y fueron distribuidas aleatoriamente en 4 grupos de tratamiento, 40 pacientes en cada grupo, para recibir placebo o rSr a dosis de 125 mg/día, 500 mg/día o 1 g/día, durante 2 años. El objetivo primario de este estudio fue la variación en la DMO de columna lumbar, medida por DEXA, y los secundarios la DMO de cadera y los marcadores de *turnover* óseo.

La DMO de la columna lumbar fue significativamente más alta en el grupo que recibió 1 g/día de rSr comparado con placebo, la media fue del +5,53% ( $p < 0,001$ ), y para los valores ajustados para el contenido de Sr, esta media fue del +1,41% ( $p < 0,05$ ). El incremento anual para valores ajustados fue del +0,66% para el rSr comparado con un -0,5% en el grupo placebo<sup>19</sup>.

En cuanto a los objetivos secundarios encuentran también un incremento en la DMO de cuello de fémur y cadera total, con cifras medias del +2,46 y el +3,21%, respectivamente, a los 24 meses, comparado con placebo. También con la dosis de 1 g/día de rSr, encuentran incrementada significativamente la fosfatasa alcalina ósea, sin evidenciar diferencias significativas en cuanto al aumento de la osteocalcina, sin observarse efectos en el telopéptido C terminal, como marcador de resorción ósea<sup>19</sup>.

La tolerabilidad del rSr fue similar a la del placebo y los efectos adversos más comunes fueron los gastrointestinales<sup>19</sup>.

Según estos trabajos de fase II, la dosis mínima de rSr efectiva para prevenir la pérdida ósea sería de 1 g/día, y la dosis de 2 g/día es la que ofrece mejor combinación de eficacia.

Los ensayos clínicos realizados en fase III, que se describen a continuación, se han realizado con 2 g/día de rSr.

### Estudios en fase III

Una vez establecida la dosis eficaz del rSr para tratar la osteoporosis posmenopáusica en los 2 ensa-

yos clínicos ya referidos anteriormente, se han publicado 2 ensayos clínicos en fase III para ver la eficacia del rSr a dosis diarias de 2 g, por vía oral, en fracturas vertebrales y periféricas.

Hay un estudio preliminar a estos 2 ensayos clínicos, denominado FIRST (Fracture International Run-in for Strontium ranelate Trials). Este ensayo internacional fue diseñado para proceder a la normalización del estado del calcio y de la vitamina D de los pacientes que iban a participar en los ensayos clínicos posteriores antes de seleccionarlos, según los criterios de inclusión, para los ensayos clínicos de estudios de fracturas vertebrales SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic International) o de fracturas periféricas TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis). En este ensayo, se incluyó a 9.196 mujeres posmenopáusicas, con un período de inclusión de entre 2 semanas y 6 meses, en función de la gravedad de la carencia de calcio y vitamina D. El principal criterio de inclusión fue la presencia de osteoporosis con alto riesgo de fracturas y además debían ser de raza caucásica con  $\geq 5$  años de menopausia y con capacidad ambulatoria y de entender los objetivos del estudio<sup>20</sup>. Se les administró suplementos de calcio hasta 1.000 mg de calcio elemento, para mantener una ingesta de calcio por encima de 1.500 mg/día y de vitamina D les administraron de 400 a 800 UI, según la concentración sérica basal que presentaban de 25-hidroxivitamina D.

Después de un tiempo de seguimiento que oscilaba de 2 a 24 semanas, las pacientes fueron incluidas en uno de los ensayos clínicos de estudio de fracturas vertebrales (SOTI) o periféricas (TROPOS).

En cuanto al estudio de fracturas vertebrales (SOTI)<sup>21</sup>, publicado recientemente, es un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Las mujeres incluidas eran mayores de 50 años, con  $\geq 5$  años de menopausia, al menos una fractura vertebral confirmada por radiografía y con una DMO en columna lumbar de  $\leq 0,840$  g/cm<sup>2</sup> medida por densitometría de doble energía de rayos X (DEXA) (HOLOGIC®). Fueron excluidas las que presentaban enfermedades graves o que pudieran interferir con el metabolismo óseo y que no hubieran recibido tratamiento para la osteoporosis (sales de flúor, bifosfonatos, estrógenos, calcitonina, calcitriol).

En este estudio las pacientes continuaban con las dosis de calcio y vitamina D, que ya estaban reci-

biendo del ensayo de inclusión (FIRST)<sup>20</sup>, añadiendo placebo o 2 g/día de rSr, en 1 o 2 tomas al día en ayunas.

Las fracturas se evaluaron mediante estudios radiológicos basales y anuales utilizando 2 métodos para evaluar las fracturas vertebrales de T<sub>4</sub> a L<sub>4</sub>, primero con una evaluación semicuantitativa y después con una segunda evaluación cuantitativa. Se define como fractura una disminución de altura de, por lo menos, un 15% o 3 mm, en una vértebra de grado o basal en la escala semicuantitativa de Genant. Las fracturas periféricas fueron confirmadas por radiografía o con un informe de hospitalización<sup>21</sup>.

La densitometría mineral ósea se realiza por DEXA cada 6 meses, y se analiza de forma centralizada. Esa DMO se ajustaba según el contenido de Sr del hueso y se calculaba en el mes 36 por la siguiente fórmula: factor de ajuste =  $1/(1 + [\text{contenido de Sr óseo estimado} \times 0,61])$ . El contenido óseo de Sr lo definen como el valor medido en las muestras de biopsia ósea obtenidas en algunos pacientes en el mes 36.

Los controles de sangre y orina son centralizados y se realizan basalmente, a los 3 y 6 meses y posteriormente cada 6 meses. En estos se miden la fosfatas alcalina ósea, como marcador de formación, y el telopéptido C, como marcador de resorción. Otras determinaciones que se realizan son PTH, 25-OH-vitamina D, 1-25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D y calcitonina. Asimismo, se mide el contenido de Sr y se efectúan biopsias óseas previo marcaje con tetraciclina en 20 pacientes, para evaluar el contenido óseo de Sr y las variables histomorfométricas. Posteriormente, se aplican análisis estadísticos (intención de tratar, Kaplan-Meier, modelo de Cox no ajustado, pruebas de la t de Student bilaterales).

En este estudio se incluye a 1.649 mujeres asignadas aleatoriamente, con características basales similares en ambos grupos. El 87,4% (1.442 mujeres) formaron la población del análisis por intención de tratar; de ellas el 87,4% del grupo placebo y el 87,3% del grupo de rSr completaron los 3 años de seguimiento.

En cuanto a las fracturas, se obtuvieron los siguientes resultados: al final del primer año existía un riesgo menor de nuevas fracturas vertebrales del 49% en el grupo rSr que en el grupo placebo (incidencia del 6,4 frente al 12,2%; RR: 0,51; IC

del 95%, 0,36-0,74;  $p < 0,001$ ). En cuanto a las fracturas sintomáticas, este menor riesgo fue del 52% (el 3,1 frente al 6,4%;  $RR = 0,48$ ; IC del 95%, 0,29-0,80;  $p = 0,003$ ). Al tercer año, el riesgo de nueva fractura vertebral era un 41% menor en el grupo de rSr frente al grupo placebo (el 20,9 frente al 32,8%;  $RR = 0,59$ ; IC del 95%, 0,48-0,73;  $p < 0,001$ ) (fig. 3). Para prevenir una fractura vertebral, según estos datos, habría que tratar a 9 pacientes durante 3 años con rSr<sup>21</sup>.

La valoración cuantitativa confirmada por la evaluación semicuantitativa de las radiografías reveló que el 17,7% de las pacientes con rSr y el 28,4% de los que recibieron placebo tenían una fractura nueva según los criterios utilizados (en el grupo rSr,  $RR = 0,58$ ; IC del 95%, 0,46-0,73;  $p < 0,001$ ).

La proporción de pacientes con más de una fractura vertebral nueva durante esos 3 años fue del 6,4% en el grupo tratado y del 9,8% en los que recibieron placebo ( $RR = 0,64$ ; IC del 95%, 0,44-0,93;  $p = 0,02$ ).

En cuanto a las fracturas vertebrales sintomáticas, se detectaron en 192 pacientes (el 11,3% del grupo rSr y el 17,4% del grupo placebo), lo que correspondía a un riesgo menor del 39% en el grupo tratado ( $RR = 0,62$ ; IC del 95%, 0,47-0,83;  $p < 0,001$ ).

En el SOTI también se valora la pérdida de altura, de más de 1 cm, durante los 3 años y, así, en el grupo rSr esa pérdida fue en un número menor de pacientes (30,1%) que en el de placebo (37,5%).

En este estudio también se hace referencia a fracturas no vertebrales. Éstas ocurrieron en 234 mujeres (112 en el grupo rSr y 122 en el grupo placebo,  $RR = 0,90$ ; IC del 95%, 0,68-1,17).

En cuanto a las variaciones en la DMO, fue similar en los valores basales de ambos grupos, aumentando de manera continua en los lugares medidos (columna lumbar, cuello de fémur y cadera total) en el grupo de rSr comparado con la basal y con placebo.

El depósito de Sr en el hueso aumenta la densidad mineral ósea y si se corrige según la fórmula ya referida, el aumento de la DMO ajustada por el contenido de Sr, se observó un aumento del 6,8% en el grupo rSr, que comparado con el grupo placebo supone un aumento del 8,1% (tabla 1).

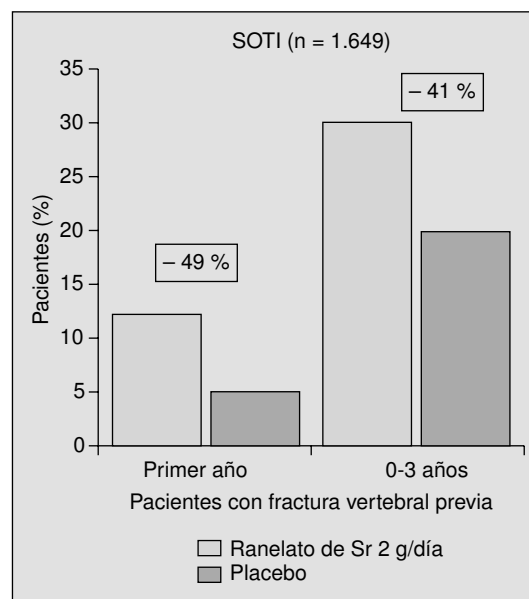


Figura 3>

Reducción de fracturas vertebrales en el estudio SOTI. \* $p < 0,001$ . (Tomada de Meunier et al<sup>21</sup>.)

En esta publicación<sup>21</sup> se mide también la concentración de Sr en sangre, que fue de 0,3  $\mu\text{mol/l}$  en ambos grupos; a los 3 meses la concentración media en el grupo que reciban rSr era de 117,9  $\mu\text{mol/l}$  y alcanzó luego una meseta.

En cuanto a las variaciones de los marcadores óseos, la fosfatasa alcalina ósea a los 3 meses había aumentado un 8,1% ( $p < 0,001$ ) en el grupo del rSr y el marcador de resorción medido fue el telopéptido C refiriendo una disminución del 12,2% ( $p < 0,001$ ) (fig. 4).

En el SOTI, también se realizó biopsia de hueso lamelar en 20 pacientes a los 24, 36 o 48 meses; se valoraron 14 muestras, y no se evidenciaron osteomalacia ni signos de defectos en la mineralización primaria. Comparadas con el grupo placebo, en el grupo tratado con rSr no vieron aumento en el espesor osteoide, en el tiempo de latencia de la mineralización, ni reducción en la velocidad de aposición mineral.

Los episodios adversos descritos en este estudio fueron escasos, y el más frecuente fue la diarrea observada en el 6,1% con rSr y en el 3,6% con placebo ( $p = 0,02$ ). Este efecto desapareció después de los primeros 3 meses. La incidencia clínica de gastritis

Tabla 1&gt;

## Cambios en la densidad mineral ósea en los estudios SOTI y TROPOS

|                              | Comparado con basal (%) |                       | Comparado con placebo (%) |                       |
|------------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
|                              | Sin ajustar             | Ajustado <sup>a</sup> | Sin ajustar               | Ajustado <sup>a</sup> |
| Columna lumbar <sup>b</sup>  | +12,7                   | +6,8                  | +14,4                     | +8,1                  |
| Cuello de fémur <sup>c</sup> | +5,7                    | ≈ +2,85               | +8,2                      | ≈ +4,1                |
| Cadera total <sup>c</sup>    | +7,1                    | ≈ +3,55               | +9,8                      | ≈ +4,9                |

<sup>a</sup>Ajustado por el contenido de estroncio en hueso.<sup>b</sup>Estudio SOTI.<sup>c</sup>Estudio TROPOS.

fue menor que en el grupo placebo. La creatinina sérica aumentó en algunos pacientes en por lo menos, 2 veces el límite superior de la normalidad en el 3,4% de los tratados en el grupo rSr, al menos una vez durante el estudio, frente al 1,8% en el grupo placebo. Estos aumentos fueron transitorios y en más del 88% volvieron a la normalidad durante el seguimiento. No se observó ningún síntoma muscular o cualquier otra anomalía biológica.

En cuanto a otras alteraciones bioquímicas, se describe en el grupo rSr que el calcio sérico era infe-

rrior (diferencia de -0,32 a -0,20 mg/dl) y el fosfato sérico superior (diferencias de 0,25 a 0,37 mg/dl) comparados con el grupo placebo en el tercer mes, con una meseta posterior.

Se describe también una ligera reducción de la PTH, desde las cifras basales al sexto mes de tratamiento, en ambos grupos de tratamiento. No observan cambios en la 25-OH-vitamina D y la 1-25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D.

El mecanismo de acción del rSr es probablemente diferente del de otros fármacos, produciendo un aumento de la formación ósea y una disminución de la resorción. Los cambios en los marcadores de resorción y formación fueron más pronunciados en los primeros 6 meses, y la disociación de estos marcadores se mantuvo durante todo el estudio. Los mecanismos para la aparente disociación entre la reducción de la resorción ósea y el aumento de la formación no están comprendidos todavía, pero probablemente difieren de los mecanismos de los tratamientos actuales<sup>22-25</sup>.

En cuanto al estudio de fracturas periféricas conocido como TROPOS<sup>26</sup> se realizó en mujeres ≥ 74 años y de 70 a 74 años con un factor de riesgo adicional, con una DMO en el cuello de fémur ≤ 0,600 mg/cm<sup>2</sup> medida por DEXA, lo que corresponde a una puntuación T < -2,5. Los criterios de exclusión fueron los habituales en estos casos de enfermedades que interfieren en el metabolismo óseo y el uso de tratamientos antiosteoporóticos. Este estudio, también multicéntrico y de reciente publicación, se ha realizado en 75 centros de 11 países de Europa y Australia. Antes de ser incluidos en este estudio, los pacientes habían sido incluidos en el estudio FIRST, ya comentado, para la normalización del calcio y la vitamina D, al finalizar este período de 2 a 24 semanas se incluían en el estudio TROPOS y se les adminis-

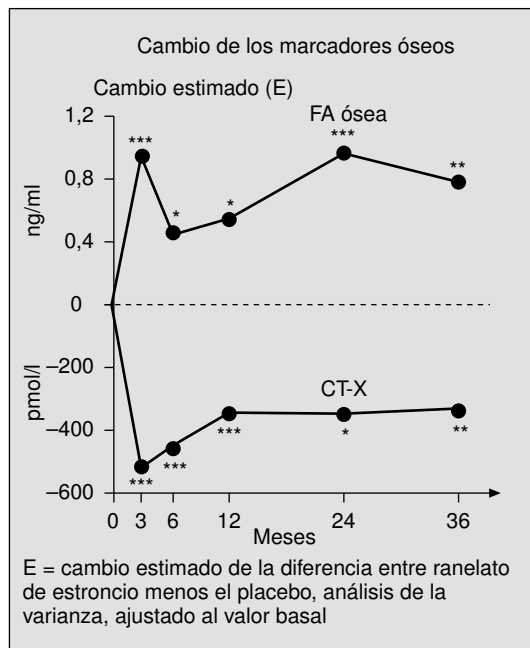


Figura 4&gt;

Cambios en los marcadores óseos de formación y resorción ósea, estudio SOTI. \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; \*\*\*p < 0,001. FA: fosfatasa alcalina; CT-X: telopéptido C terminal. (Tomada de Meunier et al<sup>21</sup>.)

traban 2 g de rSr diarios o placebo durante 5 años; sin embargo, los datos publicados corresponden a los primeros 3 años. El seguimiento fue con la misma periodicidad que en el estudio SOTT<sup>21</sup> ya comentado, y fue el objetivo primario la incidencia de fracturas no vertebrales. El ensayo es prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, y se incluyó a 5.091 mujeres. Las fracturas no vertebrales fueron notificadas por estudios radiológicos o copia de informes de hospitalización. Las fracturas de coxis, cráneo, mandíbula, cara, falanges (manos y pies) y tobillos no fueron consideradas relacionadas con la osteoporosis y no las tienen en cuenta<sup>26</sup>.

Se definen como fracturas osteoporóticas mayores no vertebrales las de cadera, muñeca, pelvis y sacro, costillas y esternón, clavícula y húmero. Se analizan las fracturas no vertebrales mayores relacionadas con la osteoporosis y las de cadera, individualmente, y se realizan estudios de DMO y analíticos con los mismos parámetros y periodicidad que en el estudio SOTT<sup>21</sup>.

De las 5.091 mujeres reclutadas, 1.977 (39%) tenían al menos 74 años y una DMO de cuello de fémur con una puntuación  $T \leq -3$  desviaciones estándar (DE). Un total de 3.640 mujeres (71%) tenía basalmente y al menos una radiografía vertebral cada año. Las características basales del grupo tratado y placebo eran similares<sup>26</sup>.

En la población con ITT, los resultados del estudio han puesto de manifiesto que el rSr estaba asociado con una reducción del riesgo de fractura no vertebral a los 3 años del 16% (RR = 0,84; IC del 95%, 0,702-0,995;  $p = 0,04$ ). El tratamiento con rSr se asoció con una reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas mayores, no vertebrales, del 19% (RR = 0,81; IC del 95%, 0,66-0,98;  $p = 0,031$ ).

En el subgrupo de pacientes con alto riesgo de fractura (mujeres  $\geq 74$  años y en la DMO de cuello de fémur una puntuación  $T \leq -3$ ), el grupo de tratamiento activo con rSr se asoció con una reducción del riesgo de fractura de cadera del 36% (RR = 0,64; IC del 95%, 0,412-0,997;  $p = 0,046$ )<sup>26</sup>.

Otro resultado de este estudio es la reducción de fracturas vertebrales en el grupo de 3640 mujeres (1.817 con rSr y 1.823 con placebo) que tenían realizado un estudio radiológico anual, refieren una reducción en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales

del 39% a los 3 años (RR = 0,61; IC del 95%, 0,51-0,73;  $p = 0,001$ ) con rSr y del 45% en el primer año de tratamiento (RR = 0,55; IC del 95%, 0,39-0,77;  $p < 0,001$ ). De estas 3.640 mujeres, el 66,4% no tenía fracturas vertebrales en el momento de su inclusión (1.230 en el grupo de rSr). En ellas, el riesgo de experimentar una primera fractura vertebral en estas pacientes se redujo un 45% (RR = 0,55; IC del 95%, 0,42-0,72;  $p < 0,001$ ). La incidencia de fracturas vertebrales a los 3 años en el grupo de rSr fue del 7,7% y en el grupo de placebo del 14%. En el subgrupo con al menos una fractura prevalente ( $n = 1224$ , de ellas 587 con rSr) el riesgo de presentar una fractura se redujo al 32% (RR = 0,68; IC del 95%, 0,53-0,85;  $p < 0,001$ ). La incidencia de fracturas vertebrales es estos casos fue del 22,7% para el rSr y del 31,5% para el placebo<sup>26</sup>.

La DMO medida en el cuello de fémur y cadera total, a los 3 años, se incrementó comparada con las cifras basales un 5,7% en cuello de fémur y 7,1% en cadera total (con  $p < 0,001$ , para ambos) y comparada con el grupo placebo estas cifras son del 8,2 y el 9,8%, respectivamente (tabla 1). Como ya se comentó, el Sr incrementa la absorción de los rayos X y da lugar a un aumento en la DMO medida por DEXA. Este efecto del Sr puede explicar aproximadamente el 50% de los cambios en la DMO.

En cuanto a los episodios adversos, refieren que fueron similares entre los 2 grupos, como ya se ha comentado en el estudio SOTT<sup>21</sup>, con un 87,9% en el grupo de rSr y 88,9% en el de placebo<sup>26</sup> (tabla 2).

Tabla 2> Acontecimientos adversos, estudio TROPIS

| Acontecimientos adversos                                           | rSr (%) | Placebo (%) |
|--------------------------------------------------------------------|---------|-------------|
| Acontecimientos adversos                                           | 87,9    | 88,9        |
| Acontecimientos adversos graves                                    | 24,7    | 24,4        |
| Abandonos del tratamiento debido a acontecimientos adversos graves | 24,2    | 21,6        |
| Náuseas <sup>a</sup>                                               | 7,2     | 4,4         |
| Diarrea <sup>a</sup>                                               | 6,7     | 5           |
| Dolor de cabeza                                                    | 3,5     | 2,4         |
| Dermatitis y eccema                                                | 5,5     | 4,1         |
| Síntomas tracto gastrointestinal superior                          | 2,3     | 2,7         |

<sup>a</sup>Fueron notificados durante los primeros 3 meses del tratamiento, después de los 3 meses no había diferencia entre los grupos.  
rSr: ranelato de estroncio.

También se describe en este estudio una ligera disminución del calcio sérico y un incremento del fósforo en el grupo de rSr, con una ligera disminución de la PTH en ambos grupos, más pronunciado en el del rSr. Estos cambios no tuvieron significación clínica. Tampoco se observaron cambios en la vitamina D.

En resumen, los resultados de los estudios SOTI<sup>21</sup> y TROPOS<sup>26</sup> demuestran que la administración oral

de 2 g/día de rSr en mujeres con osteoporosis induce una reducción significativa en las fracturas vertebrales y no vertebrales, incluyendo las de cadera en pacientes con alto riesgo de estas fracturas. La medicación es bien tolerada, especialmente en el tracto gastrointestinal superior. Vistos los resultados en fracturas vertebrales y de cadera, el rSr puede ser un tratamiento útil para la prevención de las fracturas en mujeres con osteoporosis.

## Bibliografía

1. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanism of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:121-9.
2. Reid IR, Pybus J, Lim TMT, Hannon S, Ibbertson HK. The assessment of intestinal calcium absorption using stable strontium. *Calcif Tissue Int.* 1986;38:303-5.
3. Johnson AR, Armstrong WP, Singer L. The incorporation and removal of large amounts of strontium by physiologic mechanisms in mineralized tissue. *Calcif Tissue Res.* 1958;2:242-52.
4. Marie PJ, Garba MT, Hott M, Miravet L. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Miner Electrolyte Metab.* 1985;11:5-13.
5. Grynias MD, Hamilton E, Cheung R, Tsouderos Y, Hott M, Marie PJ. Strontium increase vertebral bone volume in rats allow dose that does not induce mineralization defect. *Bone.* 1996;18:253-9.
6. Marie PJ, Hott M. Short term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption. *Metabolism.* 1986;35:547-51.
7. 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.
8. Marie PJ, Chebot G, Glorieux FH, et al. Histomorphometry of bone changes in stable strontium therapy. En: Hemphill DD, editor. *Proceeding of the University of Missouri's 19th Annual Conference Trace Substance Environ Health.* Columbia: Missouri Press 1981; p. 193-208.
9. Schrooten I, Cabrera W, Goodman WG, et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int.* 1998;54:448-56.
10. D'Haese PC, Schrooten I, Goodman WG, et al. Increased bone strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int.* 2000;57:1107-14.
11. Marie PJ. Effects of strontium on bone formation and bone cell. En: Neve J, Chappuis P, Lamand M, editors. *Therapeutic uses of trace elements.* New York: Plenum Press; 1996. p. 277-82.
12. Su Y, Bonnet J, Deloffre P, et al. The strontium salt S12911 inhibits bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclast cultures. *Bone Miner.* 1992;17 Suppl 1:188.
13. Canalis E, Hott M, Deloffre P, et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone.* 1996;18:517-23.
14. Reginster JY, Lecart MP, Devoisy R, Lousberg C. Strontium ranelate: a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Invest Drugs.* 2004;13:857-64.
15. Izumisawa T, Morohashi T, Amano H, Yamada S. The effect of stable strontium on calcium metabolism: II. Effect of 1- $\alpha$ -hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in strontium on bone resorption in vitro. *J Bone Miner Metab.* 1994;12:43-9.
16. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1082-7.
17. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol.* 2002;45:11-7.
18. Meunier PJ, Slosman DO, Palmas 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.
19. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, et al. 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.
20. Meunier PJ, Reginster JY. Design and methodology of the phase III trials for the clinical development of strontium ranelate in the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003;13 Suppl 3:S66-76.
21. 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;350:459-69.
22. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348:1535-41.
23. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:83-91.
24. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in treated with raloxifene: result from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA.* 1999;282:637-45 (fe de errores: *JAMA.* 1999;282:2124).
25. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Am Intern Med.* 1992;117:1-9.
26. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: TROPOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 [22 de febrero] [online]. Pendiente de publicación.