

Eficacia del ranelato de estroncio para la mineralización ósea en mujeres posmenopáusicas

Lourdes Basurto,* Arturo Zárate,* Nydia Córdova,* Renata Saucedo,* Rosa Galván,* Sandra Campos,* Marcelino Hernández*

Nivel de evidencia: II-3

RESUMEN

Antecedentes: la osteoporosis es la enfermedad más común del esqueleto que se percibe como deterioro progresivo de la fortaleza del hueso que propicia que se fracture. La mayor parte de los fármacos disponibles para tratamiento de la osteoporosis impiden la resorción ósea y existen pocos que estimulan la formación de hueso. El ranelato de estroncio (estroncio) disminuye la resorción e incrementa la formación de hueso.

Objetivo: determinar el efecto del estroncio en la densidad mineral ósea y marcadores de remodelación ósea en mujeres posmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida.

Pacientes y método: se estudiaron 23 mujeres posmenopáusicas con densidad mineral ósea disminuida y edad promedio de 57 años, quienes recibieron estroncio por vía oral durante doce meses. Se determinó la densidad mineral ósea en la columna lumbar y la cadera; y se estimaron en sangre algunos marcadores de remodelación ósea, antes y durante el tratamiento.

Resultados: la densidad mineral ósea se incrementó significativamente en la región lumbar (0.755 ± 0.104 a 0.792 ± 0.094 , $p < 0.05$) como la femoral (0.833 ± 0.096 a 0.856 ± 0.100 , $p < 0.05$) después de 12 meses de tratamiento. Los marcadores de formación ósea mostraron descenso en la concentración de osteocalcina e incremento en la concentración de fosfatasa alcalina específica de hueso al sexto mes. En cambio, no se observaron modificaciones en las concentraciones circulantes de C-telopéptido de colágeno.

Conclusiones: la administración de estroncio aumentó significativamente la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en el fémur de mujeres posmenopáusicas, junto con mejoría en los marcadores bioquímicos de formación ósea.

Palabras clave: ranelato de estroncio, osteoporosis, menopausia.

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis is the most common skeletal disorder and is considered a risk of fracture. Most medication used for the treatment of osteoporosis are antiresorptive; however strontium therapy in postmenopausal women has shown a double effect on resorption and bone formation.

Objective: To evaluate the effect of strontium on bone mineral density (BMD) and circulating biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women who had a decreased BMD.

Material and methods: A prospective study was carried out in 23 postmenopausal women who had decreased BMD, who received daily strontium orally by night during 12 months. Evaluation of BMD at lumbar spine and hip as well as biochemical markers in blood for bone turnover before and during therapy.

Results: BMD at the spine (0.755 ± 0.104 to 0.792 ± 0.094 , $p < 0.05$) and hip (0.833 ± 0.096 to 0.856 ± 0.100 , $p < 0.05$) increased significantly after 12 months of treatment. Bone turnover markers showed a decrement of osteocalcin, by contrast the specific alkaline phosphatase increased after 6 months of therapy; however C-terminal telopeptide of type 1 collagen was not modified.

Conclusions: Strontium ranelate increased significantly BMD at the spine and at the hip in postmenopausal women and simultaneously improved bone turnover estimated by circulating bone markers.

Key words: strontium ranelate, osteoporosis, bone mineral density, menopause.

RÉSUMÉ

Antécédents: l'ostéoporose est la maladie la plus habituelle du squelette qui est aperçue comme la détérioration progressive de la forteresse de l'os, ce qui propice sa fracture. La plupart des médicaments disponibles pour le traitement de l'ostéoporose empêchent la résorption osseuse et il en existe peu qui stimulent la formation d'os. Le ranélate de strontium (strontium) diminue la résorption et augmente la formation d'os.

Objectif: déterminer l'effet du strontium sur la densité minérale osseuse et marqueurs de remodelage osseux chez des femmes post-ménopausiques avec densité minérale osseuse diminuée.

Patients et méthode: on a étudié 23 femmes post-ménopausiques avec densité minérale osseuse diminuée et moyenne d'âge de 57 ans, qui ont reçu strontium par voie orale pendant douze mois. On a fait la détermination de la densité minérale osseuse dans la colonne lombaire et la hanche ; et on a estimé dans le sang quelques marqueurs de remodelage osseux, avant et pendant le traitement.

Résultats: la densité minérale osseuse s'est augmentée de manière significative dans la région lombaire (0.755 ± 0.104 à 0.792 ± 0.094 , $p < 0.05$) comme la fémorale (0.833 ± 0.096 à 0.856 ± 0.100 , $p < 0.05$) après douze mois de traitement. Les marqueurs de formation osseuse ont montré descente dans la concentration d'ostéocalcine et augmentation dans la concentration de phosphatase alcaline spécifique d'os au sixième mois. En échange, on n'a pas observé de modifications dans les concentrations circulantes de télopeptide C de collagène.

Conclusions: l'administration de strontium a augmenté significativement la densité minérale osseuse dans la colonne lombaire et dans le fémur de femmes post-ménopausiques, en plus de l'amélioration dans les marqueurs biochimiques de formation osseuse.

Mots-clés: ranélate de strontium, ostéoporose, ménopause.

RESUMO

Antecedentes: A osteoporose é a doença mais comum do esqueleto que se nota como um deterioro progressivo da força do osso que propicia a fratura. A maior parte dos fármacos disponíveis para o tratamento da osteoporose impede a reabsorção óssea e existem poucos que estimulam a formação do osso. O ranelato de estrôncio diminui a reabsorção e incrementa a formação do osso.

Objetivo: Determinar o efeito do estrôncio na densidade mineral óssea e marcadores de reabsorção óssea em mulheres pós-menopáusicas com densidade mineral óssea baixa.

Pacientes e Métodos: Foram estudadas 23 mulheres pós-menopáusicas com densidade mineral óssea baixa e idade média de 57 anos, o qual recebeu o estrôncio por via oral durante doze meses. Foi determinada a densidade mineral óssea na coluna lombar e na cadeira; e também foi considerado o sangue em alguns marcadores de reconstrução óssea, antes e durante o tratamento.

Resultados: A densidade mineral óssea foi incrementada significativamente na região lombar ($0,755 \pm 0,104$ a $0,792 \pm 0,094$, $p < 0,05$) como a femoral ($0,833 \pm 0,096$ a $0,856 \pm 0,100$, $p < 0,05$) depois de doze meses de tratamento. Os marcadores de formação óssea mostraram descida na concentração de osteocalcina e incremento na concentração de fosfatase alcalina específica de osso no sexto mês. Em troca, não foi observado modificações nas concentrações circulantes de C-telopeptídeo de colágeno.

Conclusões: A administração de estrôncio aumentou significativamente a densidade mineral óssea na coluna lombar e no fêmur de mulheres pós-menopáusicas, junto com a melhora nos marcadores bioquímicos de formação óssea.

Palavras-chave: Ranelato de estrôncio, osteoporose, menopausa.

La osteoporosis es la enfermedad más común del esqueleto que se caracteriza por disminución de la masa ósea, deterioro del tejido óseo, incremento de la fragilidad del hueso y mayor susceptibilidad de fractura.¹ La mujer posmenopáusica llega a padecer con más frecuencia osteoporosis debido a la menor producción natural de estrógenos y a la relación directa de este descenso con el cambio óseo, en el que predomina la resorción.^{1,2}

La prevención y tratamiento inicial del deterioro en el equilibrio óseo incluye la correcta alimentación y la práctica regular de actividad física. Sin embargo, cuando hay pérdida demostrada de densidad ósea es necesario administrar medicamentos que modifiquen la resorción y la formación óseas. Los fármacos que se prescriben para este fin se clasifican en: inhibidores de la resorción y estimuladores de la formación de hueso. Los más comunes son

los primeros.^{2,3} Hace poco se desarrolló un medicamento que tiene la característica de un efecto dual: el ranelato de estroncio, que se administra por vía oral en forma de granulado disuelto en agua y está desprovisto del riesgo de efectos indeseables en el tubo digestivo superior.⁴ El estroncio promueve la formación de hueso al estimular la proliferación de los osteoblastos, lo que incrementa la síntesis de la matriz ósea, simultáneamente disminuye la diferenciación y actividad de los osteoclastos, lo que también conduce a disminución de la resorción ósea.^{5,6} El estroncio ha demostrado su efectividad en varios estudios clínicos, en los que ha aumentado la densidad mineral ósea y reducido las fracturas vertebrales y de la cadera.^{7,8,9}

Este trabajo tuvo como propósito determinar el efecto del ranelato de estroncio en mujeres posmenopáusicas con disminución de la densidad mineral ósea.

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo. Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate. Avenida Cuauhtémoc 330 colonia Doctores CP 06725 México, DF.
Correo electrónico: zaratre@att.net.mx

Recibido: octubre, 2008. Aceptado: marzo, 2009.

Este artículo debe citarse como: Basurto L, Zárate A, Córdova N, Saucedo R, y col. Eficacia del ranelato de estroncio para la mineralización ósea en mujeres posmenopáusicas. Ginecol Obstet Mex 2009;77(5):227-30.

La versión completa de este artículo también puede consultarse en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

PACIENTES Y METODO

Se incluyeron 23 mujeres posmenopáusicas con límites de edad de 40 y 62 años, que acudieron a consulta en la Unidad de Investigación en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, del IMSS, en México, DF. Las participantes en el estudio mostraron, en los resultados de la densitometría ósea, osteoporosis (menos de 2.5 desviaciones estándar de la escala "t") u osteopenia (menos de 1.5 y -2.5 desviaciones estándar). Ninguna había sido tratada con: glucocorticoides, difenilhidantoína, antiinflamatorios, bisfosfonatos o estrógenos. Las pacientes recibieron estroncio (2 gramos) por las noches, durante 12 meses. El medicamento (Protos®) lo proporcionaron gratuitamente los laboratorios Servier México. El estudio se realizó entre agosto de 2007 y septiembre de 2008, y fue aprobado por el comité de ética del Instituto Mexicano del Seguro Social. Las participantes firmaron una carta de consentimiento informado.

Densidad mineral ósea

Se realizaron mediciones de densidad mineral ósea antes y a los 6 y 12 meses de tratamiento, en la columna lumbar (L1-L4) y en la cadera, mediante absorciotometría de rayos X dual, con un densitómetro GE de Lunar, Madison, WI, USA, siguiendo las instrucciones del fabricante del equipo. Todos los días se calibró y estandarizó el equipo y las mediciones las efectuó un solo técnico especializado.

Concentración de marcadores de remodelación ósea

Las muestras de sangre venosa se obtuvieron entre las 7:00 y 8:00 AM, después de reposo físico de 15 minutos y en ayuno mayor de 10 horas. La muestra se dividió en dos tubos, sin anticoagulante, y se centrifugó a 2,000 rpm durante 20 minutos, a 4°C. Después de separar el suero se obtuvieron alícuotas de 500 µL que se almacenaron en un congelador a temperatura constante de -35°C, hasta la realización del análisis. El telopéptido C-terminal de colágena tipo I se determinó por radioinmunoanálisis (Orion Diagnostica Oy, Finlandia). La sensibilidad fue 0.4 µg/L y el coeficiente de variación intra e interensayo fue 6.0 y 7.2%. Para la osteocalcina se utilizó una técnica inmunoradiométrica (DiaSorin, Minnesota, USA) con sensibilidad de 0.2 ng/mL y CV de 5.4 y 8.5%. Para la

fosfatasa alcalina ósea se utilizó ensayo inmunoenzimático (Quidel, San Diego, USA) con sensibilidad de 0.7 U/L y CV 4.9 y 5.9%.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como media y desviación estándar ($M \pm DE$) y se realizó un análisis estadístico no paramétrico, que determinó las diferencias antes y después con la prueba de Friedman. Se consideró significativa cuando la p fue de 0.05. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS, versión 12.0.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran las principales características de las participantes. Sólo tres participantes abandonaron el estudio, dos por cambio de residencia y una por referir disminución de la memoria. En el cuadro 2 se señala el cambio en los marcadores circulantes de remodelación ósea. Se observa que el C-telopéptido de colágeno no se modificó con el tratamiento, pero las concentraciones de osteocalcina decrecieron (9.84 ± 5.68 vs 6.67 ± 3.21 ng/mL, $p < 0.05$) y los de fosfatasa alcalina específica aumentaron (31.58 ± 12.4 vs 79.23 ± 15.10 , $p = 0.01$) después de seis meses. En el cuadro 3 se menciona el efecto del estroncio en la densidad mineral ósea a los 6 y 12 meses, que demuestra que hubo incremento significativo en la espina lumbar (0.755 ± 0.104 vs 0.792 ± 0.094 , $p < 0.5$) y en la cadera (0.833 ± 0.096 vs 0.856 ± 0.100 , $p < 0.05$).

Cuadro 1. Principales características de las pacientes al inicio del estudio

Edad (años)	57 $\pm$ 4.5
Índice de masa corporal (kg/m ²)	27.2 $\pm$ 3.8
Peso corporal (kg)	63.8 $\pm$ 10
Tiempo de inicio de la menopausia (años)	9.9 $\pm$ 4.6

DISCUSIÓN

En este ensayo clínico se demuestra que un año de tratamiento con ranelato de estroncio incrementa la densidad mineral ósea de la región lumbar y de la cadera en mujeres posmenopáusicas. Estos resultados son similares a los reportados en estudios previos, en los que se ha confirmado la eficacia terapéutica del estroncio para incrementar la densidad mineral ósea.^{8,9,10} Si bien en este estudio no se

Cuadro 2. Efecto del estroncio en la concentración de marcadores de remodelación ósea

	<i>Basal</i>	<i>3 meses</i>	<i>6 meses</i>	<i>P</i>
Osteocalcina (ng/mL)	9.84 ± 5.68	6.80 ± 3.68	6.67± 3.21	0.048
Fosfatasa alcalina (U/L)	31.58 ± 12.4	29.67 ± 12.35	79.23 ± 15.10	0.010
C- telopéptido de colágeno (µg/L)	3.68 ± 1.28	3.68 ± 1.32	3.64 ± 1.36	NS

NS: no significativo

Cuadro 3. Densidad mineral ósea en diferentes regiones del esqueleto

	<i>Basal</i>	<i>6 meses</i>	<i>12 meses</i>	<i>P</i>
Densidad mineral ósea (g/cm ²) lumbar total	0.755 ± 0.104	0.790 ± 0.107	0.792 ± 0.094	0.028
Densidad mineral ósea (g/ cm ²) cadera total	0.833 ± 0.096	0.860 ± 0.107	0.856 ± 0.100	0.021

evaluó el efecto del estroncio en el riesgo de fractura, en otros trabajos sí se ha demostrado que el incremento de la densidad mineral ósea se relaciona con menor riesgo de fractura vertebral y periférica.^{7,9}

También se demostró mejoría en los marcadores circulantes de remodelación ósea y no se reportaron efectos indeseables; esto se consideró un calificativo de aceptación y apego.

Al final de este estudio se observó que la densidad mineral ósea lumbar se incrementó 4.8% y 2.8% la cadera. Varios investigadores sugieren que el incremento de la densidad mineral ósea con estroncio puede deberse a la incorporación parcial de este mineral a la arquitectura ósea.¹¹ Al estroncio se le atribuye un efecto favorable en la calidad y fortaleza del hueso, lo que, a su vez, se traduce en reducción del riesgo de fractura.¹²

Con base en los resultados de este estudio y los informados previamente en la bibliografía puede concluirse que el estroncio es otra opción aceptable, efectiva e inocua para el tratamiento de la osteoporosis y para reducir el riesgo de fractura, sobre todo en mujeres postmenopáusicas. Aún no existe suficiente información acerca de la repercusión del estroncio en hombres.

Agradecimientos

Los autores expresan su reconocimiento al Sistema Nacional de Investigadores por la beca recibida.

REFERENCIAS

- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359:1841-50.
- Qaseem A, Shekelle P, Hopkins R, Forciea MA, Owens DK. Pharmacologic treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Int Med* 2008;149:404-15.
- Lane NE, Kelman A. A review of anabolic therapies for osteoporosis. *Arthritis Res Ther* 2003;5:214-12.
- Reginster JY. Strontium ranelate in osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2002; 8:1907-16.
- Choudhary S, Halbout P, Alander C, Raisz L, Pilbeam C. Strontium ranelate promotes osteoblastic differentiation and mineralization of murine bone marrow stromal cells: involvement of prostaglandins. *J Bone Miner Res* 2007;22:1002-10.
- Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009;20:653-64.
- Meunier PJ, 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.
- Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int* 2003; 14:S56-65.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22.
- Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, 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.
- Blake GM, Fogelman I. The correction of BMD measurements for bone strontium content. *J Clin Densitom* 2007;10:259-65.
- 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 Miner Res* 2007;22:1419-25.