

## Enfoques terapéuticos de la osteoporosis

### Therapeutic approaches to osteoporosis

Ángela Lissette Guevara Acurio<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4367-0656>

Wendy Yadira Ramos Veintimilla<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0399-2426>

Daniel Asdrual Guevara Leguisano<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8515-656X>

Pablo Ernesto Pino Falcon<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7446-0462>

<sup>1</sup>Centro de Salud Pelileo Unidad Anidada. Tungurahua, Ecuador.

<sup>2</sup>Hospital General Docente Ambato. Tungurahua, Ecuador.

<sup>3</sup>Hospital Básico de Pelileo. Tungurahua, Ecuador.

\*Autor para la correspondencia: [angelalissetteguevaraacurio@gmail.com](mailto:angelalissetteguevaraacurio@gmail.com)

### RESUMEN

La finalidad del tratamiento de la osteoporosis es la prevención primaria y secundaria de fracturas. Las indicaciones para las intervenciones terapéuticas en la osteoporosis deben derivarse de la determinación del riesgo absoluto de fractura, que tiene en cuenta la evaluación de los factores de riesgo y la densidad ósea. El propósito de este estudio es comentar algunos enfoques terapéuticos empleados en la osteoporosis, destacando el mecanismo de acción del ranelato de estroncio que aumenta la formación de hueso y disminuye la resorción. La causa más común de osteoporosis en las mujeres es la disminución de los niveles de estrógeno durante la menopausia, lo que lleva a un aumento significativo en el recambio de masa ósea y el consiguiente desequilibrio entre la formación y reabsorción ósea con un aumento de la pérdida ósea y el deterioro de la estructura y fuerza óseas. El ranelato de estroncio sigue siendo una opción farmacológica eficaz y viable en la prevención de las fracturas vertebrales y del cuello femoral en mujeres posmenopáusicas y hombres adultos con osteoporosis, en cuanto a indicaciones, contraindicaciones y una cuidadosa evaluación de sus efectos y riesgos. Representa una alternativa a los medicamentos antirresortivos en caso de contraindicación, intolerancia o fracaso.

**Palabras clave:** osteoporosis; prevención primaria; prevención secundaria de fracturas; ranelato de estroncio.

## ABSTRACT

The purpose of the treatment of osteoporosis is the primary and secondary prevention of fractures. The indications for therapeutic interventions in osteoporosis should be derived from the determination of the absolute risk of fracture, which takes into account the evaluation of risk factors and bone density. To comment on some therapeutic approaches used in osteoporosis, highlighting the mechanism of action of strontium ranelate that increases bone formation and reduces resorption. The most common cause of osteoporosis in women is the decrease in estrogen levels during menopause, which leads to a significant increase in the turnover of bone mass and the consequent imbalance between bone formation and resorption with an increase in bone loss and deterioration of bone structure and strength. Strontium ranelate continues to be an effective and viable pharmacological option in the prevention of vertebral and femoral neck fractures in postmenopausal women and adult men with osteoporosis, in terms of indications, contraindications and a careful evaluation of its effects and risks. It represents an alternative to antiresorptive drugs in case of contraindication, intolerance or failure.

**Keywords:** osteoporosis; primary prevention; secondary fracture prevention; strontium ranelate.

Recibido: 09/09/2021

Aprobado: 06/11/2021

## Introducción

La osteoporosis es una enfermedad generalizada del esqueleto, consistente en un conjunto de modificaciones como la disminución de la masa ósea y la alteración de la microarquitectura del hueso, y tal vez de otros aspectos, que tiene como resultado un aumento en la fragilidad ósea, con la consiguiente tendencia a las fracturas.<sup>(1)</sup>

En realidad, entre dichas alteraciones o modificaciones hay una íntima relación e interdependencia, ya que, dada la estructura del hueso, la pérdida de masa ósea se

establece a base del adelgazamiento de ambos elementos —pared y trabéculas— y de la pérdida de parte de estas. La pérdida de algunas de las trabéculas rompe la interconexión del entramado trabecular, con lo que la carga mecánica que soporta el hueso deja de distribuirse de forma adecuada, con la consiguiente sobrecarga de las trabéculas que han permanecido. Este fenómeno hace que la disminución de la resistencia del hueso sea desproporcionadamente grande con relación a la que justificaría la pérdida de masa ósea por sí misma.

Existen numerosos factores de riesgo de osteoporosis y de fractura osteoporótica. Los más importantes desde el punto de vista poblacional son la edad, el sexo, el antecedente personal o familiar de fractura, la delgadez, la menopausia precoz y el tratamiento prolongado con corticoides. La osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria. Dentro de la primera se distingue una forma posmenopáusica, otra senil y otra idiopática, que a su vez puede presentar tres formas: juvenil, de la mujer premenopáusica y del varón. La osteoporosis secundaria puede serlo a otras enfermedades o a determinados tratamientos.<sup>(2)</sup> La prevalencia de osteoporosis es de un 10-30 % en las mujeres posmenopáusicas y un 6-10 % en el varón mayor de 50 años (según se mida la masa ósea en uno o más lugares). Tanto la fractura de cadera como la vertebral aumentan exponencialmente con la edad, lo que se deja notar especialmente a partir de los 65 y 75 años, respectivamente. Son más frecuentes en la mujer.<sup>(2)</sup> La osteoporosis posmenopáusica está asociada a un aumento significativo del riesgo de fracturas. Las fracturas producto de la osteoporosis posmenopáusica tienen un efecto profundo y debilitante sobre la calidad de vida de los pacientes y pueden reducir significativamente los años de vida. Esto puede tener un impacto económico.

La masa ósea de una persona, una vez finalizado el desarrollo, alrededor de los 20 años, permanece estable durante aproximadamente dos décadas. Durante este tiempo, el hueso está continuamente renovándose, fenómeno que se denomina remodelado óseo y que tiene lugar merced a la intervención de las llamadas unidades de remodelado óseo, constituidas básicamente por dos tipos de células: osteoclastos y osteoblastos.

En un momento dado, en un punto concreto del esqueleto un grupo de osteoclastos comienza un fenómeno de destrucción o resorción. Al cabo de unas dos o tres semanas finaliza su actuación, y comienza la de los osteoblastos, que mantienen su acción formadora unos tres o cuatro meses. Tras este tiempo, el resultado de la acción coordinada de los dos tipos celulares es la renovación de una porción de hueso. El hecho de que actúen en el mismo lugar de forma secuencial se denomina acoplamiento. Este fenómeno

mantiene el esqueleto en condiciones mecánicas idóneas, y, además, le permite intervenir en la regulación de la homeostasis cálcica.

El aumento en el número de las unidades de remodelado óseo tiene además otra consecuencia. Cada vez que se activa una de dichas unidades, el lugar en que se encuentra pierde masa ósea transitoriamente, hasta que los osteoblastos la reconstruyen. El conjunto de espacios carentes de hueso por encontrarse renovando se denomina espacio en remodelación. Su trascendencia se debe a que, en cada uno de dichos puntos, la carencia de hueso supone una debilitación de la estructura sobre la que asienta, lo que es especialmente claro en el caso de las trabéculas. Lo que ocurre, en definitiva, es que en estos puntos se concentra la tensión que la trabécula tiene que soportar, lo que facilita que se rompa a dicho nivel.

La finalidad del tratamiento de la osteoporosis es la prevención primaria y secundaria de fracturas. Las indicaciones para las intervenciones terapéuticas en la osteoporosis deben derivarse de la determinación del riesgo absoluto de fractura,<sup>(3)</sup> que tiene en cuenta la evaluación de los factores de riesgo y la densidad ósea. El objetivo principal del trabajo es comentar algunos enfoques terapéuticos empleados en la osteoporosis. En el trabajo se destaca el mecanismo de acción del ranelato de estroncio que aumenta la formación de hueso y disminuye la resorción.

## **Desarrollo**

Las recomendaciones europeas para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis<sup>(4)</sup> proponen un uso racional de la densidad mineral ósea, la evaluación del riesgo de fractura para una adecuada prevención e indicación de la farmacoterapia para la osteoporosis posmenopáusica y el seguimiento de la terapia. Se debe prestar especial atención a mujeres y hombres con antecedentes recientes de fracturas, incluidas fracturas del cuello femoral.

La causa más común de osteoporosis en las mujeres es la disminución de los niveles de estrógeno durante la menopausia, lo que lleva a un aumento significativo en el recambio de masa ósea y el consiguiente desequilibrio entre la formación y reabsorción ósea con un aumento de la pérdida ósea y el deterioro de la estructura y fuerza óseas. En terapia un enfoque señala que se pueden usar agentes anticatabólicos (tales como bisfosfonatos, denosumab, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, estrógenos) que reducen la

resorción ósea mientras reducen la formación de hueso. El efecto final es preservar la micro-arquitectura y la resistencia del hueso y reducir la incidencia de fracturas.<sup>(4)</sup>

Una alternativa a esta opción es la administración intermitente de derivados de la hormona paratiroidea, que actúan como un producto osteoanabólico muy fuerte aumentando la formación ósea sobre la resorción ósea, lo que nuevamente conduce a un balance óseo positivo, mejora de su estructura y reducción del riesgo de fracturas. El tercer enfoque terapéutico es el medicamento, que simultáneamente aumenta la formación de hueso y disminuye la resorción ósea. Actualmente, el medicamento de esta categoría que puede considerarse es el ranelato de estroncio, que consiste en el componente orgánico (ácido ranélico) con átomos de estroncio unidos.<sup>(4)</sup>

### Mecanismo de acción

Existe evidencia de un mecanismo de acción dual biológico y pleiotrópico de los efectos mediados por el receptor de ranelato de estroncio sobre el receptor sensible al calcio (CaSR) y aparentemente también sobre la calcineurina / factor nuclear de las células T (Cn / NFATc) o el receptor acoplado a proteína G.6A(GPRC6A).<sup>(5)</sup> El CaSR está presente en una variedad de células, incluidos los osteoclastos y los osteoblastos. Según varios estudios, CaSR demostró ser de importancia en la proliferación de osteoblastos.<sup>(6)</sup>

El efecto antirresorción del SrR indica alteración del citoesqueleto de los osteoclastos, aumento de la apoptosis, reducción de su actividad o reducción de los niveles de RANKL demostrados en modelos celulares, tanto animales,<sup>(7)</sup> como humanos.<sup>(8)</sup> También están demostrados los mecanismos reguladores de SrR en los osteoblastos, incluido un aumento de la actividad proliferativa, reducción de la apoptosis y aumento de la producción de marcadores bioquímicos de formación ósea.<sup>(5,9)</sup> Además, las pruebas experimentales en animales de laboratorio demostraron la formación de un hueso normalmente mineralizado, de calidad y fuerte tras la exposición a SrR.<sup>(10)</sup>

Además, tras la administración de ranelato de estroncio en ratones ovariectomizados a una dosis similar a la concentración sérica en humanos, se observó un marcado aumento de la fuerza ósea y una influencia sobre la resistencia ósea.<sup>(11)</sup> La dosis administrada tiene una estrecha asociación con el efecto sobre la formación de hueso. Por ejemplo, un estudio de *Fuchs* y otros<sup>(12)</sup> ilustró que cuando se usa una dosis con una disminución seis veces mayor que el nivel clínicamente efectivo de SrR, no se observaron efectos de formación ósea requeridos.

## **Efectos sobre la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas y hombres con osteoporosis**

El uso de SrR en estudios clínicos demuestra consistentemente un fuerte efecto, particularmente sobre la densidad mineral ósea (DMO). En comparación con un placebo, la administración de SrR durante 3 años en mujeres posmenopáusicas produjo un aumento de la DMO en la columna lumbar en un 14,4 % y en el cuello femoral en un 8,3 %.<sup>(13)</sup> También se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó el medicamento para el tratamiento de la osteoporosis en hombres.<sup>(14)</sup>

El ranelato de estroncio se deposita con alta afinidad en las áreas predilectas de formación de hueso nuevo, donde reemplaza algunos de los átomos de calcio en las moléculas de hidroxiapatita. Con el tiempo, la concentración en el hueso se estabiliza entre un 1,6 y un 1,8 %, donde hay un aumento de hasta un 20 % en la densidad ósea en la columna lumbar después de una exposición de ocho años.<sup>(15)</sup> La administración prolongada de SrR se asocia con un efecto progresivo continuo sobre la densidad ósea sin lograr una tendencia de meseta.<sup>(15)</sup> Los cambios elevados en la DMO permiten un uso eficaz de las mediciones DEXA para controlar la eficacia del tratamiento y la adherencia del paciente. Existe una asociación entre el aumento de la DMO no corregida y la reducción del riesgo de fracturas.<sup>(16)</sup> El uso de coeficientes de conversión para el contenido de estroncio en el esqueleto es problemático, no tiene importancia práctica y actualmente no se recomienda.<sup>(16)</sup>

## **Efecto sobre los marcadores de remodelación asociados con la terapia con ranelato de estroncio**

Los estudios de indicadores de masa ósea también mostraron datos que sugieren un efecto dual de la SrR sobre el metabolismo óseo. Los ensayos de registro en una gran población de pacientes mostraron un efecto significativo de la administración de SrR en la reducción de los niveles del marcador de resorción C terminal telopéptido de colágeno (CTX), así como en el aumento de la actividad de la fracción específica ósea de la fosfatasa alcalina (bALP).<sup>(17)</sup>

Otro estudio indicó un efecto proporcional sobre otros marcadores de recambio óseo, incluido el marcador de formación ósea P1CP y el marcador de resorción ósea, el

telopéptido N-terminal del colágeno (uNTX),<sup>(18)</sup> que muestra una mayor tasa de formación ósea combinada con una tasa reducida de reabsorción.

La medida en que el efecto dual del ranelato de estroncio es evidente a partir de los estudios preclínicos sobre la medicina de la densidad ósea, la resistencia, la microarquitectura y la reducción del riesgo de fracturas puede estar todavía en duda. Comparativamente, un cambio de los indicadores óseos es notablemente menos pronunciado que en el caso de los medicamentos anticatabólicos u osteoanabólicos, sin embargo, es significativo y consistente y la amplitud acumulativa (alrededor del 20-25 %) entre los indicadores de reabsorción y formación es aparentemente suficiente para inducir un balance positivo de remodelación ósea.<sup>(19)</sup>

### **Microarquitectura ósea y efecto sobre la biomecánica del hueso**

El efecto de SrR sobre la microarquitectura ósea se estudió en varios estudios utilizando una variedad de métodos diferentes. La histomorfometría y el análisis mediante micro-CT tridimensional de muestras de biopsia ( $\mu$ CT) en biopsias óseas obtenidas bajo estudios de registro mostraron una mejora de la microarquitectura ósea a nivel de las trabéculas al aumentar su número (+14 %), reduciendo el número de interrupciones (-16 %), mejorando el índice de modelo estructural del hueso trabecular del 22 % y, en última instancia, aumentando el grosor del hueso cortical (+18 %).<sup>(20)</sup>

En un estudio comparativo con alendronato utilizando un método no invasivo de tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT), la administración de SrR resultó en una mejora significativa de la microarquitectura ósea (aumento del grosor del hueso cortical y del volumen del hueso trabecular) y un aumento de la carga necesaria para la falla (carga de falla).<sup>(21)</sup>

El estudio comparativo de biopsia con alendronato mostró parámetros más altos de formación ósea en el SrR después de 6 y 12 meses de tratamiento con parámetros conservados de mineralización ósea.<sup>(22)</sup> En otro estudio, utilizando nanoindentación, SrR aumentó significativamente el módulo de elasticidad del hueso cortical, la dureza y la energía de trabajo, lo que llevó a una mayor resistencia del hueso.<sup>(23)</sup>

### **Eficacia clínica**

Se llevaron a cabo dos grandes estudios de registro de cinco años en diferentes poblaciones de mujeres posmenopáusicas: Intervención terapéutica para la osteoporosis

espinal (SOTI) y Tratamiento de la osteoporosis periférica (TROPOS). Durante 5 años, ambos estudios fueron cegados y controlados con placebo. El análisis principal se llevó a cabo después de tres años. Ambos estudios fueron seguidos por un estudio de extensión abierto de cinco años, lo que permitió una recopilación de datos de diez años para los diversos parámetros clínicos. En ambos estudios, los pacientes tomaron 2 g de SrR o placebo junto con la sustitución de calcio y vitamina D.<sup>(13,17)</sup>

### **Efectividad en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales**

El estudio SOTI tuvo como objetivo confirmar la eficacia y tolerabilidad de la terapia con ranelato de estroncio. El criterio de valoración principal fue la reducción del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales. El estudio incluyó a un total de 1659 mujeres mayores de 50 años. Todos los pacientes tenían antecedentes de fracturas vertebrales y DMO de columna lumbar  $\leq 0,840 \text{ g/cm}^2$ . En el primer año el riesgo de nuevas fracturas vertebrales disminuyó en un 49 %, después de 3 años de tratamiento disminuyó en un 41 %. El riesgo de nuevas fracturas vertebrales de manifestación clínica disminuyó después de un año en un 52 %, en tres años en un 38 %.<sup>(17)</sup>

El estudio TROPOS incluyó a 5.091 mujeres posmenopáusicas mayores de 74 años o entre 70 y 74 años con un factor de riesgo adicional y una DMO del cuello femoral  $\leq 0,600 \text{ g/cm}^2$ . El criterio de valoración principal fue evaluar la reducción del riesgo relativo de fracturas periféricas durante 3 años. Las fracturas vertebrales se evaluaron como parámetro secundario. El riesgo relativo de fractura vertebral se redujo después de un año de tratamiento en un 45 %, durante 3 años en un 39 %.<sup>(13)</sup>

### **Efectividad en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales**

Los datos sobre la efectividad del SrR en la reducción del riesgo de fracturas no vertebrales provienen del ensayo TROPOS mencionado anteriormente, con énfasis en el estudio de mujeres posmenopáusicas de mayor edad con alto riesgo de fracturas. El riesgo de fracturas no vertebrales se redujo en un 16 %. Las fracturas del fémur proximal se analizaron por separado en una población de alto riesgo de pacientes mayores de 74 años con una puntuación T del cuello femoral  $\leq 3,0 \text{ DE}$ . Durante tres años de seguimiento de este subgrupo (n = 1977), la incidencia de fracturas proximales de fémur frente a placebo disminuyó en un 36 %.<sup>(13)</sup>



### **Eficacia a largo plazo**

La eficacia de SrR para reducir el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y del fémur proximal fue evidente incluso después de cinco años de estudio TROPOS que mostró una reducción del riesgo del 24 %, 15 % y 43 %, respectivamente.<sup>(24)</sup>

La población tratada con SrR durante 10 años consistió en 237 mujeres de una extensión de los estudios SOTI y TROPOS. La incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales fue comparable a la de los primeros cinco años y fue significativamente menor que en el grupo de placebo con la puntuación de riesgo correspondiente al inicio del estudio. El riesgo relativo de fracturas vertebrales y no vertebrales se redujo en un 35 % y un 38 %, respectivamente.<sup>(25)</sup>

### **Eficacia en un amplio espectro de pacientes, incluida la población masculina**

El análisis de los estudios SOTI y TROPOS proporcionó una serie de datos complementarios que sugieren el efecto de la SRR en un amplio espectro de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.<sup>(26)</sup> El ranelato de estroncio fue eficaz independientemente del número de fracturas vertebrales previas,<sup>(27)</sup> y de la edad en pacientes menores y mayores de 80.<sup>(28)</sup> El medicamento también fue eficaz en el grupo con y sin síndrome de fragilidad, que es un síndrome geriátrico que explica un mayor riesgo y deterioro general del estado de salud y función con la edad y fue definido por *Fried* y otros.<sup>(29)</sup> Los datos de SOTI también mostraron el efecto positivo sobre el dolor asociado con la administración de SrR, que aumentó el número de pacientes sin dolor espinal en el primer año de uso<sup>(30)</sup> y limitó la progresión de la cifosis torácica.<sup>(27)</sup>

El Male Osteoporosis Study (MALEO) evaluó el efecto de la terapia de dos años con SrR en hombres con osteoporosis (n = 261).<sup>(14)</sup> El resultado primario fue la evaluación de la densidad ósea, que aumentó significativamente en el área de la columna lumbar y el fémur proximal de manera similar a las mujeres posmenopáusicas. En cuanto a la incidencia de fracturas, se observó una tendencia a la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales durante la terapia con SrR. Sin embargo, dado el número de sujetos y la incidencia relativamente baja de fracturas, el estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para demostrar una asociación estadísticamente significativa entre el medicamento y las fracturas.

Actualmente, después de 3-5 años de tratamiento con bisfosfonatos, se recomienda considerar la relación beneficio-riesgo de la terapia continuada, especialmente en vista del

posible impacto negativo de estos productos en el recambio óseo y el riesgo resultante de osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas. Un estudio que evaluó el efecto de la administración de SrR después de un tratamiento previo con bifosfonatos mostró un aumento significativo de la densidad ósea en la columna y el fémur proximal. Este aumento, sin embargo, es significativamente menor que en pacientes sin exposición previa a bifosfonatos.<sup>(31)</sup> Después de un tratamiento previo con bifosfonatos, la administración de SrR conduce a un aumento de la formación de hueso (aumento de bALP); la resorción ósea no disminuye significativamente probablemente debido a la persistencia a largo plazo del efecto antirresorción de los bifosfonatos.

Las biopsias óseas emparejadas de pacientes tratados previamente con bifosfonatos al inicio del estudio y después de un año de tratamiento con SrR mostraron un aumento significativo del volumen óseo (30,4 %), un aumento del grosor de los haces (10,4 %) y su conectividad (48 %).<sup>(32)</sup> Estos cambios se asociaron con un aumento en el número de osteoblastos y un aumento de la superficie y el volumen del osteoma, lo que sugiere un hueso recién formado junto con una resorción ósea persistentemente baja.

La arquitectura del hueso trabecular, significativamente alterada en un paciente después de 89 meses de tratamiento con bifosfonatos, mostró una mejoría significativa después de la administración del SrR,<sup>(33)</sup> especialmente debido al aumento del índice de conectividad y la reconstrucción del hueso trabecular desde las delgadas vigas en forma de varilla hasta placas más resistentes, como vigas. También existen datos sobre el efecto de SrR tras un tratamiento previo con teriparatida, que aún no han sido publicados (comunicación personal).

## **Seguridad**

Los datos de seguridad se obtuvieron de estudios de osteoporosis u osteoartritis, de la vigilancia poscomercialización y de estudios de cohorte y observacionales. Los efectos secundarios comunes de SrR incluyen trastornos gastrointestinales (náuseas, estreñimiento, diarrea, flatulencia) que en su mayoría son menores. En relación con el tratamiento de la osteoporosis con ranelato de estroncio, se observó una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en algunas cohortes de pacientes.

El antecedente de un episodio de tromboembolismo venoso, así como la inmovilización temporal o permanente del paciente es la contraindicación para la administración del SrR. En la vigilancia poscomercialización se notificó una incidencia muy rara de reacciones

cutáneas como erupción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET).

### Seguridad cardiovascular

En los últimos dos años ha habido un debate considerable en torno al tema de la seguridad cardiovascular. Esto se debió a un informe del Comité Europeo de Farmacovigilancia de noviembre de 2012,<sup>(34)</sup> que llamó la atención sobre una incidencia numéricamente más alta de infarto de miocardio asociado con la terapia con SrR. Un análisis posterior de estudios clínicos (dos estudios de fase II y cinco estudios de fase III) en los que participaron más de 7.000 mujeres con osteoporosis posmenopáusica mostró una mayor incidencia de infarto de miocardio no mortal asociado con el uso de SrR (1,7 % frente a 1,1 % para placebo).

El estudio no mostró una mayor mortalidad cardiovascular.<sup>(35)</sup> El único factor de riesgo significativo de infarto de miocardio que interfirió con la administración de SrR fue la presión arterial diastólica ( $< 90 / \geq 90$  mmHg),  $p = 0,014$ , pero no la edad, el índice de masa corporal, la diabetes mellitus, la dislipidemia o los antecedentes de tabaquismo. La exclusión de los pacientes diagnosticados con enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o aterosclerosis periférica del análisis mostró un riesgo de infarto de miocardio asociado con la administración de SrR comparable al placebo. La incidencia de eventos isquémicos en esta población fue incluso numéricamente más baja que en el placebo (3,9 frente a 4,7).<sup>(35)</sup>

Por otro lado, el estudio de cohorte de 36 meses en 12.046 pacientes tratados con SrR no mostró ningún aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, mientras que el 30 % de los participantes tenían hipertensión y el 16 % dislipidemia.<sup>(36)</sup> Se realizaron tres grandes estudios observacionales (1 en el Reino Unido, 2 en Dinamarca) utilizando un análisis de registros electrónicos de las compañías de seguros de salud. Ninguno de ellos, sin embargo, encontró una mayor incidencia de enfermedad coronaria en pacientes tratados con SrR.<sup>(37)</sup>

Esta discusión y los hallazgos parcialmente contradictorios llevaron, desde el punto de seguridad, a la introducción de nuevas contraindicaciones para el uso de SrR, que incluían cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular e hipertensión no tratada.

## Conclusiones

Según la versión actual del Resumen de las Características del Producto, el ranelato de estroncio sigue siendo una opción farmacológica eficaz y viable en la prevención de las fracturas vertebrales y del cuello femoral en mujeres posmenopáusicas y hombres adultos con osteoporosis, en cuanto a indicaciones, contraindicaciones y una cuidadosa evaluación de sus efectos y riesgos. Representa una alternativa a los medicamentos antirresortivos en caso de contraindicación, intolerancia o fracaso.

También es una opción terapéutica después de un tratamiento a largo plazo con bifosfonatos, denosumab o teriparatida, cuando la terapia adicional con estos agentes no es posible o apropiada. Sus notables y perceptibles efectos sobre la densidad ósea, la resistencia ósea, la microarquitectura ósea y la reducción del riesgo de fracturas, junto con los resultados de nuevas investigaciones en osteoartritis, cicatrización de fracturas e implantes dentales, podrían llevar en el futuro a ampliar sus indicaciones tanto en la terapia de la osteoporosis, así como algunos otros diagnósticos.

## Referencias bibliográficas

1. González J, Riancho JA. Osteoporosis. Concepto. Epidemiología. Etiología. Manifestaciones clínicas y complicaciones. *Medicine*. 2006 [Acceso 14/08/2021];9(60):3873-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211344906743454?via%3Dihub>
2. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2012 [Acceso 14/08/2021];359(9319):1761-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673602086579>
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. *Bone*. 2002 [Acceso 14/08/2021];30(1):251-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328201006536>
4. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, *et al*. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 [Acceso 14/08/2021];24:23-57. Disponible en:

[https://archive-](https://archive-ouverte.unige.ch/files/downloads/0/0/0/3/3/6/5/3/unige_33653_attachment01.pdf)

[ouverte.unige.ch/files/downloads/0/0/0/3/3/6/5/3/unige\\_33653\\_attachment01.pdf](https://archive-ouverte.unige.ch/files/downloads/0/0/0/3/3/6/5/3/unige_33653_attachment01.pdf)

5. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi M. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2011 [Acceso 14/08/2021];22:1659-67. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-010-1369-0>

6. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaSR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol.* 2007 [Acceso 14/08/2021];74(3):438-47. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295207002602>

7. Hurtel-Lemaire AS, Mentaverri R, Caudrillier A, Cournarie F, Wattel A, Kamel S, *et al.* The calcium-sensing receptor is involved in strontium ranelate-induced osteoclast apoptosis. New insights into the associated signaling pathways. *J Biol Chem.* 2009 [Acceso 14/08/2021];284(1):575-84. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)68347-8/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)68347-8/fulltext)

8. 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 [Acceso 14/08/2021];20:653-64. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-008-0728-6>

9. Fromigué O, Hay E, Barbara A, Marie PJ. Essential role of nuclear factor of activated T cells (NFAT)-mediated Wnt signaling in osteoblast differentiation induced by strontium ranelate. *J Biol Chem.* 2010 [Acceso 14/08/2021];285(33):25251-8. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)59909-2/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)59909-2/fulltext)

10. Geoffroy V, Chappard D, Marty C, Libouban H, Ostertag A, Lalande A, *et al.* Strontium ranelate decreases the incidence of new caudal vertebral fractures in a growing mouse model with spontaneous fractures by improving bone microarchitecture. *Osteoporos.* 2011 [Acceso 14/08/2021];22:289-97. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-010-1193-6>

11. Bain SD, Jerome C, Shen V, Dupin-Roger I, Ammann P. Strontium ranelate improves bone strength in ovariectomized rat by positively influencing bone resistance determinants. *Osteoporos Int.* 2009 [Acceso 14/08/2021];20:1417-28. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-008-0815-8>

12. Fuchs RK, Allen MR, Condon KW, Reinwald S, Miller LM, McClenathan D, *et al.* Strontium ranelate does not stimulate bone formation in ovariectomized rats. *Osteoporos*

- Int. 2008 [Acceso 14/08/2021];19:1331-41. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-008-0602-6>
13. 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 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 [Acceso 14/08/2021];90(5):2816-22. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/90/5/2816/2836859?login=true>
14. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, *et al.* Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 [Acceso 14/08/2021];98(2):592-601. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/98/2/592/2833105>
15. Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone.* 2009 [Acceso 14/08/2021];45(6):1059-64. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S875632820901816X>
16. Bruyère O, Roux C, Badurski J, Isaia G, de Vernejoul MC. Relationship between change in femoral neck bone mineral density and hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate. *Curr Med Res Opin.* 2007 [Acceso 14/08/2021];23:3041-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17967221/>
17. 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 [Acceso 14/08/2021];350:459-68. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa022436>
18. Bruyère O, Collette J, Reginster JY. Strontium ranelate uncouples bone resorption from bone formation in osteoporotic patients with or without clinical risk factors. *Arthritis Rheum.* 2013;65:S521.
19. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, Atwa S, Conigrave AD, Mason RS. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol.* 2009 [Acceso 14/08/2021];157(7):1291-300. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x>
20. 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 [Acceso

- 14/08/2021];23(2):215-22. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1359/jbmr.071012>
21. Rizzoli R, Chapurlat RD, Laroche JM, Krieg MA, Thomas T, Frieling I, *et al.* Effects of strontium ranelate and alendronate on bone microstructure in women with osteoporosis. Results of a 2-year study. *Osteoporos Int.* 2012 [Acceso 14/08/2021];23:305-5. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-011-1758-z>
22. Chavassieux P, Meunier PJ, Roux JP, Portero-Muzy N, Pierre M, Chapurlat R. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women: randomized comparison to alendronate. *J Bone Miner Res.* 2014 [Acceso 14/08/2021];29(3):618-28. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.2074>
23. Ammann P, Rizzoli R. Strontium ranelate treatment improves bone material level properties in human transiliac bone biopsy specimens. *Bone Abstract.* 2013 [Acceso 14/08/2021];1:S43. Disponible en: <http://www.bone-abstracts.org/ba/0001/ba0001PP53.htm>
24. 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.* 2008 [Acceso 14/08/2021];58(6):1687-95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.23461>
25. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, *et al.* Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 [Acceso 14/08/2021];23:1115-22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-011-1847-z>
26. 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 [Acceso 14/08/2021];20:1663-73. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-008-0825-6>
27. 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 [Acceso 14/08/2021];21(4):536-42. Disponible en: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1359/jbmr.060101>



28. Seeman E, Boonen S, Borgström F, Vellas B, Aquino JP, Semler J, *et al.* Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone*. 2010 [Acceso 14/08/2021];46(4):1038-42. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S8756328209020985>
29. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 [Acceso 14/08/2021];56(3):M146-56. Disponible en: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-abstract/56/3/M146/545770>
30. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-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 [Acceso 14/08/2021];19:503-10. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-007-0464-3>
31. Brun LR, Galich AM, Vega E, Salerni H, Maffei L, Premrou, *et al.* Strontium ranelate effect on bone mineral density is modified by previous bisphosphonate treatment. *Springer-Plus*. 2014 [Acceso 14/08/2021];3(676). Disponible en: <https://springerplus.springeropen.com/articles/10.1186/2193-1801-3-676>
32. Busse B, Jobke B, Hahn M, Priemel M, Niecke M, Seitz S, *et al.* Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater*. 2010 [Acceso 14/08/2021];6(12):4513-21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1742706110003399>
33. Jobke B, Burghardt AJ, Muche B, Hahn M, Semler J, Amling M, *et al.* Trabecular reorganization in consecutive iliac crest biopsies when switching from bisphosphonate to strontium ranelate treatment. *PLoS One*. 2011 [Acceso 14/08/2021];6(8):e23638. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023638>
34. European Medicines Agency. Good pharmacovigilance practices. 2020 [Acceso 27/08/2021]. Disponible: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
35. European Medicines Agency. Assessment report – periodic safety update report (EPAR - Protelos-H-C-560-PSU31). 2013. [Acceso 27/08/2021]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/protelos-h-c-560-psu-0031-epar-assessment-report-periodic-safety-update-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/protelos-h-c-560-psu-0031-epar-assessment-report-periodic-safety-update-report_en.pdf)



36. Audran M, Jakob FJ, Palacios S, Brandi ML, Bröll H, Hamdy NA, *et al.* A large prospective European cohort study of patients treated with strontium ranelate and followed up over 3 years. *Rheumatol Int.* 2013 [Acceso 14/08/2021];33:2231-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00296-012-2594-y>
37. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of strontium ranelate and risk of acute coronary syndrome: cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014 [Acceso 14/08/2021];73(6):1037-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24651624/>

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### **Contribución de los autores**

Conceptualización: Ángela Lissette Guevara Acurio, Wendy Yadira Ramos Veintimilla, Daniel Asdrual Guevara Leguisano, Pablo Ernesto Pino Falconí.

Investigación: Ángela Lissette Guevara Acurio, Wendy Yadira Ramos Veintimilla.

Redacción - borrador original: Ángela Lissette Guevara Acurio, Wendy Yadira Ramos Veintimilla, Daniel Asdrual Guevara Leguisano, Pablo Ernesto Pino Falconí.

Redacción - revisión y edición: Ángela Lissette Guevara Acurio, Wendy Yadira Ramos Veintimilla, Daniel Asdrual Guevara Leguisano, Pablo Ernesto Pino Falconí.