



Ranelato de estroncio. Noticias del ESCEO, abril de 2013, Roma

Dra. Paula Rey

Desde 2004, el ranelato de estroncio ha sido aprobado en Europa para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Esto implica, ya en la etapa final de la investigación de drogas para ser aprobadas para tratamiento de la osteoporosis, la realización de estudios controlados de seguimiento clínico de al menos tres años para comprobar su eficacia en la reducción del riesgo relativo de fracturas relacionadas con la fragilidad ósea. De estos estudios surgieron los valores significativos de reducción de dicho riesgo tanto para columna lumbar (estudio SOTI -45%) como para cadera (TROPOS -36%). Es importante resaltar el seguimiento sostenido de un subgrupo de mujeres (n= 600) que sin suspender el tratamiento hasta 2012 permitió, por un lado, confirmar que la reducción del riesgo relativo de fracturas sigue vigente en igual proporción en los primeros años del estudio como en los últimos cinco y, por el otro, que el estroncio no se acumula en exceso en el tejido óseo, sino que se intercambia permanentemente evitando deformidad del cristal de hidroxapatita que le otorga rigidez al tejido colágeno, es decir, que no deteriora su arquitectura.

Durante la reunión del ESCEO (*European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis*), en abril de este año,

se advirtió sobre la tendencia que se halló en los estudios clínicos realizados con ranelato de estroncio en los que el infarto de miocardio se presentaba con mayor frecuencia. Tanto en el estudio conducido en hombres con osteoporosis (MALEO) como en pacientes con artrosis (SEKOIA), se observaron mayores eventos en los grupos con ranelato de estroncio que bajo placebo, sin aumento de la mortalidad. Se decidió entonces revisar los informes de eventos adversos de los estudios clínicos que en 2004 permitieron aprobar la medicación; el riesgo de sufrir infarto de miocardio resultó de 1,6 en el grupo tratado con relación al placebo (SOTI + TROPOS n= 8000 mujeres posmenopáusicas), en este caso tampoco se registró aumento de la mortalidad.

Al analizar nuevamente los datos sin la población con factores de riesgo coronario, es decir, sin tener en cuenta aquellas mujeres que tenían antecedentes de infartos de miocardio previos, o coronariopatía bajo tratamiento o hipertensión arterial descontrolada, no se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de infarto de miocardio entre ambos grupos, estroncio vs. placebo. La Comisión de Evaluación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), si bien confirma que el beneficio ejercido por el ranelato de estroncio en osteoporosis es mayor, ha recomendado restricciones en su uso, basándose en el resultado de una revisión de rutina sobre beneficio-riesgo de los medicamentos. Este informe de actualización

periódica sobre seguridad o IPS se realiza con la información que brindan los laboratorios sobre las medicaciones en estudio para un control de seguridad más rápido y eficaz.

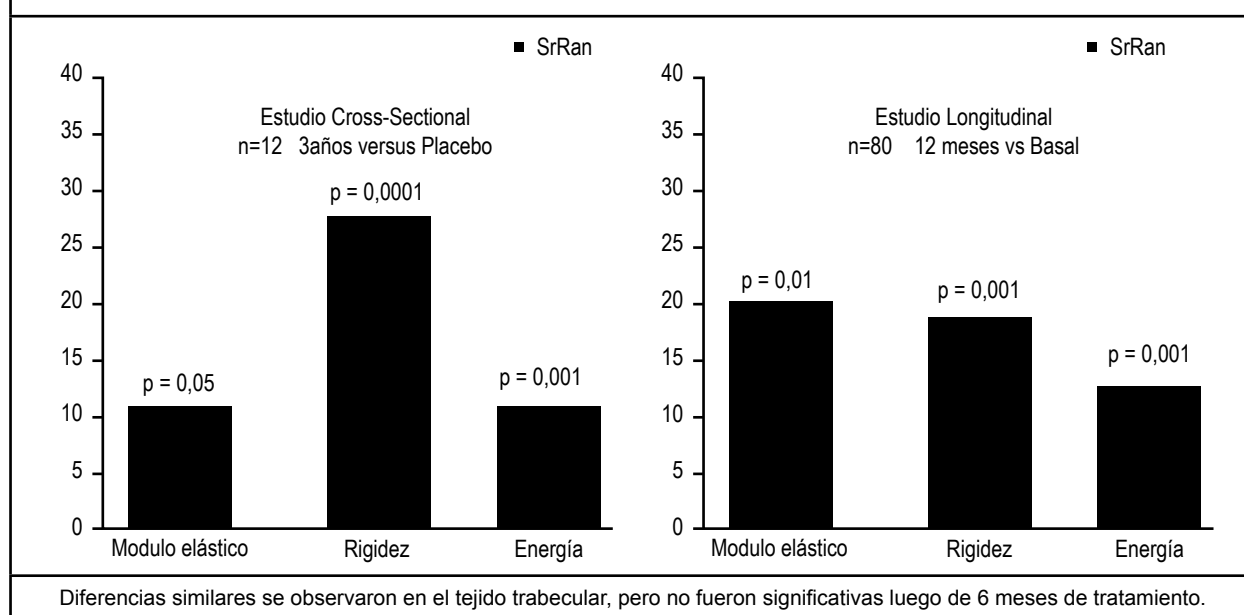
Por lo tanto, se recomienda evitar la indicación de ranelato de estroncio en las pacientes con:

- Hipertensión arterial descontrolada actual.
- Insuficiencia coronaria, es decir, enfermedad isquémica cardíaca como antecedente previo o actual, como angina de pecho o infartos de miocardio.
- Accidentes vasculares cerebrales sintomáticos anteriores o activos (ACV).
- Enfermedad obstructiva arterial periférica significativa de grandes vasos, aorta, carótidas, arteriopatía de miembros inferiores.

Las conferencias y las comunicaciones orales presentadas en esta oportunidad siguen aportando datos de acción positiva en la geometría del hueso con mejoría de la resistencia ósea y reducción concomitante del

riesgo de fractura por fragilidad. Ammann y Rizzoli, investigadores de Ginebra, Suiza, presentaron los resultados de 92 biopsias de cresta ilíaca de mujeres posmenopáusicas (Figura 1). Variables como la rigidez y la energía necesaria para producir cambios en el tejido óseo fueron significativamente mejores en el grupo tratado con estroncio 2 g/día durante 3 años y a 6 ó 12 meses de tratamiento con relación al placebo. Una presentación oral con póster realizada por Brandi y colaboradores mostraba en su estudio multicéntrico de Italia, Rusia, República Checa, Hungría y Francia, que 217 pacientes con fractura de radio distal, fractura de Colles), con igual tratamiento conservador de la fractura pero que recibían la mitad ranelato de estroncio y la otra mitad placebo, seguidos 24 semanas con controles clínicos y radiológicos, no presentaron retraso en la curación de la fractura desde el punto de vista radiológico, ni hubo diferencia en el número total de días de curación de la fractura (Figura 2).

Figura 1. Ranelato de estroncio: mejora las propiedades del material del tejido óseo en biopsias de cresta ilíaca humanas*



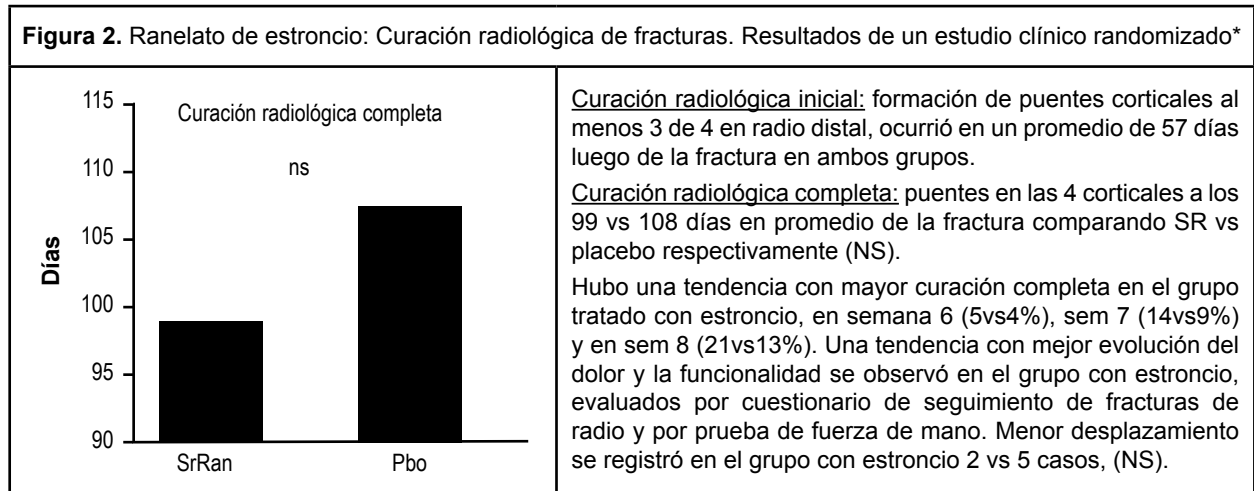
*P. Ammann, R. Rizzoli. Division of Bone Diseases, Department of Internal Medicine Specialities, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, CH-1211 Geneva 14, Switzerland



Entre las 4 a 8 semanas de seguimiento, los pacientes que tomaron ranelato de estroncio evidenciaron tendencias no significativas de mayor progreso en la formación del puente como equivalente de curación radiológica de la fractura y mejor rendimiento en los cuestionarios de dolor, así como en las pruebas de fuerza de la mano (*hand grip strength test*). Otro póster señala la presencia de receptor sensor del calcio tanto en la membrana celular externa como en el interior de los osteocitos estudiados en cultivos celulares. La presencia del receptor es mayor ante la exposición a

ranelato de estroncio en el medio de cultivo (Figura 3); sabemos que el estroncio induce a mayor número de población osteoblástica y al aumento de producción de colágeno tipo I, que es el colágeno óseo.

Con respecto a la acción del ranelato de estroncio sobre la artrosis o enfermedad degenerativa del cartílago, en el estudio SEKOIA, con 3 años de seguimiento de progresión radiológica de enfermedad degenerativa del cartílago de la rodilla, en relación con el placebo, randomizado, doble ciego, el grupo de Reginster informó mejor respuesta

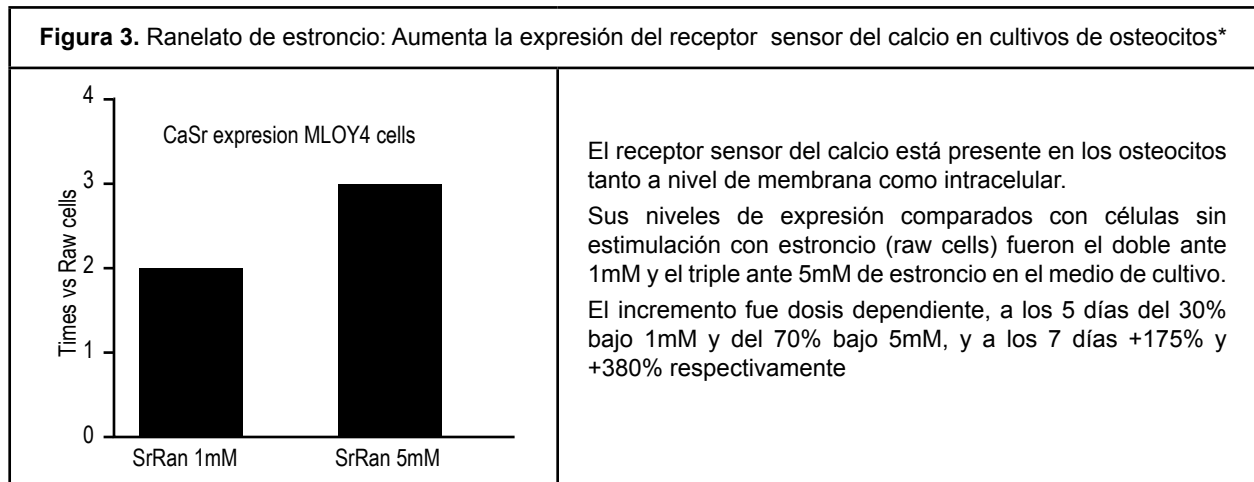


* M.L. Brandi¹, A. Kochish², V. Vyskocil³, L. Bucsi⁴, J.D. Laredo⁵.

¹Institute of Bone Metabolism, University of Florence, Florence, Italy. ²Department of Traumatology and Orthopedics, St Petersburg, Russia.

³Department of Orthopaedic Surgery, Trauma centre, Osteocentre Charles University Hospital, Plzen, Czech Republic.

⁴Dept. of Orthopedics, Szent Gyorgy Hospital, Szekesfehervar, Hungary. ⁵Department of Radiology, Hôpital Lariboisière, Paris, France.



* P.C. Aveline, H. Toumi, E. Lespessailles, C. Boudot, R. Mentaverri, G.Y. Rochefort, C.L. Benhaumou

sintomática en el grupo tratado con ranelato de estroncio (cuestionario de evaluación de deterioro articular WOMAC y evaluación de la progresión del deterioro articular OMERACT-OARSI grupo de respondedores) (Figura 4). Usando resonancia magnética nuclear cuantitativa, Martel-Pelletier y colaboradores demostraron reducción de

pérdida de volumen de cartílago en el platillo tibial y menor progresión de lesión de la médula ósea en el compartimiento medio tibial al tercer año de tratamiento. Cooper señala que el ancho del espacio articular (JSW) es mayor en los grupos tratados con ranelato de estroncio 1 o 2 g/día en comparación con el placebo durante 3 años (Figura 5).

Figura 4. Ranelato de estroncio: Mejora los síntomas de la osteoartritis de rodilla en comparación con placebo. Estudio SEKOIA*

	Placebo (N = 472) N (%)	SrRan 2 g (N = 454) n (%)	p-value
WOMAC			
Responders 20%	219 (47.2)	253 (57.5)	0.002
Responders 50%	169 (36.4)	185 (42.1)	0.083
WOMAC Pain subscore			
Patients above MPC1 threshold (-9.7 mm)	185 (39.9)	231 (52.4)	<0.001
WOMAC Stiffness subscore			
Patients above MPC1 threshold (-10.0 mm)	181 (38.7)	212 (47.2)	0.009
WOMAC Physical function subscore			
Patients above MPC1 threshold (-9.3 mm)	172 (36.9)	202 (45.5)	0.009
Patients above MCII threshold (-9.1 mm)	174 (37.33)	202 (45.5)	0.013
OMERACT-OARSI-like responders	165 (35.0)	201 (44.3)	0.004

With SrRan 2g Group, MPC1 responders were more numerous from M12 for physical function ($p=0.027$, respectively) and for pain from M6.

Resultados: 1371 pacientes, edad 63+-7 años, IMC 30+-5 kg/cm², WOMAC 132+-62mm, 69% mujeres y 66% con lesión grado II. Luego de 3 años el grupo tratado con estroncio tuvo más respondedores que el placebo.

*O. Bruyere¹, P. Richette², P. N. Bellamy³, J.P. Brown, ⁴ R. Chapurlat⁵, X. Chevalier⁶, E. Czerwinski⁷, J.P. Devogelaer⁸, L. March⁹, K. Pavelka¹⁰, L. Punzi¹¹, C. Cooper¹², J.Y. Reginster¹³

Figura 5. Ranelato de estroncio: Evita la progresión radiológica en pacientes con osteoartritis primaria de rodilla*			
	Strontium Ranelate 1 g (N = 445)	Strontium Ranelate 2 g (N = 454)	Placebo (N = 472)
Responders: JSN \geq - 0.1 mm			
Patients who responded, n (%)	130 (29,21)	136 (29,96)	101 (21,40)
p-value	0,006	0,003	
RRR	36,0	40,0	
NNT	13	12	
Responders: JSN \geq -0.2 mm			
Patients who responded, n (%)	161 (36,18)	173 (38,11)	133 (28,18)
p-value	0,009	0,001	
RRR	28,4	35,2	
NNT	13	10	
Responders: JSN \geq -0.3 mm			
Patients who responded, n (%)	180 (40,5)	200 (44,05)	155 (32,80)
p-value	0,017	< 0,001	
RRR	23,5	34,3	
NNT	13	9	

Resultados:

1371 pacientes, edad 63+-7años, IMC 30+-5, JSW espacio articular 3.5+-0.8mm, 61% lesión grado II, 69% mujeres.

Menor progresión radiológica en los pacientes tratados con 1 y 2gr/día de ranelato de estroncio. +40.5% ($p=0.006$) y +44.1% ($p=0.003$) vs 32.8% del grupo placebo (con umbral de 0.3mm). Corresponde a un incremento en los respondedores del 24% bajo 1g/d y del 34% bajo 2g/d en relación a placebo, con un número necesario a tratar (NNT) de 13 y 9 respectivamente

*C. Cooper, F. Berenbaum, P. Nash, O. Zamani, M. Cohen-Solal, G. Bianchi, J. Branco, F. Navarro, J.Y. Reginster

RANELATO DE ESTRONCIO, MECANISMO DE ACCIÓN, INDICACIONES

El estroncio es un mineral que se encuentra en la tierra y, en cantidades muy pequeñas, en forma natural en nuestro cuerpo.

Al ser un catión divalente como el calcio, es captado por el tejido óseo y se incorpora a la superficie del cristal de hidroxiapatita, reemplazando 1 átomo de calcio por cada 10, lo que le brinda mayor resistencia al tejido.

Al mismo tiempo, al difundir por los capilares haversianos hacia el hueso, cumple dos funciones sobre el osteoblasto:

1. Estimulando su replicación con aumento no sólo de formación de colágeno óseo, sino de la población osteoblástica.
2. Aumentando la producción de osteoprotegerina impidiendo su unión con el osteoclasto para iniciar la resorción.

Por este mecanismo dual, osteoformador y antirresortivo, el ranelato de estroncio permite mejorar la arquitectura del hueso, aumentando el grosor cortical así como el número de trabéculas, con menor espacio entre éstas. Esto conlleva un mejor rendimiento del tejido en su capacidad para disipar la energía de un traumatismo con menor riesgo de fractura.

Las indicaciones actuales del ranelato de estroncio se han ampliado y ya no sólo es reservado para las osteoporosis severas con fracturas vertebrales, sino que es una opción de primera línea ante osteopenias progresivas con bajo recambio óseo, o ante osteoporosis con bajo recambio o sin él.

Ante pacientes que han cumplido un ciclo con bisfosfonatos, marcado por el estancamiento de la densidad mineral, con recambio óseo disminuido, podrá tenerse en cuenta al ranelato de estroncio como opción terapéuti-

ca, al igual que de primera elección en aquellos con bajo recambio óseo o sin él que tengan contraindicación para los bisfosfonatos vía oral y no quieran o no puedan recibirlos por vía intravenosa. Con los conocimientos actuales, la decisión terapéutica debería pasar por las características que cada paciente presente en relación con el metabolismo fosfocálcico. Es decir, es aconsejable para optimizar la respuesta al tratamiento tener en cuenta si la osteoporosis coexiste con bajo o con alto recambio óseo.

La experiencia actual lleva más de diez años de seguimiento de mujeres bajo ranelato de estroncio y confirma cada año beneficios en la reducción de riesgos de fracturas vertebrales y no vertebrales. La tolerancia es buena y sólo es posible presentar en bajo porcentaje de casos diarrea y, en menor medida, náuseas. Hay reportes de cefaleas y alergia cutánea en baja proporción. El estroncio ha sido significativamente relacionado con disminución del dolor de espalda, menor reducción de talla y mejor calidad de vida. Las evidencias del seguimiento obligan a contraindicarlo en los pacientes con enfermedad arterial activa cerebral, cardíaca y periférica.

Si bien es menor a uno (igual que el placebo) el riesgo de enfermedad venosa tromboembólica, tampoco sería prudente indicarlo en los pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa profunda o que han sufrido tromboembolismo pulmonar, de la rodilla hacia arriba o trombosis de la vena central de la retina.

Es importante destacar que los estudios comparativos del ranelato de estroncio *versus* parathormona y alendronato han obtenido resultados alentadores y significativos en cuanto a modificaciones de parámetros histomorfométricos a favor del ranelato de estroncio. Nuevos estudios asocian al estroncio con un enlentecimiento del proceso de osteoartritis, con mejoría en la curación de fracturas, como



así también con beneficios en la osteoporosis masculina. El desafío es evitar que un paciente deteriore su densidad mineral ósea a tal punto que se torne frágil ante traumatismos leves, pero también para aquél que ya ha sufrido una o varias fracturas ofrecer la posibilidad de no volver a fracturarse. Cuándo comenzar una prevención obligada y con qué droga son sin duda los interrogantes más importantes de los próximos años, como así también la elección de drogas que beneficien a largo plazo la estructura del tejido óseo.

Los 11 años que lleva de seguimiento el ranelato de estroncio permiten realizar las siguientes consideraciones:

- La incidencia acumulativa de fracturas es la misma en los primeros cinco años y en los cinco siguientes, mantiene su efectividad en la reducción del riesgo relativo de fracturas vertebrales y periféricas.
- La medicación es bien tolerada y no tiene efectos adversos que obliguen a abandonar el tratamiento.
- A diferencia de lo ocurrido con el flúor, el estroncio no deforma El cristal de hidroxapatita y con el tiempo, no fragiliza el tejido. Se han publicado los estudios histomorfométricos que convalidan la eficacia en el plano de la calidad del tejido generado.
- La utilidad en su uso para evitar la progresión de la artrosis y la osteoporosis masculina son desafíos para considerar próximamente por los estudios que los avalan.
- La enfermedad arterial activa (infartos de miocardio previos, coronariopatía en tratamiento, accidentes vasculares cerebrales, arteriopatía periférica significativa) es una patología que impide su indicación (es probable que esto se relacione con la aterosclerosis con placas inestables y los cambios en la coagulación, donde el calcio cumple funciones específicas).