

Resúmenes SIIC

● EL RANELATO DE ESTRONCIO TIENE EFECTOS POSITIVOS SOBRE EL METABOLISMO DEL HUESO

Ginebra, Suiza

El ranelato de estroncio tiene doble acción sobre el metabolismo del hueso, con balance favorable para la formación de tejido óseo.

Bone 38(Supl. 1):15-18, Feb 2006

Autores:
Ammann P

Título original:
Strontium Ranelate: A Physiological Approach for an Improved Bone Quality
Título en castellano:
Ranelato de Estroncio: Un Abordaje Fisiológico para una Mejor Calidad Osea

Aunque varios inhibidores de la resorción ósea reducen el riesgo de fracturas osteoporóticas, aún son necesarios agentes que promuevan un aumento de la formación de hueso; el ranelato de estroncio podría ser útil en este sentido. Estudios recientes mostraron que este fármaco se asocia con reducción de las fracturas vertebrales y de cadera.

Acción del ranelato de estroncio sobre el recambio óseo

Los resultados experimentales sugieren que el ranelato de estroncio incrementa la replicación y la actividad de las células osteoblásticas y que disminuye la diferenciación y la actividad de los osteoclastos. En diversos modelos animales –osteoporosis en ratas inmovilizadas o sometidas a ovariectomía– los resultados indican que el ranelato de estroncio reduce la resorción de hueso y aumenta la concentración de marcadores de formación ósea. Los resultados sugieren que el ranelato de estroncio ejerce un efecto estimulante sobre el balance del hueso y aumenta la masa ósea sin afectar la mineralización ósea. Los hallazgos en modelos animales coinciden con las observaciones en mujeres posmenopáusicas; el tratamiento con el fármaco promueve en seres humanos los mismos cambios en los marcadores de recambio óseo: aumento de la concentración de fosfatasa alcalina (marcador de formación de hueso) y descenso de los entrecruzamientos del telopéptido C (marcador de resorción ósea); estas modificaciones se asocian con reducción del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Propiedades mecánicas del hueso

Cualquier tratamiento antiosteoporótico debe tener el objetivo de mejorar la fuerza del hueso y así disminuir el riesgo de fracturas. En los seres humanos, este efecto se determina a través del índice de fracturas, para lo cual es necesario evaluar un amplio número de enfermos. Sin embargo, señalan los autores, una fractura obedece no sólo al descenso de la masa ósea mineral o a la alteración de la microarquitectura; también participan otros factores no relacionados con el hueso

per se, como caídas, pérdida del equilibrio o debilidad muscular. Por lo tanto, los estudios realizados en modelos animales que analizan la fuerza ósea y sus determinantes tienen gran importancia, dado que sólo así puede establecerse el verdadero mecanismo de acción de un determinado agente antiosteoporótico. La fuerza del hueso depende de la geometría, del espesor y la porosidad cortical, de la morfología del hueso trabecular y de las propiedades intrínsecas del tejido óseo; todos estos factores deben ser evaluados para establecer el modo de acción de los diversos fármacos.

Efectos del ranelato de estroncio en ratas no ovariectomizadas

En ratas hembras intactas, la administración de ranelato de estroncio en dosis de 225, 450 y 900 mg/kg/día durante toda su vida, incluso en el período de crecimiento, permitió conocer la actividad de la droga sobre el hueso. Este tipo de modelo, añaden los autores, es excelente para analizar los posibles efectos deletéreos del tratamiento antiosteoporótico sobre las propiedades mecánicas del hueso. Las dosis utilizadas son mucho más altas que las que se indican en el hombre; sin embargo, la concentración plasmática en animales tratados con 625 mg/kg/día fue semejante a la que se obtiene en seres humanos que reciben 2 g por día. Esta diferencia es atribuible a la menor absorción intestinal de ranelato de estroncio en ratas.

El fármaco induce el aumento de las propiedades mecánicas del hueso en el cuerpo vertebral (rico en hueso trabecular); esta modificación se relaciona con la dosis. Asimismo, en el fémur (que contiene fundamentalmente hueso cortical) se incrementa la carga máxima, sin efecto significativo sobre la rigidez. En ejemplares machos se obtuvieron los mismos resultados, esencialmente atribuibles a la influencia positiva de la droga sobre la mayor parte de los determinantes de la fuerza ósea; entre ellos, masa ósea, geometría del hueso, microarquitectura ósea y calidad. La histomorfometría estática y la tomografía microcomputarizada en la tibia y vértebras han mostrado aumento del volumen del hueso trabecular, del número y espesor de las trabéculas y del espesor cortical, junto con el incremento neto de la masa ósea, como consecuencia del balance positivo del recambio óseo, con mayor formación de hueso. El ranelato de estroncio también mejora la geometría del hueso al incrementar el diámetro externo y el espesor cortical de los huesos largos mediante depósito de periostio y de endostio, respectivamente. Algunos de estos efectos positivos sobre la geometría y el número de trabéculas podrían atribuirse al tratamiento durante la fase de crecimiento, con adquisición óptima de arquitectura, tamaño y masa ósea pico. El aumento de las propiedades mecánicas del hueso se caracteriza por incremento de la carga máxima y mejoría importante en la energía plástica, que es la que se absorbe durante la deformación ósea irreversible y que está asociada con fisuras y microlesiones. Los hallazgos en general sugieren que el hueso nuevo formado a partir del tratamiento con ranelato de estroncio puede soportar un mayor grado de deformidad antes de fracturarse y tiene propiedades elásticas similares a las del hueso normal. Los resultados fueron confirmados por pruebas de nanoindentación, que demostraron un incremento sustancial de la calidad intrínseca del hueso trabecular y, menos notoriamente, del hueso cortical. Es posible que esta diferencia se explique por la distribución heterogénea del ranelato de estroncio, que tiene concentración más alta en el hueso trabecular que en el cortical. Según los hallazgos histomorfométricos, la exposición a ranelato de estroncio durante 2 años no se asoció con ninguna alteración en la mineralización del hueso.

Efectos en ratas ovariectomizadas

Ratas de 6 meses de vida ovariectomizadas recibieron varias dosis de ranelato de estroncio por día (125, 250 y 625 mg/kg) durante 1 año; de esta manera, se observó prevención de las alteraciones de la fuerza ósea, lo cual fue dependiente de la dosis. Al final, la fuerza y la energía del hueso fueron semejantes en animales no intervenidos y en los tratados con 625 mg/kg, lo que confirmó que el ranelato de estroncio protege del efecto de la ovariectomía. El ranelato de estroncio también se asoció con efectos positivos y significativos sobre los determinantes de fuerza ósea, dado que evitó las modificaciones de la microarquitectura. En la ratas operadas, no se observó acumulación de osteoide y la rigidez ósea se mantuvo. Los resultados confirmaron el efecto beneficioso del ranelato de estroncio en ratas adultas ovariectomizadas, un modelo que refleja lo que ocurre en mujeres posmenopáusicas.

Acción del ranelato de estroncio en mujeres posmenopáusicas

En el estudio Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) se efectuaron biopsias óseas a los 24, 36 y 48 meses de tratamiento. En ninguna de las muestras se observó osteomalacia ni defectos primarios de la mineralización. Las muestras de pacientes que recibieron ranelato de estroncio tampoco mostraron aumento de osteoide ni descenso del índice de yuxtaposición mineral en comparación con el grupo que recibió placebo. Los hallazgos confirman que el tratamiento de seres humanos con ranelato de estroncio (asociado con un nivel en plasma de 120 µmol/l) induce la formación de hueso normal, tal como se observó en estudios preclínicos. Además, el ranelato de estroncio incrementa la densidad mineral ósea en diferentes localizaciones esqueléticas. Los efectos favorables se acompañaron de reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

Conclusión

El ranelato de estroncio, un nuevo tratamiento para la osteoporosis posmenopáusica, ejerce un doble efecto sobre el metabolismo del hueso, con balance favorable a la formación de tejido óseo.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué efectos tiene el ranelato de estroncio sobre el hueso?

- A. Aumenta la replicación de los osteoblastos.**
- B. Aumenta la actividad de los osteoblastos.**
- C. Reduce la diferenciación de los osteoclastos.**
- D. Todas ellas.**

[Respuesta Correcta](#)

UTILIDAD DEL PROGRAMA GIOP PARA PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN USUARIOS CRÓNICOS DE GLUCOCORTICOIDES

Danville, EE.UU.

El programa de atención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (GIOP) para pacientes en tratamiento crónico con éstos resultó, al año, eficaz para prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis.

Osteoporosis International 17(9):1428-1434, Sep 2006

Autores:

Newman ED, Matzko CK, Oleginski TP

Institución/es participante/s en la investigación:

Geisinger Medical Center

Título original:

Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): A Novel, Comprehensive, and Highly Successful Care Program with Improved Outcomes a 1 Year

Título en castellano:

Programa de Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides (GIOP): un Nuevo Programa de Atención Integral y Exitoso con Mejoría de Resultados a 1 año

Introducción

Entre el 0.2% y 0.5% de la población general emplea glucocorticoides (GC), cuyo uso crónico se asocia con efectos colaterales como osteoporosis y fracturas. Las causas más frecuentes de osteoporosis son la menopausia y, en segundo orden, el empleo de GC. Aproximadamente la mitad de los usuarios crónicos de GC presenta fracturas osteoporóticas, por lo que en estos pacientes se recomienda el empleo de suplementos de calcio y vitamina D, realización de absorciometría dual de rayos X (DEXA) y tratamiento con bifosfonatos en sujetos con mayor riesgo. No obstante, sólo una minoría de usuarios de GC reciben intervenciones efectivas de prevención, diagnóstico y tratamiento. Por ello, los autores organizaron un programa de atención para la osteoporosis inducida por GC (GIOP [Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program]) en pacientes con riesgo elevado de fracturas por empleo crónico de GC.

Materiales y métodos

El GIOP se inició en 1998 con la evaluación de la magnitud de los trastornos óseos en usuarios crónicos de GC en Pensilvania, EE.UU. No obstante la educación y modificación de aspectos de la atención en pacientes que recibían GC, aún se observaba un significativo porcentaje de población en riesgo, señalan los expertos; por ello, la instauración formal del programa GIOP (2003) fue la única solución para mejorar el estado de salud ósea de los usuarios crónicos de GC.

Evaluación inicial. Los autores examinaron los registros médicos electrónicos para determinar si la prevención y tratamiento de la osteoporosis se habían evaluado en los usuarios de GC entre 1998 y 1999. El resultado fue que sólo el 15% de los usuarios de GC habían sido estudiados mediante DEXA y que sólo el 6% recibía bifosfonatos. Por ello, se elaboró una estrategia estandarizada de informe de DEXA. Sin embargo, sólo se produjo un 24% de mejoría en la prescripción de bifosfonatos en usuarios de GC de alto riesgo (T-score < -1) y un incremento del 4% en la indicación de DEXA. Por lo tanto, los autores decidieron realizar un programa formal para mejorar la atención de la osteoporosis en usuarios de GC.

Programa GIOP. Este programa fue diseñado e implementado por miembros del Departamento de Reumatología; sus objetivos incluyeron la identificación de pacientes en riesgo, la educación de los pacientes, la implementación de vías para mejorar el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis inducida por GC, el seguimiento de la osteoporosis inducida por GC y el empleo de tecnología para facilitar las acciones adecuadas. Se adaptaron para el GIOP las recomendaciones del American College of Rheumatology para el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por GC (actualización de 2001). Los puntos sobresalientes incluyeron el empleo de 1 500 mg/d de calcio y 800 UI/d de vitamina D, determinación de los niveles de 25-OH-vitamina D, DEXA y evaluación de las fracturas vertebrales. En pacientes con niveles de OH-vitamina D inferiores a 30 ng/ml, se indicaron 50 000 UI de vitamina D 2 veces por semana. Los niveles de 25-OH-vitamina D fueron controlados cada 3 meses, con ajuste de la dosis para alcanzar niveles > 30 ng/ml. En caso de T-score de columna o cadera < -1 o presencia de fractura vertebral no traumática (grupo de riesgo elevado), se recomendó tratamiento para la osteoporosis con bifosfonatos (alendronato o risedronato). En caso de intolerancia o contraindicación para el uso de bifosfonatos, podía emplearse teriparatida (hormona paratiroidea [PTH] humana recombinante).

El programa de educación para pacientes incluyó una presentación de diapositivas sobre GC y osteoporosis. El ingreso al programa fue por derivación del médico o por decisión personal. Los pacientes podían ingresar sólo para consulta –con indicaciones para su médico–, o para consulta y tratamiento, lo que incluyó educación, prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Las visitas de seguimiento fueron programadas para 6 meses y 1 año y comprendieron la evaluación y registro sobre lo enseñado, ejercicio, las dosis de GC, niveles de 25-OH-vitamina D, costos médicos

y adherencia al tratamiento.

Ingreso al GIOP para pacientes y médicos. Para los pacientes, se colocaron anuncios en las salas de espera de los consultorios médicos con un resumen claro de los problemas relacionados con las fracturas por GC y un número de teléfono para recibir más información. Por su parte, los médicos podían acceder al estudio mediante el ingreso de la sigla GIOP en los registros electrónicos o por vía telefónica. El último paso comprendió la búsqueda de los usuarios de GC y la obtención de autorización de sus médicos para inscribir a los pacientes.

Resultados

Evaluación inicial

El número de participantes del GIOP fue de 200; la edad promedio, de 62.7 años; y el 68.5% eran mujeres. Además, un pequeño porcentaje de pacientes presentaba factores adicionales de riesgo para osteoporosis; entre ellos, antecedentes de fracturas en los padres, antecedentes personales de fracturas (de cadera, columna y muñeca), tabaquismo o bajo peso. La media de duración del empleo de GC fue de 5.9 años. La mayoría de los pacientes eran usuarios crónicos de GC; el 8.5% tomaba GC desde < 3 meses y el 17.5% desde < 6 meses. La distribución de la dosis promedio (equivalente a prednisona) fue la siguiente: < 1%, dosis muy baja (< 2.5 mg/d); 50%, dosis baja (2.5 a 7.5 mg/d); 33.5%, dosis media (7.5 a 15 mg/d) y 16%, dosis alta (> 15 mg/d). El motivo del empleo crónico de GC fueron las enfermedades reumatológicas en el 74.5% de los casos. El nivel promedio de 25-OH-vitamina D fue de 21.4 ng/ml. La mitad de los pacientes presentaban déficit de vitamina D (< 20 ng/ml). El T-score promedio en el sitio donde éste era menor fue -1.6 ± 1.1 al inicio. El estudio por DEXA mostró que el 67.5% de los pacientes presentaba riesgo elevado. Se detectaron fracturas vertebrales en el 15% de los pacientes.

Evaluación durante el seguimiento

Al momento del análisis de los datos, 140 pacientes habían completado su evaluación después de 6 meses y 83 después de 1 año. Sólo 16 pacientes abandonaron el programa; 5 de ellos fallecieron. Después de 1 año, los puntajes de los estudios de los pacientes mejoraron de 64 ± 21 al inicio hasta 85 ± 15 al año ($p = 0.001$), y un mayor porcentaje de pacientes refirió ejercitarse más de 3 veces por semana (91%) en comparación con el inicio (55%) ($p = 0.001$). Los niveles de vitamina D aumentaron significativamente, de 19.5 ± 10.6 ng/ml a 29.4 ± 18 ng/ml ($p = 0.001$). Se observó una significativa reducción de la dosis de GC entre el inicio y los 6 meses y entre el inicio y el año. La dosis de GC se redujo en el 37% de los pacientes y se elevó en el 4% de ellos; después de 1 año, los GC se suspendieron por completo en el 11% de los pacientes. En el mismo período, el 91% de los pacientes con alto riesgo de fracturas recibía bifosfonatos o teriparatida. Las causas de ausencia de tratamiento al año incluyeron costos (5%), enfermedades intercurrentes (2%) y causas desconocidas (2%). La adherencia global al tratamiento recomendado fue del 96% luego de 1 año. El costo de la medicación para la osteoporosis fue de \$ 37 por paciente por mes y representó el 29% del costo mensual total por medicación.

Los pacientes con al menos 1 año de empleo de bifosfonatos o teriparatida antes del segundo estudio por DEXA presentaron aumento significativo de la densidad ósea a nivel de columna (1.66%) y cadera total (1.5%). En el estudio por DEXA de seguimiento, los pacientes con riesgo elevado de fracturas también presentaron aumento significativo de la densidad ósea de columna (1.49%) y cadera (1.44%). No se observaron cambios a nivel del cuello femoral. Después de 6 meses, el 6% de los pacientes sufrió una nueva fractura: 1% de columna, 1% de muñeca, 0% de cadera y 4% en otros sitios. Después de 1 año, sufrió una nueva fractura el 4% de los pacientes: 1% de columna, 0% de cadera y 3% en otros sitios. Los gastos del programa GIOP fueron de \$ 57 000, mientras que los ingresos generados por la atención de pacientes fueron de \$ 60 000 durante la duración del estudio.

Discusión

La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la inducida por GC. La mitad de los usuarios crónicos de GC sufrirán una fractura osteoporósica. Además, el empleo crónico de GC predomina en ancianos, que ya presentan un riesgo incrementado de fracturas. La dosis diaria de prednisolona asociada con incremento del riesgo de fracturas es de 2.5 a 7.5 mg, mientras que una dosis única de 2.5 mg de prednisona tiene efecto metabólico sobre los niveles séricos de

osteocalcina.

La medida más eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea asociada con GC es la reducción de la dosis de éstos. La mayoría de las revisiones respaldan el empleo de suplementos de calcio (1 200 a 1 500 mg/d) y vitamina D. El alendronato y risedronato son eficaces para reducir las fracturas vertebrales. El empleo de PTH se ha asociado con aumento significativo de la densidad ósea de columna lumbar y cadera en usuarios crónicos de GC. No obstante, sólo entre el 5% y 35% de los usuarios crónicos de GC en EE.UU., Canadá y Reino Unido reciben intervenciones preventivas o terapéuticas para reducir el riesgo de fracturas.

El GIOP es el primer programa de atención en alcanzar metas de prevención y tratamiento en usuarios crónicos de GC estadísticamente significativas y clínicamente relevantes. Se observó mejoría significativa en el conocimiento de los pacientes sobre el tema, en las modificaciones del estilo de vida, en el empleo de suplementos con calcio y vitamina D y en la densidad mineral ósea, junto con disminución de la dosis de prednisona. Al año, la adherencia al esquema terapéutico fue superior al 90%.

El programa GIOP de atención para pacientes en tratamiento crónico con GC mejoró significativamente la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis asociada con GC después de un año; por lo tanto, los sistemas de salud podrían considerar a este programa como un modelo exitoso para la atención de pacientes en tratamiento crónico con GC.

Autoevaluación de Lectura

Señale la opción correcta respecto de la osteoporosis y del empleo de glucocorticoides:

- A. La causa más frecuente de osteoporosis secundaria es la osteoporosis inducida por glucocorticoides.**
- B. El 50% de los usuarios crónicos de glucocorticoides sufrirán una fractura osteoporósica.**
- C. Los ancianos son el grupo de edad con mayor empleo de glucocorticoides.**
- D. Todas son correctas**

Respuesta Correcta

EFICACIA DEL RANELATO DE ESTRONCIO EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

Leuven, Bélgica

El análisis de los estudios SOTI y TROPOS señala que el ranelato de estroncio es eficaz para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en todas las categorías de pacientes con osteoporosis, incluidas las mayores de 80 años o con fracturas previas.

Current Opinion in Rheumatology 18(Supl. 1):21-27, Jun 2006

Autores:

Boonen S

Institución/es participante/s en la investigación:

Leuven University Center for Metabolic Bone Diseases, Katholieke Universiteit Leuven

Título original:

Addressing and Meeting the Needs of Osteoporotic Patients with Strontium Ranelate: A Review

Título en castellano:

Búsqueda y Detección de las Necesidades de Pacientes Osteoporósicas con el Ranelato de Estroncio: Una Revisión

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad del esqueleto silenciosa y progresiva que produce deterioro estructural y reducción de la masa ósea, lo que trae como consecuencia una mayor posibilidad de fracturas, especialmente a nivel vertebral, de la muñeca (fractura de Colles) y de cadera. Esta enfermedad aumenta su frecuencia en la posmenopausia; aproximadamente el 40% de las mujeres en esta etapa tiene probabilidades de sufrir alguna fractura relacionada con la osteoporosis. El objetivo principal del tratamiento es la disminución de las fracturas, en particular vertebrales y de cadera; pero el desafío radica en la identificación y tratamiento de la enfermedad antes de la primera fractura o en reducir su repetición. El manejo eficaz de la osteoporosis permite disminuir el gran número de complicaciones asociadas en términos de costos financieros, autonomía de la paciente e incluso mortalidad, dado que la expectativa de vida de una mujer que sufre una fractura de cadera se reduce entre un 10% a 20%. Por otra parte, si bien el ejercicio regular y la modificación del estilo de vida pueden mejorar la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas, tienen escaso impacto sobre las tasas de fractura de cadera.

En el presente trabajo los autores evalúan los beneficios clínicos del ranelato de estroncio, un nuevo agente para el tratamiento de la osteoporosis, y su adecuación a las necesidades de estas pacientes; presentan una revisión sobre la eficacia de este fármaco en la reducción de las fracturas en todos los estadios de la enfermedad; y, por último, analizan su eficacia respecto de la disminución del dolor de espalda, la pérdida de talla y la calidad de vida de las mujeres con osteoporosis.

Tratamiento de la osteoporosis con ranelato de estroncio

Este nuevo agente de administración por vía oral, constituido por 2 átomos de estroncio estables, con una porción orgánica, el ácido ranélico, puede disociar los procesos de formación y resorción ósea que intervienen en la remodelación de hueso. Los estudios realizados in vivo e in vitro indican que estimula la formación de hueso, con mayor síntesis de matriz ósea; y que, al mismo tiempo, disminuye la diferenciación y actividad de los osteoclastos, con lo cual se reduce la resorción. Este mecanismo dual se traduce en cambios mensurables en las concentraciones séricas de marcadores óseos, con aumento de la fosfatasa alcalina (marcador de formación) y descenso de enlaces del telopeptido C (marcadores de resorción).

Amplio espectro de eficacia contra las fracturas

La reducción del riesgo de fractura es importante en todas las etapas de la osteoporosis; por ello, un programa de fase III a gran escala evaluó la eficacia del ranelato de estroncio en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales en el estudio SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention), en tanto que en el estudio TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis) se investigó el efecto sobre las fracturas no vertebrales. Ambos trabajos tuvieron diseño similar, de tipo prospectivo, aleatorizado, a doble ciego, controlados con placebo, e incluyeron a mujeres con osteoporosis de 11 países europeos y de Australia. Los resultados comienzan a estar disponibles para su análisis en forma conjunta.

Los informes indican que el ranelato de estroncio se asoció con reducción temprana y sostenida del riesgo de fracturas vertebrales, con efecto favorable tras el primero de los 3 años del estudio. Este dato es importante a la luz de evidencias recientes, que indican que aproximadamente un 20% de las mujeres que ya presentaron una fractura vertebral sufrirá otra en el término de 1 año. Entre los principales factores determinantes del riesgo de fracturas vertebrales se encuentran la edad, la densidad mineral ósea (DMO), las fracturas prevalentes, la historia familiar de osteoporosis, el índice de masa corporal (IMC) y el hábito de fumar. No obstante, cuando se evaluaron los efectos de cada uno de ellos sobre la eficacia para prevenir las fracturas del ranelato de estroncio los resultados mostraron que sus efectos fueron independientes de la existencia de estos factores de riesgo al inicio del tratamiento.

La DMO basal no afectó la eficacia del ranelato de estroncio; esto sugiere que el fármaco podría ejercer efectos relevantes en caso de osteopenia. Se analizaron los datos de 409 mujeres de ambos estudios que tenían un T-score a nivel lumbar y de cuello femoral de -1 a -2.5 SD (desvío estándar) o fracturas prevalentes con T-score de -2.5 SD, con un promedio de edad de 73 ± 6

años (promedio de 25 ± 8 años desde la menopausia). Este subgrupo presentaba valores promedio de T-score a nivel lumbar de -1.20 ± 1.15 SD y de -2.06 ± 0.44 SD en cuello femoral. Los resultados indicaron que el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con una disminución del riesgo de fracturas vertebrales del 62% luego de 3 años, en comparación con el placebo. Estas cifras llegaron al 72% a los 3 años en mujeres sin antecedentes de fracturas que podían ser consideradas osteopénicas ($n = 176$; 43% de la muestra), datos que avalan el potencial del ranelato de estroncio para prevenir la primera fractura vertebral.

Las poblaciones de ambos estudios incluyeron 2 605 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis sin fracturas vertebrales prevalentes, con valores promedio de T-score en columna lumbar de -2.70 ± 1.53 SD; en este subgrupo se observó, en comparación con el placebo, que la administración de ranelato de estroncio disminuyó un 48% el riesgo relativo (RR) de sufrir una primera fractura vertebral. En otro subgrupo, integrado por 1 110 mujeres que presentaban al inicio del estudio una fractura prevalente, se registró una reducción del 45% en el riesgo de una segunda fractura. Sobre un total de 1 365 pacientes con antecedentes de 2 o más fracturas vertebrales, el riesgo de una nueva fractura se redujo en un 33%. Ante estos datos, puede asumirse que el ranelato de estroncio es eficaz para reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, independientemente del antecedente de una o más fracturas previas.

La información correspondiente a pacientes ancianas, mayores de 80 años, se analizó por separado. Estas pacientes tratadas con ranelato de estroncio totalizaron 1 448 mujeres de un subgrupo particularmente frágil, que presenta el mayor riesgo absoluto de fracturas. Los trabajos previos sobre tratamientos antirresortivos no pudieron demostrar beneficios en este grupo de edad. La edad promedio fue de 83.5 ± 3.0 años, con valores promedio de T-score de -2.7 ± 1.7 SD en columna lumbar y de -3.3 ± 0.7 SD en cuello femoral. Al inicio del estudio, el 49% presentaba antecedentes de al menos 1 fractura vertebral, mientras que el 36% había sufrido 1 o más fracturas no vertebrales relacionadas con la osteoporosis. Al cabo de 3 años, el tratamiento con ranelato de estroncio se asoció con reducciones del 32% en el riesgo de fracturas vertebrales y del 31% en el riesgo de fracturas no vertebrales, por lo que se puede sostener que el ranelato de estroncio es efectivo en estas pacientes mayores de 80 años.

Los resultados del estudio TROPOS en mujeres osteoporóticas con alto riesgo de fractura de cadera (edad >74 años, con valor de T-score en cuello de fémur de -2.4 SD o menos) indicaron que el ranelato de estroncio redujo este riesgo en un 36%. La edad de 74 años es considerada crítica; en el estudio TROPOS se la establece como el punto a partir del cual el riesgo de fractura de cadera aumenta en forma exponencial.

Mejoría en la pérdida de estatura

La reducción de la talla tiene una relación importante y estadísticamente significativa con el número de deformidades vertebrales, más frecuentes en mujeres posmenopáusicas. Hay 3 tipos de deformaciones vertebrales; pueden ser por estallido, por acunamiento o de tipo bicóncavo. En todos los casos se asocian con cifosis y pérdida de estatura por compresión vertebral, especialmente cuando se trata de estallidos. Los resultados del SOTI al evaluarse la eficacia del ranelato de estroncio sobre la pérdida de talla mostraron que ésta se produjo en menos pacientes del grupo de tratamiento en comparación con el placebo; después de 3 años se observó que el 30.1% había perdido al menos 1 cm de talla en el grupo de ranelato de estroncio, mientras que esto ocurrió en el 37.5% de los casos en el grupo de placebo ($p = 0.003$). Esta diferencia del 20% a favor del tratamiento con ranelato de estroncio constituye evidencia clínica que avala sus efectos en la reducción del riesgo de fracturas y deformidades vertebrales.

Reducción del dolor de espalda

Todos los tipos de fractura vertebral pueden provocar dolor de espalda; su aparición es muy variable, dado que algunas pacientes presentan cuadros de dolor intolerable e incapacitante por semanas o meses, mientras que aproximadamente el 50% de las mujeres con fracturas identificables por radiología se mantienen asintomáticas. Se considera que el dolor de espalda es provocado por la aparición reiterada de nuevas fracturas vertebrales que reagudizan el cuadro; en consecuencia, es importante contar con un tratamiento que disminuya el riesgo de fracturas recurrentes. La eficacia del ranelato de estroncio para reducir el riesgo de fracturas conlleva la disminución de la aparición de dolor de espalda, con un incremento del 29% ($p = 0.006$) en el

número de pacientes libres de dolor después de 3 años de tratamiento. Este efecto resulta significativo en el primer año de tratamiento con ranelato de estroncio (29% más de mujeres sin dolor; $p = 0.03$).

Mejor calidad de vida

Las deformaciones de columna, especialmente si se asocian con dolor, pueden conducir a dificultades funcionales y provocar consecuencias psicológicas, como depresión y pérdida de la autoestima. Dentro del estudio SOTI se evaluaron los efectos del ranelato de estroncio sobre la calidad de vida por un cuestionario específico denominado QUALIOST (Quality-of-Life Questionnaire in Osteoporosis), una herramienta válida y confiable para evaluar la calidad de vida muy utilizada en ensayos clínicos internacionales sobre osteoporosis. Cada 6 meses se evaluó por este cuestionario la calidad de vida de 1 240 pacientes; los puntajes mostraron correlación entre número de fracturas y peor calidad de vida (puntajes emocionales y globales: $p = 0.0001$; puntajes físicos: $p = 0.0002$). Luego de 3 años de tratamiento con ranelato de estroncio, se observaron efectos beneficiosos sobre la calidad de vida en comparación con el placebo ($p = 0.016$ para puntajes globales; $p = 0.019$ para puntajes emocionales; y $p = 0.032$ para puntajes físicos). Las mejoras en el aspecto emocional se relacionaron con menor frecuencia de sentimientos negativos y preocupaciones por la enfermedad (como el temor a las caídas, el complejo de ser una carga para otros, o el sentimiento de disminución ante cambios en la apariencia corporal); mientras que en el aspecto físico se asociaron con reducción del dolor y aumento de la movilidad. Los hallazgos mencionados proveen buena evidencia acerca de los efectos beneficiosos del ranelato de estroncio sobre la calidad de vida.

Tolerabilidad y seguridad

El tratamiento con ranelato de estroncio es seguro y bien tolerado, dado que no se observaron diferencias entre el grupo de tratamiento y el control en la incidencia de eventos adversos, efectos colaterales graves y abandonos por estas causas. La interrupción de la terapia se debió principalmente a náuseas (2.2% con el fármaco y 1.3% con placebo). La edad de las pacientes (menor o mayor de 80 años) fue independiente de la aparición de eventos adversos. Los problemas más frecuentes inherentes al tratamiento con ranelato de estroncio fueron gastrointestinales, como náuseas (6.6% con el fármaco y 4.3% con placebo) y diarrea (6.5% y 4.6%); pero esto sólo ocurrió durante los 3 primeros meses, dado que posteriormente se igualaron las cifras entre ambos grupos. El ranelato de estroncio se asoció con una leve incidencia de gastritis, comparable a la observada con placebo. A diferencia de los bisfosfonatos, que producen importantes síntomas gastrointestinales, el ranelato de estroncio se relacionó con síntomas leves y bien tolerados.

En ambos estudios algunos pacientes presentaron un aumento transitorio de la concentración sérica de creatinina (1.0% con el fármaco y 0.4% con placebo), que no se asoció con síntomas musculares y que en la mayoría de los casos se revirtió a valores normales sin modificación del tratamiento. También se observó un descenso transitorio de los valores séricos de calcio e incremento del fósforo en sangre, que fueron atribuidos a la activación de receptores al estroncio con sensibilidad al calcio; no obstante, no hubo consecuencias clínicas.

La incidencia anual de eventos tromboembólicos en toda la población estudiada fue similar entre ambos grupos, aunque el ranelato de estroncio carece de efectos sobre la hemostasia. Los autores refieren que el riesgo de complicaciones tromboembólicas observado es comparable a lo aportado por datos epidemiológicos ya referidos para pacientes de estas características.

La utilización de ranelato de estroncio en pacientes ancianas mayores de 80 años no produjo incrementos en los efectos adversos asociados con la edad; a su vez, los buenos perfiles de tolerabilidad permitieron una buena tasa de cumplimiento, del 83%, con el ranelato de estroncio, sin diferencias significativas con el placebo, cuya tasa fue del 85%. En general, el tratamiento antirresortivo logra tasas de cumplimiento del 25% después de 1 año con bisfosfonatos, terapia hormonal y raloxifeno; la consecuencia última es el no cumplimiento, que significa reducción de la DMO y aumento del riesgo de fracturas.

Conclusiones

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica es la reducción efectiva del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, con lo que se obtienen beneficios significativos para las

pacientes, los cuales incluyen una alta proporción de alivio del dolor de espalda y menor frecuencia de pérdida de estatura causada por la osteoporosis. El ranelato de estroncio cumple satisfactoriamente estos objetivos, dado que además de su eficacia para la prevención de fracturas, reflejada en el 41% de reducción del riesgo de fracturas vertebrales luego de 3 años de tratamiento (incluso con antecedentes de osteoporosis y fracturas previas), mostró buenos perfiles de tolerabilidad y seguridad. En cuanto al riesgo de fractura de cadera, el ranelato de estroncio lo redujo en un 36% a los 3 años, aun en mujeres mayores de 74 años con valores bajos de DMO. Estos efectos fueron comparables a los del risedronato, el otro agente para el tratamiento de la osteoporosis que mostró eficacia en la prevención de este tipo de fractura.

Los resultados disponibles indican que el ranelato de estroncio es eficaz para la reducción de las fracturas, independientemente de los antecedentes al respecto; también fue eficaz en pacientes osteopénicas más jóvenes, dado que previno la progresión del riesgo, y en mujeres ancianas y con osteoporosis grave. La buena respuesta al ranelato de estroncio observada en las pacientes ancianas permite avalar el tratamiento en estos casos, que habitualmente no se considera justificado; la presencia de factores generales de riesgo de fracturas no afectó la eficacia observada en el tratamiento con ranelato de estroncio.

La disminución del dolor de espalda y de la pérdida de estatura, señalan los autores, permite inferir que el ranelato de estroncio reduce eficazmente la aparición de nuevas deformidades vertebrales. De este modo, se obtienen mejoras en la calidad de vida de las pacientes, que están reflejadas en una gran cantidad de datos obtenidos en los estudios SOTI y TROPOS. La rápida aparición de efectos beneficiosos y el buen perfil de tolerabilidad permiten señalar que el ranelato de estroncio satisface adecuadamente las necesidades de las pacientes con osteoporosis. Los datos presentados en este trabajo avalan la prescripción segura del ranelato de estroncio para el tratamiento crónico de esta enfermedad.

Autoevaluación de Lectura

¿A través de qué mecanismo ejerce el ranelato de estroncio sus efectos sobre el dolor de espalda?

- A. Por aumento de la mineralización del tejido óseo**
- B. Acciones sobre las raíces nerviosas a nivel lumbosacro.**
- C. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales**
- D. Disminución de las caídas.**

[Respuesta Correcta](#)

● EL POLIMORFISMO GENÉTICO CUMPLE UN PAPEL EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ESTROGENOS

Omaha, EE.UU.

Nuevas evidencias permiten comprender mejor la relación entre los polimorfismos genéticos del receptor alfa para estrógenos y la densidad mineral ósea.

Maturitas 53(4): 371-379, Mar 2006

Autores:

Rapuri PB, Gallagher JC, Knezetic JA, Haynatzka V

Institución/es participante/s en la investigación:

Bone Metabolism Unit, School of Medicine, Creighton University

Título original:

Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms are Associated with Changes in Bone Remodeling Markers and Treatment Response to Estrogen

Título en castellano:

Los Polimorfismos Genéticos del Receptor Alfa de Estrógeno están Asociados con Cambios en los Marcadores de Remodelamiento Óseo y Respuesta al Tratamiento con Estrógenos

Introducción

El estudio de la fisiopatología de la osteoporosis cuenta con 2 componentes: por un lado, el genético y, por el otro, el ambiental. En estudios previos realizados en gemelos o en familias con esta enfermedad se encontró un componente genético que determina el pico de masa ósea y el índice de pérdida ósea. En trabajos que evaluaron pacientes con osteoporosis se identificó a la densidad mineral ósea como uno de los predictores más importantes de fracturas. En la fisiopatología de esta enfermedad, la deficiencia de estrógenos desempeña un papel relevante. Dos tipos de receptores, el alfa y el beta, median la acción de los estrógenos a nivel del hueso. Mediante la interacción de los estrógenos con los receptores se regula el remodelamiento óseo normal; por ello, los genes que codifican para los receptores de tipo alfa y beta y sus polimorfismos se relacionan con el riesgo de presentar osteoporosis. Diversos trabajos han evaluado el efecto de los polimorfismos genéticos a nivel de los receptores alfa sobre la densidad mineral ósea en diferentes grupos étnicos, pero pocos estudios analizaron la relación entre los polimorfismos de los receptores alfa de estrógenos con los marcados de remodelamiento óseo y con la terapia de reemplazo hormonal.

Materiales y pacientes

En el presente estudio fueron incluidas 489 mujeres posmenopáusicas con una edad mínima de 65 años y un límite máximo de 77 años. El estudio clínico fue de diseño aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. El objetivo del trabajo consistió en evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos y progestina con calcitriol o sin él en la densidad mineral corporal; el objetivo secundario consistió en relacionar los genotipos de estrógenos alfa con la respuesta al tratamiento de reemplazo hormonal. Las pacientes fueron asignadas en forma aleatoria a diferentes tratamientos: en uno de ellos recibieron estrógenos conjugados en dosis de 0.625 mg/día con 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona y, en el otro grupo, se administró la misma dosis de acetato de medroxiprogesterona con estrógenos conjugados más 0.25µg de calcitriol. A las pacientes en quienes se había realizado una histerectomía se les indicó sólo estrógenos. Los autores contemplaron la formación de grupos controles. El estudio tuvo una duración de 3 años.

Las mujeres que participaron del estudio fueron incluidas a partir de un aviso publicado en un periódico. Dentro de los criterios de inclusión se contempló una función renal y hepática normal. Las participantes recibieron una dieta programada y controlada por un nutricionista y se realizaron

determinaciones bioquímicas de sangre en ayunas y en orina de 24 horas. Se midió el nivel sérico de 25 hidroxivitamina D, de parathormona intacta, de osteocalcina, de estradiol y de globulinas que se unen a las hormonas sexuales. En las muestras de orina se midió el nivel de los N-telopéptidos, marcadores específicos de colágeno óseo tipo I.

La densidad mineral ósea se midió en 3 regiones: a nivel lumbar, de la cabeza femoral y en el cuerpo entero; estas determinaciones se realizaron en 2 oportunidades, al inicio y al final del estudio. Los análisis de restricción génica se realizaron con ADN extraído de las células blancas sanguíneas de las pacientes. Fueron evaluados los polimorfismos a nivel de *XbaI* (X-x) y *PvuII* (P-p) y se codificaron los resultados con 2 letras: en mayúsculas significó la ausencia de restricción génica y, en minúsculas, la presencia de la restricción. Para los análisis estadísticos se utilizaron las pruebas de análisis de variancia y, como prueba posterior, la comparación múltiple de Tukey. Se consideró como significativo un valor de $p = 0.05$.

Resultados

Fueron incluidas 314 mujeres para el estudio del gen *PvuII* y 313 para el del gen *XbaI*. Del total, 83 recibieron placebo y 74 fueron tratadas con fármacos según el grupo al que fueron asignadas en forma aleatoria. La media de edad, la estatura, el peso y el tiempo transcurrido desde la instauración de la menopausia en años no mostraron diferencias entre los grupos. Tampoco se observaron discrepancias significativas en la ingesta diaria de calcio. A nivel inicial, los genotipos *XbaI* y *PvuII* no se relacionaron con los niveles de estradiol totales y con la biodisponibilidad o el nivel sérico de las globulinas que se unen a las hormonas sexuales. Tampoco se detectaron diferencias significativas en los valores iniciales de parathormona, 25 hidroxivitamina D, osteocalcina a nivel sérico y de N-telopéptidos a nivel urinario. Al analizar los datos de la densidad mineral ósea corporal, no se hallaron discrepancias en los valores iniciales entre los grupos con diferente genotipo.

En el estudio longitudinal se informó una mayor pérdida de masa ósea en los grupos con genotipo xx o pp, en comparación con los grupos XX o PP, es decir que las mujeres con restricción génica mostraron una tendencia a mayor pérdida de masa ósea. Según los autores, esta diferencia no fue significativa pero señalan que sí se observó una discrepancia sustancial en los niveles de osteocalcina sérica y N-telopéptidos en orina. No informaron diferencias significativas en los niveles de hormonas calcitrópicas, 25 hidroxivitamina D y parathormona sérica.

A los 3 años, la densidad ósea fue superior en el grupo de mujeres que recibió droga activa y en aquellas que pertenecían al grupo con genotipo XX o PP, en comparación con el grupo de genotipo xx o pp.

Discusión

En los trabajos previos, los genes que codifican para los receptores alfa de estrógenos *XbaI* y *PvuII* no se encontraban asociados a marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo. En este estudio, que realizó un seguimiento longitudinal con una duración de 3 años, se observó el incremento de los valores de los marcadores en las mujeres con genotipos xx y pp y mostraron una tendencia, aunque no significativa, a la mayor pérdida de masa ósea.

En cuanto al análisis transversal, en el año 1995 se publicó un trabajo que informó que el genotipo pp se relacionaba con menor densidad ósea a nivel de la columna lumbar en mujeres australianas. Otro autor comunicó que la combinación de genotipos PPxx se relacionó con baja densidad ósea a nivel lumbar en una población de mujeres japonesas. En este trabajo, los expertos señalan que no encontraron diferencias significativas entre los polimorfismos genéticos en los diferentes sitios corporales evaluados. En el estudio longitudinal observaron que las mujeres con genotipo xx o pp muestran mayor tendencia a presentar osteoporosis como consecuencia de una pérdida ósea superior y, concluyen, que el polimorfismo genético del receptor alfa de estrógenos se relaciona con la predisposición para el desarrollo de osteoporosis. Los resultados de los autores son similares a trabajos previos. La respuesta a la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas, evaluada mediante la densidad mineral ósea, difiere en diferentes grupos de pacientes. En el presente trabajo, los autores observaron una densidad mineral ósea superior en las mujeres con genotipo PP y XX; sin embargo, otro estudio informó que no habría relación entre la densidad mineral ósea y el polimorfismo genético.

Conclusión

Los autores aseguran que el presente trabajo permite evaluar, tanto a nivel longitudinal como transversal, los efectos de los genotipos de receptores para estrógenos en la densidad mineral corporal, en el índice de pérdida de hueso, la reabsorción y en la respuesta al tratamiento de reemplazo hormonal en una misma población. Por último, señalan que una de las limitaciones del trabajo reside en el número de pacientes incluidas.

Autoevaluación de Lectura

Indique cuál de los siguientes parámetros es de utilidad como marcador de remodelamiento óseo:

- A. Densidad mineral corporal.*
- B. Índice de pérdida de hueso.*
- C. Respuesta al tratamiento de reemplazo hormonal.*
- D. Todas son correctas.*

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Osteoporosis y Osteopatías Médicas, integra el Programa SIIC de Educación Médica Continuada