



Avances en Biomedicina
ISSN: 2477-9369
ISSN: 2244-7881
avanbiomed.idic@gmail.com
Universidad de los Andes
Venezuela

Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura

Picón-Borregales, David; Eligio Carrero, Pablo; Gutiérrez-Peña, Luis Vicente; Vielma, José Ramón

Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura

Avances en Biomedicina, vol. 6, núm. 2, 2017

Universidad de los Andes, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331355420006>

Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura

(Relationship between strontium, bone mineral metabolism and osteoporosis. A literature review)

David Picón-Borregales

Universidad de Los Andes, Venezuela

Pablo Eligio Carrero

Universidad de Los Andes, Venezuela

Luis Vicente Gutiérrez-Peña

Universidad de Los Andes, Venezuela

José Ramón Vielma jvielma@ivic.gob.ve

Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum", Venezuela

Avances en Biomedicina, vol. 6, núm. 2,
2017

Universidad de los Andes, Venezuela

Recepción: 14 Marzo 2017
Aprobación: 17 Julio 2017

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331355420006>

Resumen: El propósito de ésta revisión es describir la posible relación entre el estroncio, el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. El estroncio es un metal alcalinotérreo poco abundante en la naturaleza, actualmente utilizado en el tratamiento de los pacientes con osteoporosis que poco o nada responden al tratamiento con bifosfonatos orales o intravenosos, en este caso el fármaco de elección puede ser el ranelato de estroncio. Actualmente, el vínculo entre el estroncio y la osteoporosis es objeto de investigación y se ha sugerido a este elemento como nuevo biomarcador del metabolismo óseo. El estroncio puede intercambiarse equimolarmente con el calcio en una relación 1:10 e integrarse en los cristales de hidroxiapatita sin afectar las propiedades óseas; de igual forma se establece que favorece la formación ósea, el aumento de la densidad mineral ósea, a la vez que frena la resorción del hueso.

Palabras clave: Osteoporosis, estroncio, fisiopatología, terapéutica.

Abstract: The aim of this review is to describe the possible link between strontium with bone mineral metabolism and osteoporosis. Strontium is an alkaline earth metal that is not very abundant in nature, currently used, as strontium ranelate, in the treatment of patients with osteoporosis who hardly respond or do not respond to treatment with oral or intravenous bisphosphonates. The link between strontium and osteoporosis is being investigated and the possibility of including this element as new biomarker of bone metabolism has been recently suggested. Strontium can be equimolarly exchanged with calcium in a 1:10 ratio and it is integrated into the hydroxyapatite crystals without affecting bone properties; it is well-known that strontium favors both bone formation, and an increase in bone mineral density, while slows down the bone resorption.

Keywords: Osteoporosis, strontium, pathology, therapeutics.

Introducción

La osteoporosis es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, la cual afecta principalmente a las mujeres posmenopáusicas, siendo considerada como la enfermedad del siglo (1,2,3,4,5).

La enfermedad, de etiología multifactorial, es silente hasta que aparecen las fracturas, su complicación más importante, que pueden incapacitar al paciente afectando su calidad de vida. El diagnóstico se realiza a través de la densitometría ósea, aplicada principalmente en la columna vertebral y la cadera, la cual refleja la densidad mineral ósea (DMO). Una disminución en la DMO está asociada a la aparición de fracturas (6,7,8,9,10). Los criterios diagnóstico de esta enfermedad, según la organización mundial de la salud (OMS), consideran la evolución de los valores de la masa ósea con la edad, evaluados como DMO, la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas de raza blanca (11). Así se definen cuatro categorías:

- Normal: cuando la DMO es superior a -1 desviación estándar (DE) en la escala T.
- Osteopenia: cuando la DMO se ubica entre - 1 y -2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis: valores de DMO inferiores a - 2,5 DE en la escala T.
- Osteoporosis grave o establecida: cuando al criterio de osteoporosis, se le añade la presencia de fracturas (11).

Los bifosfonatos, por vía oral o intravenosa, constituyen el tratamiento de elección de acuerdo con la mayor parte de las guías clínicas, siendo posibles alternativas la teriparatida, el denosumab, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) y el ranelato de estroncio (Sr) (12,13,14,15). La prolongación del tratamiento a largo plazo ha desarrollado el temor a algunas complicaciones como la osteonecrosis de maxilares o las fracturas diafisarias (16).

El Sr es un metal alcalinotérreo poco abundante en la naturaleza. El Sr está presente en el ranelato de Sr, la sal dibásica del ácido ranélico, uno de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis. El posible vínculo entre ciertos elementos traza, como el Sr, el boro, además de otros elementos y una enfermedad tan compleja y multifactorial como la osteoporosis, constituye una excelente línea de investigación por abordar (17,18,19). Además, los estudios recientes sobre pequeñas moléculas de ARN designadas como micro ARNs (miRNAs) y la creciente información sobre la epigenética de la osteoporosis, constituyen aspectos novedosos que serán comprendidos con mayor profundidad en los años venideros (20). El objetivo del presente trabajo es describir la relación del Sr con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis, partiendo de las hipótesis derivadas del mecanismo de acción del ranelato de Sr, la utilidad de este elemento en el tratamiento preventivo de las fracturas y como posible biomarcador del metabolismo mineral óseo.

Relación del estroncio con la osteoporosis

Papel biológico del estroncio. El Sr, junto al calcio y el magnesio, son metales alcalinotérreos que pertenecen al grupo 2 de la tabla periódica. La corteza terrestre contiene 0,03 % de Sr, del cual una parte es distribuido en el agua (21). Este metal ingresa al organismo por medio de la alimentación (ver figura 1). Una dieta estándar aporta de 2 a 4 mg Sr/día, que

proviene, mayoritariamente, de cereales y vegetales. Un hombre sano, de 70 Kg, contiene en promedio 320 mg de Sr, por lo tanto, se considera al Sr, un metal traza en el cuerpo humano. Este elemento, tiene un comportamiento químico similar al calcio y en los fluidos biológicos, como el suero o el plasma, pueden tener grados diferentes de unión a las proteínas. Por esta razón, el Sr tiende a imitar las acciones del calcio, aunque la respuesta a la estimulación, usualmente, es más débil. El catión Sr^{2+} se intercambia equimolarmente con el calcio y se incorpora en los cristales de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), mineral del cual está constituido el hueso (22).

El Sr aparentemente produce una acción anabólica, la cual ha generado interés, en el estudio de los mecanismos que promueven la formación de los huesos. Los primeros estudios sobre la influencia del Sr en el metabolismo óseo, fueron realizados en ratas ooforectomizadas que es “el modelo animal” para investigar la osteoporosis posmenopáusica. A este modelo experimental, se le administraron dosis variables de sales inorgánicas (23-24) y orgánicas de Sr (25-26). En ambos casos fue observado que, el tratamiento a corto y largo plazo con este metal, impedía la pérdida del hueso trabecular, que había sido inducido por la deficiencia de estrógenos (27).

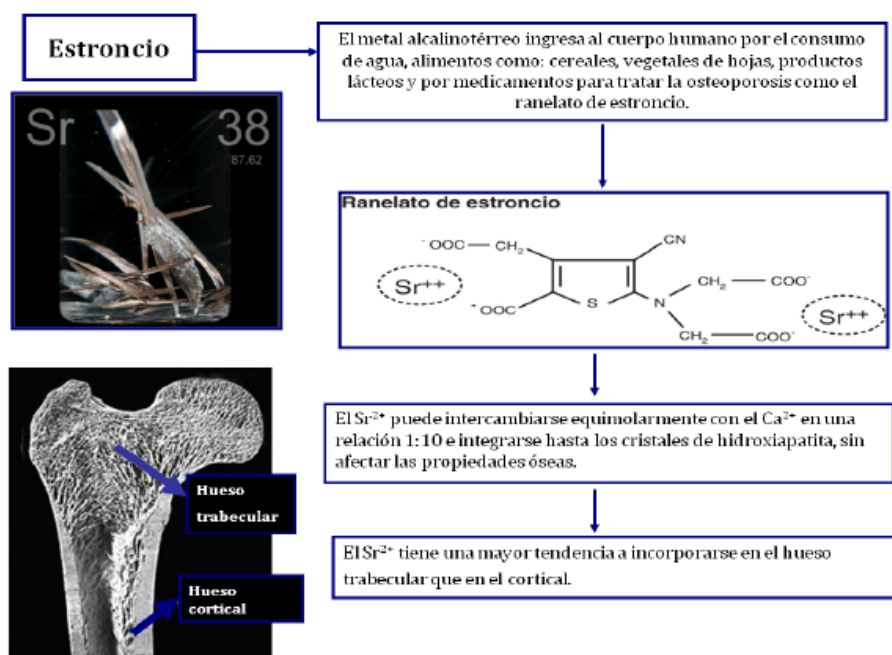


Figura 1.

Papel biológico del estroncio en el cuerpo humano.

El Sr^{2+} es el metal alcalinotérreo menos abundante en la naturaleza, sus principales fuentes son la celestina y la estroncianita. El ingreso ocurre principalmente por el consumo de agua y alimentos de forma natural; otra vía es la inhalación de polvos de estroncio sin riesgo para la salud humana hasta miles de partes por millón (ppm). Medicamentos a base de sales de Sr y particularmente del ranelato de Sr, permiten un intercambio dosis dependiente del metal por el calcio, en una proporción de 10:1, sin alterar las propiedades óseas. En general los compuestos hidrosolubles de Sr pueden llegar a ser más tóxicos en comparación a los liposolubles. Altas dosis del cromato de estroncio y el isótopo radioactivo ^{90}Sr (útil en reactores nucleares) pueden llegar a generar cáncer y comprometer la vida humana

Posteriormente algunos experimentos, llevados a cabo *in vitro* e *in vivo*, demostraron que bajas dosis de sales de Sr, estimulaban la formación y

el volumen óseo en roedores y humanos (28,29,30,31). El Sr tiene una mayor tendencia a incorporarse en el hueso trabecular que en el cortical (27) y no depende únicamente de la estructura y del tipo óseo (28, 30, 32). La mayor concentración de Sr se ha encontrado en la cresta iliaca, que está formada principalmente por el hueso trabecular en comparación con la diáfisis del fémur (33).

En los estudios de intervención terapéutica de osteoporosis espinal (SOTI, acrónimo en inglés), realizados a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento con ranelato de Sr redujo el riesgo relativo de padecer fracturas vertebrales, en comparación con el grupo control que fue tratado con placebo (34). De igual manera, en los estudios de tratamientos de osteoporosis periférica (TROPOS, acrónimo en inglés), el riesgo de sufrir fracturas de cadera y de otros huesos no vertebrales, se redujo en pacientes de edad avanzada (35, 36).

Durante los estudios SOTI y TROPOS, el ranelato de Sr fue administrado a 3352 pacientes, de las cuales, 2315 recibieron el tratamiento durante, al menos, 36 meses. La incidencia conjunta de efectos adversos no presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo control (placebo) y fueron, en general, leves y pasajeras. Los efectos secundarios más comunes fueron náuseas, diarrea, pérdida de memoria, dermatitis y eczema (34, 36). Estos últimos, también fueron señalados en pacientes tratadas con otros medicamentos contra la osteoporosis.

La tabla 1 resume algunos trabajos seleccionados relacionados al efecto clínico del ranelato de estroncio en las pacientes con osteoporosis. Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) señaló que el ranelato de Sr puede aumentar el riesgo de sufrir infarto al miocardio y tromboembolismo venoso (40). Por lo tanto, este medicamento está contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad cardíaca isquémica, arteriopatía periférica, así como también, accidente o enfermedad cerebrovascular (41, 42). Por lo anteriormente expuesto, el ranelato de Sr no debe ser considerado como primera opción terapéutica, en pacientes de avanzada edad con osteoporosis.

Tabla 1.

Estudios clínicos controlados con el uso del ranelato de estroncio en pacientes con osteoporosis.

Características generales	Número de pacientes del grupo de estudio	Número de pacientes del grupo control	Parámetros evaluados	Observaciones	Referencia
Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis incluidas en estudios TROPOS ^a y SOTI ^b	1594 mujeres tratadas con ranelato de estroncio.	1624 mujeres a las que se les administró un placebo.	Índice de kifosis (KI), riesgo relativo a fracturas, calidad de vida.	La progresión de kifosis torácica en un período de tres años de seguimiento es menor en el grupo de estudio en comparación al control.	Roux y col., 2010 (37)
Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (TROPOS).	a) Subgrupo ITT ^c = 2479 mujeres tratadas con ranelato de estroncio b) Subgrupo de alto riesgo a fracturas = 982 mujeres tratadas con ranelato de estroncio.	a) Subgrupo ITT = 2453 mujeres tratadas con placebo. b) Subgrupo de alto riesgo a fracturas = 995 mujeres a las que se les administró un placebo.	Eficacia y seguridad en la prevención de fracturas no-vertebrales.	El ranelato de estroncio ofrece un medio seguro y efectivo de reducción del riesgo de fracturas asociadas a la osteoporosis.	Reginster y col., 2005 (36)
Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis incluidas en estudios TROPOS y SOTI.	285 mujeres con fracturas no vertebrales tratadas con ranelato de estroncio.	1425 mujeres a las que se les administró un placebo	Relación de la posesión de la medicación (MPR)	Se hace énfasis en la importancia de una buena adherencia al tratamiento para reducir el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera osteoporóticas en el grupo de estudio.	Rabenda y Reginster, 2010 (38)
5091 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis ^c .	2479 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con ranelato de estroncio.	2456 mujeres (grupo placebo)	Riesgo relativo a fracturas, incidencia de fracturas no vertebrales.	El tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con el ranelato de estroncio resultó en una reducción sostenida en las fracturas no vertebrales osteoporóticas incluyendo fracturas de cadera y fracturas vertebrales durante un período de 5 años de seguimiento.	Reginster y col., 2008 (39)
1649 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis ^d .	719 mujeres integraron el grupo ITT para recibir 2 gr de ranelato de estroncio por día por 3 años.	723 mujeres integraron el grupo ITT para recibir el placebo.	Cuantificación de la DMO cada 6 meses	El tratamiento con ranelato de estroncio redujo de forma temprana y sostenida el riesgo de fracturas vertebrales.	Meunier y col., 2004 (34).

Actualmente, existen dos hipótesis que explican el papel del Sr en la disminución del riesgo de sufrir fracturas en pacientes con osteoporosis. Uno de los posibles mecanismos de acción es el efecto del Sr en el incremento en DMO y el otro sugiere un efecto del Sr en la formación y resorción ósea. A continuación, se discutirán los resultados obtenidos por diversos investigadores que apoyan una u otra hipótesis.

Efecto del estroncio en el incremento de la densidad mineral ósea

Desde mediados del siglo pasado era conocido el efecto del Sr en el metabolismo óseo. Un trabajo pionero realizado en 1952, demostró que al adicionar al hueso una cantidad moderada de lactato de Sr, mejoraba el depósito de calcio en el mismo (43). Este resultado sugirió, que este metal, podría ser útil en el tratamiento de las enfermedades óseas. Posteriormente, en un estudio realizado en pacientes con osteoporosis,

se encontró que el tratamiento con lactato de Sr, reducía el dolor óseo, a la vez que mejoraba las imágenes radiológicas (44). No obstante, posiblemente debido al conocido efecto desmineralizante que se sabía que producían las dosis elevadas de Sr, éstos relevantes resultados no tuvieron gran influencia en las investigaciones de la época. A principios de los años 90, un grupo de investigación francés comprobó que el compuesto ranelato de Sr, una sal que contiene dos átomos de Sr por molécula de ácido ranélico, incrementaba el volumen óseo sin inducir efectos de desmineralización, además de disminuir la resorción ósea (24, 26).

En modelos animales, se ha demostrado que el Sr puede incrementar la resistencia del hueso, por medio de cambios en las propiedades de la matriz ósea. Un estudio realizado a muestras de hueso iliaco de monos tratados con ranelato de Sr, en el cual la distribución de Sr fue determinada y cuantificada mediante de la técnica de difracción de rayos X y espectroscopia Raman, permitió observar cambios en los cristales de hidroxiapatita que forman el hueso (45). En el grupo control, constituido por 4 monos machos sin recibir tratamiento con ranelato, las trazas de Sr se distribuyeron homogéneamente por todo el tejido óseo. En contraposición, en el grupo estudio, constituido por 16 monos machos tratados con dosis diarias entre 100 y 1000 mg/Kg de ranelato, el Sr pudo detectarse solamente en la matriz calcificada, en mayor proporción en la sustancia mineral del hueso trabecular que en la cortical. Así mismo, se indicó que la incorporación del Sr al hueso es dependiente de la dosis (45). Es precisamente en el hueso trabecular donde se sugiere que ocurre la actividad metabólica, por ejemplo, el intercambio por los iones de calcio.

Estudios realizados en biopsias de la cresta iliaca, de mujeres con osteoporosis, luego de 36 meses de tratamiento con ranelato de Sr, apoyados en técnicas de difracción de rayos X, demostraron que el Sr se incorpora o se deposita en los cristales de hidroxiapatita de la matriz mineral del hueso (46). El Sr se incorpora preferentemente en el hueso nuevo que en el existente (46-47). Además, se observó que dicha modificación en la composición de la hidroxiapatita, no interfiere con las otras propiedades físicas del hueso como la dureza y la consistencia (47).

Este resultado contradice una hipótesis previa que indicaba que el Sr se adsorbía, únicamente, sobre la superficie del cristal de hidroxiapatita y que este metal producía un efecto de desmineralización en el cristal óseo. Se conoce que el intercambio de iones calcio (Ca^{2+}) por Sr^{2+} en la matriz mineral ósea, se realiza a través de sustituciones iónicas, en una relación de un ion Sr^{2+} por cada diez iones Ca^{2+} por cristal mineral, dando lugar a hidroxiapatitas del tipo $\text{Ca}_9\text{Sr}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (48). La incorporación del Sr en el cristal de hidroxiapatita, tiene un efecto en el contenido mineral óseo (CMO), a la vez que retarda la disolución del mineral.

Por otro lado, estudios realizados en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, que presentaban fractura vertebral, indicaron que el tratamiento con ranelato de Sr, efectivamente produce un incremento en CMO de la región lumbar, así como también una disminución en la deformación vertebral (49-50). Además, los investigadores observaron un incremento significativo en la fosfatasa alcalina ósea (ALP) y de la

osteocalcina, que son considerados biomarcadores de formación del hueso (18, 50-51). Una dosis de 1 a 2 g/día, de ranelato de Sr, resultó efectiva para prevenir la pérdida de masa ósea. Un estudio similar indicó que el tratamiento con Sr, por periodos mayores a un año, fue efectivo en la reducción de fracturas y se asoció a un incremento en la DMO, sugiriendo que la densitometría ósea, podría usarse como herramienta de monitoreo para la enfermedad (52). En este sentido, se ha demostrado una asociación entre el incremento en la DMO del cuello femoral y la disminución en el riesgo de fractura vertebral luego de 5 años de tratamiento con ranelato de Sr (51, 53).

Una consideración importante, al momento de interpretar los datos de DMO de pacientes tratados con ranelato, es la influencia que tiene el Sr en dicho parámetro. Un estudio realizado *in vitro* demostró, que la presencia de Sr en el hueso, induce una sobreestimación sistemática en la medida de DMO y de CMO, cuando se utiliza la técnica de absorptimetría dual de rayos X (DXA) (54). Ésta observación, se justifica con el hecho que el Sr, al tener un mayor número atómico ($Z=38$) que el calcio ($Z=20$), absorbe más fuertemente los rayos X debido al efecto Compton. La sobrestimación resultó proporcional al contenido de Sr en el hueso e independiente del tipo de equipo utilizado en las medidas. Las investigaciones realizadas al respecto han confirmado, que un contenido de 1 mol/mol% de Sr en hueso, induce una sobreestimación del 10% tanto en la DMO como en CMO (48, 55).

Por lo tanto, es importante conocer el contenido de Sr en hueso (CSH) para realizar una corrección en DMO, de manera tal que indique únicamente la absorción de rayos X debida al contenido de calcio en el hueso. Se conoce, que el contenido de Sr es mayor en el hueso trabecular que en el cortical. También se conoce, que existe buena correlación entre los niveles de Sr en plasma y en hueso, por lo tanto es posible estimar el contenido de Sr en hueso a partir de la concentración de este metal en el plasma (55). Otro factor a considerar, es la permanencia del Sr en el hueso tras el tratamiento prolongado con el mismo. Por ejemplo, se estima que luego de un tratamiento prolongado, al menos durante 3 años, un 11% del elemento permanece estrechamente unido al hueso hasta una década después, pudiendo alterar futuros resultados en la DMO (56).

Estos estudios apoyan la hipótesis de que el Sr incrementa la DMO, lo cual implica su papel fundamental en la resistencia del hueso frente a las fracturas, a la vez que incrementa el volumen óseo, durante el declive estrogénico propio de la menopausia.

Participación del estroncio en la formación y la resorción ósea

El ranelato de Sr aparentemente produce un efecto que se fundamenta en: aumentar la formación y disminuir la resorción ósea de forma simultánea pero en magnitud moderada. De manera tal que permite restablecer el balance entre ambos procesos, en forma análoga al observado en la mujer previo a la menopausia (ver figura 2).

Diversas investigaciones realizadas en ratas hembra han demostrado un incremento de la masa ósea, al mismo tiempo que mantiene la mineralización ósea (27, 57). Además, tanto en ratones machos como en hembras, tratados con Sr durante periodos prolongados, se observó un incremento de los biomarcadores de formación y un descenso de los biomarcadores de resorción ósea (58). En ratas ooforectomizadas, el tratamiento con Sr reduce el número células osteoclasticas, que son las células encargadas del recambio de la matriz ósea, en la medida que aumenta la superficie osteoblástica y la tasa de formación ósea, con una magnitud de respuesta similar a la que se obtiene administrando suplementos de estrógenos (26).

Este efecto del ranelato de Sr, logra prevenir la pérdida de masa ósea tanto en el fémur como en las vértebras. Incluso en modelos de inmovilización, donde la resorción ósea es alta y la formación ósea es baja, el ranelato de Sr ha logrado corregir ambos efectos y conservar la masa ósea (59).

El Sr ejerce su efecto incluso en pequeñas concentraciones. Se ha demostrado que la administración de bajas dosis de sales de Sr (1 mmol L^{-1}) estimula la replicación de las células pre-osteoblásticas en ratas (23, 25, 29, 60). Este efecto es específico para la sal de Sr, pues las sales de calcio y de sodio del ácido ranélico no fueron efectivas. Además, en cultivos celulares, el ranelato de Sr, también provoca un incremento en la síntesis del ADN en las células osteoblásticas (60).

Por otro lado en experimentos realizados *in vitro*, en cultivos de osteoblastos primarios murinos y osteoclastos derivados de calota craneal, el ranelato de Sr fue capaz de estimular la formación osteoblástica e inhibir la osteoclastica, independientemente del grado de proliferación y diferenciación en que se encontraban las células (61).

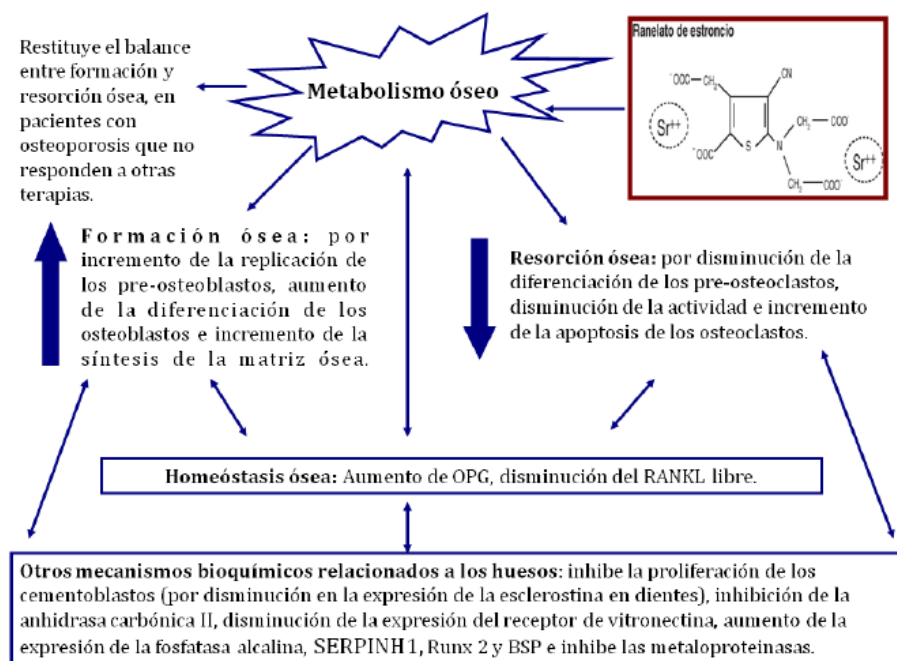


Figura 2.

Mecanismos bioquímicos propuestos para los efectos del ranelato de estroncio sobre el metabolismo óseo.

Un estudio llevado a cabo en cultivos de células pre-osteoblásticas MC3T3-E1, confirma que el Sr administrado en forma de ranelato, produce un efecto inductor potente de la osteogénesis, en comparación con el hidróxido y el cloruro de este metal (62). Dicho efecto, también estuvo acompañado de un ligero incremento en la actividad de la fosfatasa alcalina, que está asociada con el fenotipo de los osteoblastos.

Así mismo, se ha encontrado evidencia de que el ranelato de Sr también influye en la expresión de los genes encargados de la fisiología ósea (ver figura 2). Bajas concentraciones de SrCl_2 ($5 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$), pueden incrementar la expresión de los genes implicados en la síntesis la matriz ósea, a saber: SERPINH1 mRNA (type I collagen SERPINH1 mRNA) y reducir la producción de las metaloproteinasas (MMP- 1 y MMP-2), sin modificar los niveles de los inhibidores del tejido de las metaloproteinasas (MMPs) designados como TIMPs (acrónimo en inglés) (63).

La proteína SERPINH1 está involucrada en la maduración de las moléculas de colágeno. De manera similar, la literatura indica que la estimulación con Sr es capaz de incrementar la expresión de los genes relacionados con los procesos metabólicos del hueso (62) y de la diferenciación osteoblástica, a saber, Runx 2 y BSP. Este último es una sialoproteína ósea (64). Por el contrario, el metal, no ha demostrado efecto sobre el gen de la osteocalcina, proteína implicada en la regulación de la matriz osteoide.

Actualmente, existe un creciente interés sobre el papel de los osteocitos en la salud del hueso y en su potencial como dianas terapéuticas. Los osteocitos no son células inactivas residuales, que proceden de osteoblastos activos atrapados en el hueso neoformado, sino que juegan

un papel importante en el remodelamiento estructural (65). Estas células son las encargadas de iniciar la reparación del hueso cuando se presentan microroturas (66). Además, participan en la formación de hueso nuevo en respuesta al incremento de la carga (67).

Se ha especulado que una reducción en la densidad de osteocitos se relaciona con fracturas osteoporóticas (68) y que su descenso podría implicar una menor capacidad para detectar microlesiones de la matriz ósea. En consecuencia se producen mayor acumulación de microfracturas y fatiga del material con la edad (69).

En estudios *in vitro*, el ranelato de Sr ha demostrado incrementar la replicación osteoblástica, induciendo un fenotipo similar al osteocito y aumentando la expresión de la fosfatasa alcalina, de STRO-1, del ARNm de la proteína de matriz de la dentina y de la esclerostina, que son biomarcadores que apoyan la existencia de un cambio fenotípico hasta osteocito (70). De esta manera, algunos investigadores sugieren que el tratamiento con Sr es capaz de favorecer la diferenciación de osteoblastos humanos a osteocitos (65).

Hasta ahora se ha discutido el efecto favorable del ranelato de Sr al incrementar la formación ósea promoviendo la replicación de osteoblastos. Sin embargo, este fármaco ejerce también un efecto contrario sobre la resorción ósea, pues estudios histomorfométricos evidencian que disminuye el número de osteoclastos y de la superficie osteoclástica (26, 71). Además, dicho fármaco, inhibe, en osteoclastos previamente estimulados, la expresión de anhidrasa carbónica II y el receptor de vitronectina (71). Así como también, aparentemente estimula la producción de la proteína osteoprotegerina (OPG), conocido inhibidor de la osteoclastogénesis, a la vez que suprime el sistema RANKL, conocido como ligando de unión al receptor activador del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, designado como NF-kB (72).

Es importante mencionar que los osteoclastos son las células encargadas de la resorción de la matriz ósea, cuyo proceso se inicia cuando este tipo celular excreta enzimas lisosomales, principalmente la fosfatasa ácida y la anhidrasa carbónica, lo cual produce un microambiente ácido capaz de disolver las sales minerales del hueso.

Recientemente se ha demostrado que el Sr inhibe la proliferación de los cementoblastos, células que participan en la cementogénesis, aunque estas células toleran menores concentraciones de Sr en comparación con los osteoblastos del hueso (73). Aparentemente, el Sr promueve la diferenciación de los cementoblastos por inhibición en la expresión de la esclerostina. De ésta manera, el tratamiento con ranelato de Sr, puede facilitar la reparación del cemento en la raíz dental, en pacientes en los cuales existe un desequilibrio en el proceso de formación/resorción.

Tal como se ha discutido hasta este punto, la evidencia científica apoya ampliamente un mecanismo de acción dual para el ranelato de Sr, el cual consiste en la estimulación simultánea de la formación y la reducción de la resorción ósea. No obstante, un nuevo estudio pone en duda esta

hipótesis, sugiriendo que ocurre una ligera supresión de la formación del hueso por un pequeño efecto sobre la resorción ósea (74).

La investigación realizada en Francia, por el grupo de Chavassieux y col., (74) utilizó una muestra de 387 pacientes, de los cuales, 276 recibieron 2 g/día de ranelato de Sr y 111 recibieron 70 mg/semana de alendronato (este último un bifosfonato), de forma aleatoria. A los pacientes estudiados, antes de aplicar el tratamiento, se les practicó una biopsia del hueso transiliaco. Una segunda biopsia se colectó, a los 6 o 12 meses, luego de cumplido el tratamiento. La robustez, de este estudio, está en que realizó una comparación directa entre ambos medicamentos utilizando las biopsias de hueso obtenidas de cada paciente. Los pacientes tratados con ranelato de Sr presentaron una disminución significativa en los biomarcadores de formación ósea pero sin cambios en la resorción ósea, luego de 12 meses. En los pacientes tratados con alendronato, se observó una disminución mayor en los biomarcadores de formación y de resorción ósea, que aquellos tratados con Sr. Los investigadores concluyeron, que el ranelato de Sr no ejerce una acción anabólica significativa en la remodelación ósea (74).

Aunque se habían realizado otros estudios histomorfométricos, a individuos tratados con el ranelato de Sr, estos no permitieron concluir sobre el efecto del ranelato, dado el bajo número de biopsias estudiadas (75-76). Estos resultados vienen a complementar algunos estudios previos que, demostraron que en el tratamiento con ranelato de Sr, los biomarcadores del remodelamiento (recambio óseo), evidenciaron un leve incremento en los marcadores para la formación del hueso y una ligera supresión en la resorción ósea (34).

Al comparar con otros fármacos, como los bifosfonatos, se ha reportado una disminución tanto en la resorción como en la formación ósea (76). En opinión de algunos investigadores, las conclusiones del mencionado estudio, esclarecerán finalmente la larga controversia existente en torno al papel biológico o modo de acción del ranelato de Sr en la fisiología ósea y en la osteoporosis (77).

Ahora bien, dado que el efecto beneficioso del ranelato de Sr, en el hueso, no se puede explicar meramente por un efecto anabólico en la remodelación del hueso (74), entonces: ¿Cuál es el mecanismo de acción del ranelato de Sr?

Perspectivas y consideraciones finales, a partir de los resultados citados

En nuestra opinión debe existir un efecto físico del Sr, como se discutió en la primera parte de esta revisión, asociado con el incremento observado en las propiedades mecánicas del hueso tales como la elasticidad, la dureza y disipación de la energía en las vértebras, que se ha obtenido por la técnica de nanoidentación, que mide la resistencia del hueso a la deformación, y microtomografía computarizada que confirman, que el ranelato de Sr, modifica la microarquitectura de la matriz ósea (nanocristales de hidroxapatita) lo cual se refleja en una mejora en los

propiedades macroscópicas del hueso y por ende de la resistencia a las fracturas (27,78,79,80,81).

Pero la modificación observada en las características físicas tiene su origen en los procesos químicos que ocurren en la matriz ósea y que resultan en la incorporación del Sr al mineral óseo. Actualmente se aceptan dos mecanismos posibles que explican la incorporación del Sr al hueso: en primer lugar, un mecanismo de sustitución interiónica que resulta en la incorporación del Sr en la red cristalina de hidroxiapatita sustituyendo al calcio y en segundo lugar, un mecanismo de intercambio superficial entre la sangre y el mineral óseo (47, 55, 82).

A la luz de las últimas evidencias que indican que el ranelato de Sr no ejerce un efecto anabólico en el proceso de formación del hueso y aun sin haberse establecido un mecanismo de acción para explicar los efectos benéficos del fármaco en la población con osteoporosis, queda esperar nuevas investigaciones que permitan escalear el papel del Sr en los procesos biológicos y químicos involucrados en la formación ósea

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone* 2017; S8756-3282: 30024-8. [PubMed] [Google Scholar]
2. Janiszewska M, Żolnierczuk-Kieliszek D, Kulik T, Dziedzic MA, Baraoska A, Kryk A. Men's knowledge about osteoporosis and its risk factors. *Prz Menopauzalny* 2016; 15: 148-55. [PubMed] [Google Scholar]
3. Thulkar J, Singh S, Sharma S, Thulkar T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [PubMed] [Google Scholar]
4. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, Cummings SR. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16069. doi: 10.1038/nrdp.2016.69. [PubMed]
5. Dutta D, Dharmshaktu P, Aggarwal A, Gaurav K, Bansal R, Devru N, Garga UC, Kulshreshtha B. Severity and pattern of bone mineral loss in endocrine causes of osteoporosis as compared to age-related bone mineral loss. *J Postgrad Med* 2016; 62: 162-9. [PubMed] [Google Scholar]
6. Chao AS, Chen FP, Lin YC, Huang TS, Fan CM, Yu YW. Application of the World Health Organization fracture risk assessment tool to predict need for dual-energy x-ray absorptiometry scanning in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 722-725. [PubMed] [Google Scholar]
7. Bhattacharya A, Watts NB, Dwivedi A, Shukla R, Mani A, Diab D. Combined measures of dynamic bone quality and postural balance--a fracture risk assessment approach in osteoporosis. *J Clin Densitom* 2016; 19: 154-64. [PubMed] [Google Scholar]

8. El Maghraoui A, Sadni S, Jbili N, Rezqi A, Mounach A, Ghazlani I. The discriminative ability of FRAX, the WHO algorithm, to identify women with prevalent asymptomatic vertebral fractures: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 365. doi:10.1186/1471-2474-15-365. [PubMed] [Google Scholar]
9. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsman AB, Kendler DL, McClung M, Miller PD, Watts NB; International Society for Clinical Densitometry. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9: 22-30. [PubMed] [Google Scholar]
10. Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202. [PubMed] [Google Scholar]
11. WHO. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser. 2003; 921:1-164. [PubMed]
12. Gokosmanoglu F, Varim C, Atmaca A, Atmaca MH, Colak R. The effects of zoledronic acid treatment on depression and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: A clinical trial study. *J Res Med Sci* 2016; 21: 112. doi: 10.4103/1735-1995.193503. [PubMed] [Google Scholar]
13. Flais J, Coiffier G, Le Noach J, Albert JD, Faccin M3, Perdriger A, Thomazeau H, Guggenbuhl P. Low prevalence of osteoporosis treatment in patients with recurrent major osteoporotic fracture. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 24. doi:10.1007/s11657-017-0317-4. [PubMed] [Google Scholar]
14. Nieto Edgar J, Salinas José Rafael, Torres Adrián R. Manejo terapéutico con ácido zoledrónico de la osteoporosis. *Rev Met Óseo Mineral* 2013; 11: 64-8. [Google Scholar]
15. Ebata S, Takahashi J, Hasegawa T, Mukaiyama K, Isogai Y, Ohba T, Shibata Y, Ojima T, Yamagata Z, Matsuyama Y, Haro H. Role of weekly teriparatide administration in osseous union enhancement within six months after posterior or transforaminal lumbar interbody fusion for osteoporosis-associated lumbar degenerative disorders: a multicenter, prospective randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99: 365-72. [PubMed] [Google Scholar]
16. Müller W, Wang X, Schröder HC. New target sites for treatment of osteoporosis. *Prog Mol Subcell Biol* 2017; 55: 187-219. [PubMed] [Google Scholar]
17. Vielma JR, Mora-Mora M, Alarcón- Corredor OM, Hernández G, Linares LJ, Urdaneta-Romero H, Arévalo-González E. Estudio comparativo de la excreción urinaria de boro, calcio, magnesio y fósforo en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis. *Invest Clin.* 2012; 53: 3-15. [PubMed] [Google Scholar]
18. Vielma JR, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Delgado Y, Picón-Borregales D, Chirinos RC. Boro y osteoporosis, tratamiento y biomarcadores de metabolismo óseo. 1 era Ed. Editorial Académica Española. ISBN: 978-3-8417- 5790-6, 2016.
19. Burguera M, Burguera JL, di Bernardo ML, Rondon C, Carrero PE, Nieto E, Salinas JR, Burguera E. Strontium determination in human

- bone digests by flame atomic absorption spectrometry. Conference: XITH Conference of the Spanish-Analytical-Chemical-Society 1999; 18: Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/297389820_Strontium_determination_in_human_bone_digests_by_flame_atom
20. Seeliger C, Karpinski K, Haug AT, Vester H, Schmitt A, Bauer JS, van Griensven M. Five freely circulating miRNAs and bone tissue miRNAs are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res*. 2014; 29: 1718-28. [PubMed] [Google Scholar]
21. Gordon SL, Corbin SB. Influencia de la fluoridación del agua potable sobre las fracturas de cadera y la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1992;1: 105-10.
22. Pors Nielsen S. The biological role of strontium. *Bone*. 2004; 35: 583-8. doi:10.1016/j.bone.2004.04.026. [PubMed] [Google Scholar]
23. Ferraro EF, Carr R, Zimmerman K. A comparison of the effects of strontium chloride and calcium chloride on alveolar bone. *Calcif Tissue Int*. 1983; 35: 258-60. [PubMed] [Google Scholar]
24. Grynepas MD, Hamilton E, Cheung R, Tsouderos Y, Deloffre P, Hott M, Marie PJ. Strontium increases vertebral bone volume in rats at a low dose that does not induce detectable mineralization defect. *Bone* 1996; 18: 253-9. [PubMed] [Google Scholar]
25. Marie PJ, Garba MT, Hott M, Miravet L. Effect of low doses of stable strontium on bone metabolism in rats. *Miner Electrolyte Metab* 1985; 11: 5-13. [PubMed] [Google Scholar]
26. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 607-15. doi:10.1002/jbmr.5650080512. [PubMed] [Google Scholar]
27. Ammann P, Badoud I, Barraud S, Dayer R, Rizzoli R. Strontium ranelate treatment improves trabecular and cortical intrinsic bone tissue quality, a determinant of bone strength. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1419-25. [PubMed] [Google Scholar]
28. Marie PJ, Chabot G, Glorieux FH, Stara JF, Pivon RJ, Skoryna SC. Histomorphometry of bone changes in human subjects following low dosage of stable strontium. In: Hemphill, D. D., Ed. *Proceedings of Missouri's 19th Annual Conference on Trace Substances*. Environ Health. New York: Columbia University; 1985; 193– 208.
29. Marie PJ, Hott M. Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse. *Metabolism* 1986; 35: 547-51. [PubMed] [Google Scholar]
30. Matsumoto A. Effect of strontium chloride on bone resorption induced by prostaglandin E2 in cultured bone. *Arch Toxicol* 1988;62:240-1. doi:10.1007/BF00570150. [PubMed] [Google Scholar]
31. Su Y, Bonnet J, Deloffre P, Tsouderos Y, Baron R. The strontium salt S12911 inhibits the expression of carbonic anhydrase and the vitronectin receptor in chicken bone marrow cultures and bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1992; 7: S306.
32. Marie PJ, Hott M, Lomri A. Regulation of endosteal bone formation and osteoblasts in rodent vertebrae. *Cells Mater* 1994; 4: 143-54.

33. García MI, Di Bernarno ML, Burguera P de M, Luna JR, Hernandez Y, Alarcón O. Cuantificación y evaluación de calcio, magnesio, estroncio, cobre, zinc y hierro en muestras óseas y suero sanguíneo de pacientes con artrosis. VITAE 2006. [Google Scholar]
34. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68. [PubMed] [Google Scholar]
35. Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S, Devogelaer JP, Benhamou CL, Felsenberg D, Diaz-Curiel M, Brandi ML, Badurski J, Wark J, Balogh A, Bruyère O, Roux C. Maintenance of antifracture efficacy over 10 years with strontium ranelate in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23:1115-22. [PubMed] [Google Scholar]
36. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer J P, Diaz-Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22. [PubMed] [Google Scholar]
37. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Said- Nahal R, Briot K, Benhamou CL. Prospective assessment of thoracic kyphosis in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 362-8. doi:10.1359/jbmr.090727. [PubMed] [Google Scholar]
38. Rabenda V, Reginster JY. Positive impact of compliance to strontium ranelate on the risk of nonvertebral osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1993- 2002. doi:10.1007/s00198-009-1155-z. [PubMed] [Google Scholar]
39. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ. 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 Rheum* 2008; 58:1687-95. doi:10.1002/art.23461. [PubMed] [Google Scholar]
40. European Medicines Agency. PSUR assessment report for strontium ranelate. 2013. [Revisado el 05 de Julio 2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Assessment_Report_Variation/human/000560/WC500147168.pdf.
41. Bernabei R. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11: 201-7. [PubMed] [Google Scholar]
42. Gupta A, March L. Treating osteoporosis. *Aust Prescr* 2016; 39: 40-6. doi:10.18773/austprescr.2016.028. [PubMed] [Google Scholar]
43. Shorr E, Carter AC. The usefulness of strontium as an adjuvant to calcium in the remineralization of the skeleton in man. *Bull Hosp Joint Dis* 1952; 13: 59-66. [PubMed] [Google Scholar]
44. McCaslin F, Janes H. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Proc Mayo Clinic* 1959; 34: 329-34. [Google Scholar]
45. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panczer G, Boudeulle M, Mauras Y, Allain P, Tsouderos Y, Meunier PJ. Strontium distribution and interactions

- with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1302-11. doi:10.1002/jbmr.5650110915. [PubMed] [Google Scholar]
46. Boivin G, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Delmas PD, Meunier PJ. In osteoporotic women treated with strontium ranelate, strontium is located in bone formed during treatment with a maintained degree of mineralization. *Osteoporos Int* 2010; 21: 667-677. doi: 10.1007/s00198-009-1005-z. [PubMed] [Google Scholar]
47. Li C, Paris O, Siegel S, Roschger P, Paschalis EP, Klaushofer K, Fratzl P. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 968-75. doi:10.1359/jbmr.091038. [PubMed] [Google Scholar]
48. Christoffersen J, Christoffersen MR, Kolthoff N, Bärenholdt O. Effects of strontium ions on growth and dissolution of hydroxyapatite and on bone mineral detection. *Bone* 1997; 20: 47-54. [PubMed] [Google Scholar]
49. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporos Int*. 2003; 14: S56-65. doi:10.1007/s00198-002-1349-0. [PubMed] [Google Scholar]
50. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose- dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis-a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2060-6. doi:10.1210/jcem.87.5.8507. [PubMed] [Google Scholar]
51. Sánchez JA. Normalization of bone mineral density after five years of treatment with strontium ranelate. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2015; 12: 251-2. doi:10.11138/ccmbm/2015.12.3.251. [PubMed] [Google Scholar]
52. Reginster JY, Deroisy R, Neuprez A, Hiligsmann M, Zegels B, Bruyere O. Strontium ranelate: new data on fracture prevention and mechanisms of action. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7: 96-102. [PubMed] [Google Scholar]
53. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, Slosman DO, Spector TD, Fardellone P, Brixen K, Devogelaer JP, Diaz-Curiel M, Albanese C, Kaufman JM, Pors-Nielsen S, Reginster JY. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3076-81. doi:10.1210/jc.2006-2758. [PubMed] [Google Scholar]
54. Nielsen SP, Slosman D, Sorensen OH, Basse-Cathalinat B, De Cassin P, Roux CR, Meunier PJ. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 1999; 2: 371-9. [PubMed] [Google Scholar]
55. Dahl SG, Allain P, Marie PJ, Mauras Y, Boivin G, Ammann P, Tsouderos Y, Delmas PD, Christiansen C. Incorporation and distribution of strontium in bone. *Bone* 2001; 28: 446-53. [PubMed] [Google Scholar]
56. Blake GM, Fogelman I. Long-Term Effect of Strontium Ranelate Treatment on BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1901-4. doi:10.1359/JBMR.050810. [PubMed] [Google Scholar]
57. Ammann P, Shen V, Robin B, Mauras Y, Bonjour J-P, Rizzoli R. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving

- architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2012-20. doi:10.1359/jbmr.040906. [PubMed] [Google Scholar]
58. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism* 2002; 51: 906-11. [PubMed] [Google Scholar]
59. Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. S12911-2 reduces bone loss induced by short-term immobilization in rats. *Bone* 2003; 33: 115-23. [PubMed] [Google Scholar]
60. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone* 1996; 18: 517-23. doi:10.1016/8756- 3282(96)00080-4. [PubMed] [Google Scholar]
61. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption in vitro. *Bone* 2008; 42: 129- 38. doi:10.1016/j.bone.2007.08.043. [PubMed] [Google Scholar]
62. Fernández-Murga ML, Serna E, Sanz- Salvador L, Hervás-Lorente A, Portero J, Cano A. Response of osteoblasts to compounds of strontium or calcium: proliferation, differentiation, mineralisation and whole genome response. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2013; 5:133-40. doi:10.4321/S1889- 836X2013000400003. [Google Scholar]
63. Braux J, Velard F, Guillaume C, Bouthors S, Jallot E, Nedelec JM, Laurent-Maquin D, Laquerrière P. A new insight into the dissociating effect of strontium on bone resorption and formation. *Acta Biomater* 2011;7: 2593-603. doi:10.1016/j.actbio.2011.02.013. [PubMed] [Google Scholar]
64. Zhu L-L, Zaidi S, Peng Y, Zhou H, Moonga BS, Blesius A, Dupin-Roger I, Zaidi M, Sun L. Induction of a program gene expression during osteoblast differentiation with strontium ranelate. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 355: 307-11. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.01.120. [PubMed] [Google Scholar]
65. Cannata-Andía JB, Rodríguez-García M G- AC. Mecanismo de acción del ranelato de estroncio. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2: S5-S9. [Google Scholar]
66. Clark WD, Smith EL, Linn KA, Paul-Murphy JR, Muir P, Cook ME. Osteocyte apoptosis and osteoclast presence in chicken radii 0- 4 days following osteotomy. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 327-36. [PubMed] [Google Scholar]
67. Suva LJ, Gaddy D, Perrien DS, Thomas RL, Findlay DM. Regulation of bone mass by mechanical loading: microarchitecture and genetics. *Curr Osteoporos Rep* 2005; 3: 46-51. [PubMed] [Google Scholar]
68. Qiu S, Rao DS, Palnitkar S, Parfitt AM. Reduced iliac cancellous osteocyte density in patients with osteoporotic vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1657-63. [PubMed] [Google Scholar]
69. Frank JD, Ryan M, Kalscheur VL, Ruaux- Mason CP, Hozak RR, Muir P. Aging and accumulation of microdamage in canine bone. *Bone* 2002; 30: 201-6. [PubMed] [Google Scholar]
70. 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; 157: 1291-300. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00305.x. [PubMed] [Google Scholar]
71. Baron R, Tsouderos Y. In vitro effects of S12911-2 on osteoclast function and bone marrow macrophage differentiation. Eur J Pharmacol 2002; 450: 11-7. [PubMed] [Google Scholar]
72. Silvestrini G, Ballanti P, Patacchioli F, Leopizzi M, Gualtieri N, Monnazzi P, Tremante E, Sardella D, Bonucci E. Detection of osteoprotegerin (OPG) and its ligand (RANKL) mRNA and protein in femur and tibia of the rat. J Mol Histol 2005; 36: 59-67. doi:10.1007/s10735-004-3839-1. [PubMed] [Google Scholar]
73. Bao X, Liu X, Zhang Y, Cui Y, Yao J, Hu M. Strontium promotes cementoblasts differentiation through inhibiting sclerostin expression *in vitro*. BioMed Research International 2014; 2014: 487535. doi:10.1155/2014/487535. [PubMed] [Google Scholar]
74. 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; 29: 618-28. doi:10.1002/jbmr.2074. [PubMed] [Google Scholar]
75. Arlot ME, Jiang Y, Genant HK, Zhao J, Burt-Pichat B, Roux J-P, Delmas PD, Meunier PJ. Histomorphometric and μ ct analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate. J Bone Miner Res 2008; 23: 215-22. doi:10.1359/jbmr.071012. [Google Scholar]
76. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Möricke R, Hawkins F, Kapetanios G, De la Peña MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2009; 24:1358-68. doi:10.1359/jbmr.090315. [PubMed] [Google Scholar]
77. Blake GM, Fogelman I. Bone: Strontium ranelate does not have an anabolic effect on bone. Nat Rev Endocrinol 2013; 9:696-7. doi:10.1038/nrendo.2013.210. [PubMed] [Google Scholar]
78. Burguera M, Burguera JL, Rondón C, di Bernardo ML, Galignani M, Nieto E, Salinas J. Appraisal of different electrothermal atomic absorption spectrometric methods for the determination of strontium in biological samples. Spectrochim Acta Part B At Spectrosc 1999; 54: 805-18. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0584-8547(98)00196-7 [Google Scholar]
79. Zacchetti G, Rizzoli R, Ammann P. Systemic treatment with strontium ranelate accelerates the filling of a critical size bone defect and improves the intrinsic quality of the healing bone. Bone 2012; 50: S57. doi:10.1016/j.bone.2012.02.156.
80. Cattani-Lorente M, Rizzoli R, Ammann P. *In vitro* bone exposure to strontium improves bone material level properties. Acta Biomater 2013; 9: 7005-13. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2013.02.037. [PubMed] [Google Scholar]
81. Riedel C, Zimmermann EA, Zustin J, Niecke M, Amling M, Gryn timer B, Busse B. The incorporation of fluoride and strontium in hydroxyapatite affects the composition, structure, and mechanical properties of human

- cortical bone. J Biomed Mater Res Part A 2017; 105: 433-42. doi:10.1002/jbm.a.35917. [PubMed] [Google Scholar]
82. Rossi AL, Moldovan S, Querido W, Rossi A, Werckmann J, Ersen O, Farina M. Effect of strontium ranelate on bone mineral: Analysis of nanoscale compositional changes. Micron 2014; 56: 29-36. doi:10.1016/j.micron.2013.09.008. [PubMed] [Google Scholar]

Notas de autor

Autor de correspondencia: José Ramón Vielma Guevara. Laboratorio de Fisiología de Parásitos, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe, estado Miranda, Venezuela. Teléfono: 058-261-3231179. E-mail: joravig@yahoo.com ; jvielma@ivic.gob.ve

Información adicional

Como citar este artículo: Picón- Borregales D, Carrero PE, Gutiérrez- Peña LV, Vielma JR. Relación del estroncio con el metabolismo mineral óseo y la osteoporosis. Una revisión de la literatura. *Avan Biomed* 2017; 6: 133-43.

PII: S2477-9369(16)06018-R