

Trabajo Fin de Grado

Medicina

El estroncio y su papel biológico

Strontium and its biological role



Universidad Zaragoza

2017/2018

Autora: Emma Casalod Campos

Director: Dr. Jesús Fernando Escanero Marcén

Índice

Resumen/ <i>Abstract</i>	2
Palabras claves/ <i>Keywords</i>	3
Introducción.....	3
Método	4
Desarrollo.....	5
1. <i>Fuentes de estroncio</i>	5
2. <i>Metabolismo en el ser humano</i>	6
2.1. Absorción	6
2.2. Excreción.....	6
2.3. Toxicidad.....	6
3. <i>Isotopos de estroncio</i>	7
4. <i>Actividad en el organismo</i>	9
4.1. Actividad en tejido muscular	9
4.2. Actividad en tejido óseo.....	9
<i>Osteoporosis</i>	10
<i>Ranelato de estroncio</i>	11
• Actividad sobre osteoblastos	11
• Actividad sobre osteoclastos.....	12
• Depósito en tejido óseo	12
• Utilización terapéutica.....	13
5. Síntesis del desarrollo	14
Conclusiones	15
Anexo	16
Bibliografía	21

Resumen/ Abstract

Objetivo: En el presente documento se lleva a cabo una revisión de la literatura sobre las implicaciones biológicas del estroncio (Sr), partiendo de los orígenes de su descubrimiento hasta publicaciones de la última década, con el fin de determinar su esencialidad como bioelemento.

Material y métodos: El punto de partida de esta revisión es una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: Pubmed, Sciencedirect y Cochrane library. La búsqueda fue acotada, usando palabras clave (*strontium*, *bone*, *biological role*, *isotope*) y seleccionando los artículos más recientes.

Resultados y conclusión: El estroncio es un metal alcalinotérreo que posee gran variabilidad isotópica. Entre sus isótopos radiactivos se encuentra el ^{90}Sr , con una vida media de 28.9, quizá sea el mayor o uno de los mayores contribuyentes a la irradiación de los humanos. Por su parte, el estroncio estable ha sido utilizado recientemente como fármaco antirresortivo (ranelato de estroncio), lo que ha supuesto un gran avance en el conocimiento de la interacción con el hueso.

La singularidad del mismo, frente a otros fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis, es su efecto en el hueso, uniéndose a la matriz ósea y promoviendo la formación de tejido óseo por osteoblastos e inhibiendo osteoclastos. No obstante, en la actualidad su uso ha quedado restringido pues se considera que el balance beneficio-riesgo es desfavorable, debido al incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares.

En conclusión,

- a) El ranelato de estroncio está indicado sólo en pacientes, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas.
- b) El ^{90}Sr es considerado como el principal elemento de irradiación artificial por su larga vida media y fijación ósea, lo que le confiere gran potencial cancerígeno.
- c) Tras revisar la literatura, histórica y reciente, sobre el papel biológico del estroncio, su efecto único en el hueso, podría ubicarlo entre los elementos semiesenciales.

Objectives: This review summarizes the literature on the biological implications of strontium (Sr), from the first knowledge about the element until the last publications, aiming to determinate its essentiality as a bioelement.

Material and methods: The Pubmed, Cochrane Library and Sciencedirect databases were queried using keywords (*strontium*, *bone*, *biological role*, *isotope*), and selecting the most recent articles.

Results and conclusions: The alkaline earth metal strontium has multiple isotopes. ^{90}Sr , an unstable isotope with a half-life of 28.9, may be the main ionizing radiation to which man is exposed. On its side, stable strontium has recently been used as antiresorptive drug (strontium ranelate), which is a breakthrough in understanding strontium-bone interaction.

Strontium ranelate singularity, compared to other drugs used in osteoporosis treatment, is its effect on bone, incorporating onto the bone matrix and promoting bone formation by osteoblasts and inhibiting bone resorption by osteoclasts. However, the use of strontium ranelate is now restricted, based on a routine benefit-risk assessment of the medicine, which included data showing an increased risk of cardiovascular disorders.

In conclusion,

- a) Strontium ranelate is only used for severe osteoporosis treatment in patients at high risk for fracture and severe osteoporosis, when there is no current or past history of cardiovascular disease.
- b) ^{90}Sr is considered the main element of artificial irradiation in humans due to its long half-life and bone fixation, which provides it a high carcinogenic potential.
- c) After reviewing historical and recent knowledge on biological role of strontium, due to its unique effect on bone, it's considered that strontium can be introduced in semi-essential group of bioelements.

Palabras claves/ *Keywords*

Estroncio; Ranelato de estroncio; Hueso; Fisiología; Medicina
Strontium; Strontium ranelate; Bone; Physiology; Medicine

Introducción

La materia viva está constituida por una serie de elementos químicos que reciben el nombre de bioelementos. Atendiendo a su proporción en el organismo humano, pueden agruparse en tres categorías:¹

- Bioelementos primarios o elementos estructurales, indispensables para la formación de biomoléculas orgánicas, suponen más del 98% del organismo humano. Este grupo se compone de seis elementos: oxígeno, carbono, hidrógeno, nitrógeno, fósforo y azufre.
- Elementos mayores o macronutrientes, se encuentran en menor proporción en los organismos vivos, 1.9%, desempeñando funciones vitales para su correcto funcionamiento. Son: magnesio, calcio, sodio, potasio y cloro.
- Oligoelementos o elementos traza, conjunto de elementos químicos presentes en el organismo de manera vestigial, en proporciones en torno al 0.012%. En este grupo, se lleva a cabo una subdivisión:
 - Elementos traza, que se encuentran en proporciones mayores, conformado por cinco elementos: hierro, flúor, zinc, silicio y cobre.
 - Elementos ultratraza, que en el arquetipo fisiológico se encuentran en cantidades inferiores a los 10 mg. Son: manganeso, iodo, boro, vanadio, cromo, cobalto, selenio, molibdeno y estaño.

Si bien la clasificación de los elementos atendiendo a su aspecto cuantitativo no suscita excesiva problemática y queda determinada, como se ha expuesto, por sus proporciones en los seres vivos, la categorización cualitativa, en lo referido a su necesidad biológica, presenta, como es de suponer, criterios más laxos e imprecisos.

Derivado de la dificultad expuesta, a lo largo de la historia diferentes autores han propuesto uno o varios criterios de esencialidad. En esta revisión se tomarán de referencia los propuestos en 1939 por Arnon y Stout,^{1,2} detallados a continuación:

1. Una deficiencia hace imposible, para la planta o el animal, completar su ciclo vital y reproductivo.
2. El déficit es específico del elemento y no puede ser sustituida por otro elemento.
3. El elemento debe estar implicado directamente en el metabolismo de la planta o el animal.

Un elemento se considerará esencial cuando cumpla estos tres criterios. Conviene recalcar que un efecto beneficioso en la reproducción o desarrollo del organismo, por marcado que sea éste, no confiere el carácter esencial al elemento que lo genera.

En 1977, Underwood, atendiendo a los requerimientos dietéticos de los animales, categoriza a los elementos traza en tres grupos:¹

- Esenciales: Hierro, Yodo, Cobre, Manganeseo, Zinc, Cobalto, Molibdeno, Selenio, Cromo, Flúor, Vanadio, Silicio, Níquel y Boro
- Posiblemente esenciales o semiesenciales: Arsénico, Bromo, Estaño, Litio, Plomo...
- No esenciales: Mercurio...

Esta clasificación es considerada inconclusa y extremadamente móvil, pues las continuas investigaciones en los mismos les confieren gran susceptibilidad de cambio entre unos grupos y otros.

Citando a Gabriel Bertrand, en lo que se postuló como *Ley de Bertrand*: “Las plantas no pueden vivir con una deficiencia, mientras que un exceso es tóxico” y con aplicabilidad no limitada a las plantas, si no atribuible a todos los seres vivos, se hace referencia al hecho de que los efectos de cualquier elemento traza oscilan en un rango, más o menos amplio, que abarca desde la deficiencia hasta la toxicidad.

Underwood¹ afirma que cada elemento posee un espectro de acción, dependiente de la dosis y del estado nutricional previo del individuo. A medida que aumenta el aporte del elemento, se incrementan las respuestas biológicas hasta alcanzar la fase de meseta, cuya amplitud varía en función de la capacidad homeostática a la que quede sujeto el elemento. Si continúa este aporte, superando esta fase, pueden producirse acciones farmacológicas, seguidas, si continúa el aporte, de efectos tóxicos. Ciertos elementos manifiestan un efecto ergotrópico, evidenciándose una zona terapéutica entre el aporte óptimo y el aporte tóxico. En la figura 1 se muestra el zonado descrito al que quedan sujetos los elementos traza.

{Ver figura 1}

A lo largo de esta revisión van a analizarse las principales características e implicaciones del estroncio así como las interacciones biológicas que presenta con el fin de determinar el rol que adquiere en el desarrollo de los seres vivos.

Método

La búsqueda bibliográfica, punto de partida de esta revisión, se realizó entre los meses de enero y abril de 2018. Para llevar a cabo la misma se siguió la secuencia que se describe a continuación.

En un primer momento se plantearon las preguntas a las cuales esta revisión pretendía responder y que guiarían la investigación: ¿Cuál es el papel biológico del estroncio? ¿Cuál es su actividad en la mineralización ósea? ¿En forma de cuántos isótopos puede presentarse? ¿Cuál es la función de estos en la biología?

Conforme tuvo lugar la lectura y análisis de los documentos, surgieron otras preguntas que ampliaron la búsqueda: ¿Qué actividad desempeñan los isótopos de estroncio en el medio ambiente? ¿Qué repercusión tiene en los seres vivos?

Estas preguntas fueron traducidas al lenguaje documental, quedando reducidas a palabras clave.

Con el fin de limitar la búsqueda y obtener las respuestas a dichas preguntas se establecieron una serie de criterios, que se aplicaron en las búsquedas en diferentes bases de datos.

Los resultados obtenidos fueron sometidos a una lectura crítica que condujo a una selección de los artículos más convenientes para la revisión.

Para completar la selección se llevó a cabo una búsqueda inversa, analizando las referencias de los artículos elegidos lo que permitió identificar a los autores y artículos más influyentes.

El proceso descrito se detalla en la tabla 1.

{Ver tabla 1}

Desarrollo

El estroncio (Sr) es un metal alcalinotérreo perteneciente al grupo 2 de la tabla periódica, junto al calcio (Ca) y el magnesio (Mg), aunque con niveles de energía más completos que los citados. Este hecho le confiere propiedades atómicas (electronegatividad, radio atómico, carácter metálico...) similares a las de ambos, lo que condiciona su papel en los organismos vivos. En la tabla 2 se lleva a cabo una comparativa de las principales propiedades de los tres átomos.

{Ver tabla 2}

El elemento químico fue identificado por primera vez en 1790 en las minas de plomo de *Strontian*, población a la cual debe su nombre. En 1808 Sir Humphry Davy aisló el metal estroncio por primera vez.³

El número atómico del estroncio es 38. La distribución de sus electrones sigue la forma: $1s^2, 2s^2, 2p^6, 3s^2, 3p^6, 3d^{10}, 4s^2, 4p^6, 5s^2$; por lo que se desprende con facilidad de los dos electrones del nivel 5s, convirtiéndose en el catión Sr^{2+} . El radio de dicho ion es 1.13 Å. Las propiedades fisicoquímicas se recogen en la tabla 3.

{Ver tabla 3}

1. Fuentes de estroncio

En la naturaleza, el estroncio se halla formando parte de diferentes minerales como son la celestina ($SrSO_4$) y estroncianita ($SrCO_3$).⁴Supone un 0.03% de la corteza terrestre, frente al 3.63% que supone el calcio.⁵El estroncio se desprende de la corteza terrestre y es liberado a la atmósfera como resultado de procesos naturales.

Es uno de los cinco principales cationes presentes en la agua de mar, en una concentración media de 8.1 ppm. Las fuentes de agua naturales, como ríos y pozos, contienen cantidades de estroncio que pueden variar entre 0.001 y 39 mg/L.^{6,7}

La principal fuente de estroncio para el ser humano es la dieta, siendo la vía respiratoria una fuente de menor importancia. El contenido de estroncio en el aire es aproximadamente 20 ng/m³.⁶

Una dieta normal contiene entre dos y cuatro mg de estroncio al día. Los alimentos más ricos en estroncio son los vegetales y cereales, variando la concentración en estos en función de las áreas geográficas en las que se desarrollan. Podría concluirse que la ingesta de estroncio es insignificante en comparación a la de calcio.⁷

2. Metabolismo en el ser humano

En el arquetipo fisiológico, la cantidad total de estroncio se cuantifica en aproximadamente 320 mg, variando de unos tejidos a otros: costilla, 110 ppm; vértebra, 100 ppm; aorta, 33 ppm; íleon, 25 ppm; duodeno, 11 ppm; pulmón, 8,2 ppm; riñón, 5,2; corazón, 2,6 ppm; e hígado, 1,6 ppm. Se distribuye de forma similar al calcio, lo que implica que más del 99% se deposita en hueso, tejido conectivo y dientes.⁶

La cinética de estroncio ha sido investigada principalmente con la cinética del calcio, pues son elementos con características físicas y químicas comunes, lo que les confiere una participación similar en procesos biológicos. Difieren, sin embargo, en el control homeostático al que está sujeto el calcio, careciendo el estroncio de dicho control.

2.1. Absorción

La absorción intestinal es la principal vía de entrada del estroncio en el organismo, seguida de la vía respiratoria. Diversos estudios establecen que la absorción de estroncio y calcio es comparable, planteándose como marcador de absorción de calcio.⁸ Sips et al.⁹ determinan que la biodisponibilidad del estroncio fue del 25%, al administrarse en ayuno, y del 19%, administrándose con alimentos, presentando variaciones interindividuales del 20 y el 24%, respectivamente.

La absorción de estroncio es un proceso vitamina D-dependiente, que tiene lugar tanto por mecanismos activos como pasivos. La presencia de calcio en líquido perfundido inhibe la absorción pasiva pero no se observan apenas modificaciones en la absorción activa.¹⁰

2.2. Excreción

La principal vía de eliminación del estroncio es la excreción renal, aunque también presenta alternativas de eliminación minoritarias, encontrándose en heces, leche materna y sudor.⁷

El estroncio excretado en las heces procede del estroncio de la dieta que no ha sido absorbido o directamente de la excreción intestinal, observándose una relación directa de esta excreción con el contenido sanguíneo de estroncio.⁷

La concentración de estroncio excretado a través de la lactancia, siendo inferior a la de calcio, se estima en 74 µg/L.⁷

La excreción renal se lleva a cabo a través de transportadores de membrana de los túbulos renales, compartidos con el calcio. Si bien el transportador es común para ambos iones, quizá debido al mayor tamaño del estroncio frente al calcio, el aclaramiento del estroncio es tres veces el del calcio.⁷

2.3. Toxicidad

Es conocido, y quizá este paradójico hecho retardara las investigaciones en el desarrollo del estroncio como fármaco antirresortivo, que dietas con grandes cantidades de estroncio, superiores a los 44 g/L, pueden producir alteraciones en el tejido óseo,

expresadas en una disminución de la mineralización ósea y del contenido de hidroxapatita y calcio en el hueso.⁶

Los cambios óseos observados en experimentación con animales expuestos a grandes dosis de estroncio, siendo más marcados cuando la ingesta de calcio es baja, son similares a las lesiones raquílicas. El mecanismo de producción de dichas alteraciones parece ser una combinación de alteraciones en la absorción intestinal junto a una reducción de la producción renal de 1,25-dihidroxicolecalciferol.⁷ Los jóvenes parecen ser más sensibles al exceso de estroncio, además de presentar efectos más lesivos sobre el hueso, secundarios al déficit de calcio y vitamina D.

La alteración en la absorción intestinal de calcio, secundaria al mayor aporte de estroncio, podría deberse a las similitudes existentes entre ambos metales, hecho que les proporciona canales de absorción comunes, mediados por mecanismos tanto activos como pasivos, que presentan mayor afinidad por el calcio. Se trata, por lo tanto, de una inhibición competitiva que ha sido demostrada tanto en cortes intestinales como en tejidos perfundidos.

Además de poseer canales transmembrana comunes, el estroncio y el calcio comparten la proteína transportadora *Ca-binding protein* (CaBP) que, del mismo modo, presenta mayor afinidad por el calcio que por el estroncio, aumentando la cantidad de estroncio libre y por tanto activo, que inhibe la enzima 1-hidroxilasa renal, disminuyendo de esta forma la producción de 1,25-(OH)₂ vitamina D₃.⁷

Los análisis de experimentación sobre ratas embarazadas han demostrado reducir el contenido de CaBP, tanto en el intestino materno como en la placenta, lo que conlleva una hipomineralización del esqueleto fetal.⁷

Verberckmoes et al.¹¹ objetivan, mediante experimentación in vitro, una deficiente formación de hidroxapatita tras dosis medias-altas de estroncio.

Alteraciones similares presentan los pacientes sometidos a tratamiento mediante diálisis, en los que existe una prevalencia de osteomalacia en torno al 5%, superior a la media poblacional (1%).¹² En estos pacientes se observan elevados ratios estroncio/calcio en hueso, atribuibles a las elevadas concentraciones de estroncio en el fluido de diálisis. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios finales no sometidos a diálisis presentan niveles normales de estroncio en el hueso y una elevada prevalencia de osteomalacia, por lo que existen dudas en los mecanismos de producción.

3. Isotopos de estroncio

Se trata de un elemento con un peso atómico de 87.63, quedando compuesto por los isótopos naturales: ⁸⁴Sr (0.56%), ⁸⁶Sr (9.86%), ⁸⁷Sr (7.02%), y ⁸⁸Sr (82.58%).¹³

Además de dichos isótopos estables, se conocen al menos 31 isótopos radiactivos, productos de la fisión nuclear de otros átomos.¹⁴

La mayoría de ellos poseen vidas medias muy cortas, por lo que sus efectos son efímeros y su producción carece de relevancia. Sin embargo, otros perduran en el medio durante más tiempo, lo que conlleva consecuencias en los seres vivos que lo habitan.

En la tabla 4 se recogen las propiedades de los más relevantes, determinándose su relevancia atendiendo a la vida media que poseen.

{Ver tabla 4}

Especial importancia recibe el isótopo ^{90}Sr , emisor de partículas β , con una vida media en torno a los 29 años. El ^{90}Sr es producido en reacciones nucleares, tanto en armas como en reactores, donde se produce la fisión de uranio y plutonio, ^{235}U , ^{238}U y ^{239}Pu .⁶

En la figura 2 se muestra el gráfico de rendimiento del ^{235}U . Al someter a fisión al ^{235}U , el promedio de las masas de los fragmentos es de 118, no obstante, pocos fragmentos se encuentran en este promedio. Se producen, sin embargo, muchos más fragmentos desiguales, cuyas masas se sitúan alrededor de 95 y 137.

{Ver figura 2}

Como ya se ha comentado, el estroncio se comporta de forma similar al calcio cuando se introduce en el organismo, tendiendo a depositarse en el tejido óseo. Aproximadamente el 30% del ^{90}Sr introducido de forma oral será absorbido y transportado en sangre, de manera similar al calcio. El porcentaje de absorción podría ser más elevado en niños. Este hecho implica que la ingesta sea una ruta de exposición importante, particularmente cuando el ^{90}Sr es liberado en el ambiente.

Una vez introducido en el organismo, la mayor parte del ^{90}Sr se deposita en el tejido óseo, emitiendo partículas β , que poseen la capacidad de ionizar biomoléculas en un rango de 1 cm, lo que origina un importante daño tisular. El principal órgano afectado por la exposición a esta radiación es la médula ósea, incrementándose notoriamente el riesgo de leucemia y neoplasias óseas.

Los niveles de ^{90}Sr en la superficie terrestre debidos a la precipitación tras pruebas de armas nucleares oscilan alrededor de 3.7 Bq/Kg.¹⁵ Stamoulis et al.¹⁶ determinan la concentración de ^{90}Sr en tejido óseo y dental tras cuatro años de análisis (1992-1996) de huesos y dientes de la población griega. En el citado estudio se manifiesta que la concentración de ^{90}Sr , resultado de pruebas nucleares excede, con creces, a la producida tras el accidente de Chernóbil. Sahoo et al.¹⁷ publican en 2016 los resultados del análisis de 16 muestras de corteza terrestre, obtenidas de la zona de exclusión de Fukushima, en el que se muestra un aumento de la concentración de ^{90}Sr , evidenciándose una importante proporción atribuible a la contaminación producida en ensayos de armamento nuclear.

El análisis de las consecuencias tras exposiciones prolongadas se ha llevado a cabo en las poblaciones en torno al río Tetcha, al sur de los montes Urales, donde fueron vertidos residuos radiactivos durante el periodo comprendido entre 1949 y 1956. Se estima que alrededor del 2.5% de las muertes por tumores sólidos y el 63% de las muertes por leucemia se asocian a la exposición a la radiación.¹⁸

4. Actividad en el organismo

4.1. Actividad en tejido muscular

En estudios del efecto del estroncio en mecanismos de feedback calcio-dependientes se observa que el calcio desencadena la liberación de estroncio del retículo sarcoplasmático de los miocitos ventriculares en roedores.¹⁹

Al estudiar la contracción muscular mediada por acetilcolina en el músculo detrusor del gato, se objetivó que el estroncio bloquea la liberación de calcio intracelular, inhibiendo la contracción. Del mismo modo, se observó que la contracción del músculo liso de la vena porta, inducida por adrenalina, se inhibe al reemplazar el calcio por estroncio.⁷

El interés derivado de estas observaciones queda pendiente de nuevas investigaciones, contemplando sus posibilidades farmacológicas y fisiológicas.

4.2. Actividad en tejido óseo

Las primeras investigaciones que establecieron una relación entre el estroncio y el tejido óseo se remontan a 1870, cuando Papillon describió la incorporación de estroncio al hueso, sustituyendo al calcio normalmente presente en el mismo. Posteriormente, en 1874, Köning mostró, tras alimentar a ratones con fosfato de estroncio, que esta incorporación de estroncio al hueso se acompañaba de una disminución de su contenido de calcio.²⁰

Kinney y McCollum en 1923 confirmaron estas observaciones tras analizar las cenizas de los huesos de ratas que habían sido alimentadas con carbonato de estroncio. En esta investigación se demostró además, que la incorporación de estroncio al tejido óseo se producía a mayor velocidad en individuos jóvenes.²¹

En 1951, MacDonald et al.²² describen con mayor detalle la incorporación de estroncio al tejido óseo, tras analizar mediante difracción de rayos X (XRD) el hueso de ratas a las que se les había inyectado cloruro de estroncio. En su estudio expone que el estroncio altera la morfología de la hidroxiapatita, lo que sugiere que es incorporado a la estructura reticular.

En 1952, Shorr y Carter plantean que el estroncio podría mejorar la formación ósea, tras observar un aumento de la mineralización ósea en humanos tratados con lactato de estroncio. En 1959, McCasin y Janes observaron que el lactato de estroncio producía una reducción del dolor óseo y aumentaba la masa ósea en pacientes con osteoporosis.²¹

En 1986 Marie y Hott²³ evidencian, mediante experimentación con ratones, que el estroncio aumenta la formación de hueso y disminuye la resorción ósea.

En 1993, Marie et al.²⁴ describen la actividad de una nueva sal de estroncio, que disminuía la resorción ósea e incrementaba el volumen óseo sin inducir desmineralización. Esta sal es el fármaco antirresortivo conocido en la actualidad como ranelato de estroncio y que será analizado en la presente revisión.

Osteoporosis

La osteoporosis es una enfermedad caracterizada por una disminución de la masa ósea acompañada de un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que le confiere un aumento de su fragilidad, incrementando el riesgo de fracturas.²⁵

En 1994, la OMS²⁶ recomendó una definición clínica, basada en mediciones de la densidad mineral ósea (DMO), expresada en desviaciones estándar, llamadas *T-score*, que representan la diferencia entre la media de DMO y la DMO que presenta el paciente.

- Individuo sano: $T\text{-score} \geq -1$ DE
- Osteopenia: *T-score* entre -1 y -2.4 DE.
- Osteoporosis densitométrica: *T-score* ≤ -2.5 DE.
- Osteoporosis establecida: *T-score* ≤ -2.5 DE con una o más fracturas por fragilidad.

En la actualidad, los tratamientos antiosteoporóticos²⁷ disponibles distan de resultar eficaces. Por ello, quizá las medidas preventivas sean las más efectivas, siendo los objetivos los siguientes:

- Optimizar el desarrollo esquelético y maximizar el pico de masa ósea, mediante nutrición adecuada y actividad física.
- Evitar las causas y los factores conocidos de osteoporosis secundaria, entre los que se encuentran tabaco y alcohol, déficit de calcio y vitamina D, dietas hiperproteicas, delgadez...
- Preservar la integridad estructural del esqueleto.
- Prevenir fracturas.

El tratamiento farmacológico, además de suplir los déficits, si los hubiera, de calcio y vitamina D, va dirigido a estimular la formación y disminuir la resorción óseas.

Los fármacos de primera línea son los bifosfonatos (alendronato, risedronato, ácido zoledrónico...), que son absorbidos en los cristales de hidroxiapatita, donde inhiben la acción de los osteoclastos.

El tratamiento hormonal, estrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), como el raloxifeno, también desempeñan una función importante en el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios (aumento del riesgo cardiovascular y de incidencia de tumores ginecológicos), son fármacos de segunda línea y en pacientes muy seleccionados.

La calcitonina es otro fármaco empleado en la actualidad que retrasa la desmineralización, inhibiendo los osteoclastos. Su eficacia en la conservación de la densidad ósea es similar a la de los estrógenos, con menores efectos adversos.

Como alternativa en pacientes, con un perfil muy concreto, que presenten patología resistente a los tratamientos indicados se encuentra el ranelato de estroncio. En la actualidad es un fármaco autorizado para el tratamiento de la osteoporosis severa con alto riesgo de fracturas, en hombres y en mujeres posmenopáusicas.²⁸ A continuación se desarrollan las características del mismo.

Ranelato de estroncio

El ranelato de estroncio es un fármaco constituido por dos átomos de estroncio y una molécula de ácido ranélico, un ácido orgánico con características farmacológicas y fisicoquímicas favorables.²¹

{Ver figura 3}

Tras administrarse por vía oral, en el estómago, a consecuencia del bajo pH, el ranelato de estroncio es disociado en ácido ranélico y dos iones Sr^{2+} .

El ácido ranélico es una molécula sin actividad farmacológica que se elimina por vía urinaria. Los iones de estroncio son absorbidos en el intestino delgado y pasan a torrente sanguíneo, acumulándose mayoritariamente en el tejido óseo.

Frente a otros fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis, el mecanismo de acción del ranelato de estroncio resulta novedoso debido a su acción dual: promoviendo la formación ósea, mediada por osteoblastos, e inhibiendo la resorción ósea, secundaria a la actividad de osteoclastos. En definitiva, el resultado final es un aumento de la densidad mineral ósea.

{Ver figura 4}

Los mecanismos, a nivel molecular, por los que el ranelato de estroncio interacciona con osteoblastos y osteoclastos no se conocen con exactitud. Se han planteado diversas teorías.

Las células óseas, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, poseen en su membrana la proteína *Ca-sensing receptor* (CaSR), un receptor acoplado a proteína G.

Este receptor puede ser modulado, activado o inhibido, por diferentes iones y moléculas. Debido a su similitud estructural con el calcio, el estroncio se comporta como un agonista del CaSR, activando múltiples vías de señalización intracelulares que regulan el comportamiento y el destino de las células, lo que produce, en última instancia, un remodelado óseo.^{21,29}

La proteína CaSR interviene, como eslabón de señalización, en la proliferación de osteoblastos y en la apoptosis de osteoclastos.

- Actividad sobre osteoblastos

El estroncio puede activar al CaSR de los osteoblastos, lo que conduce a la producción de inositol-1,4,5-trifosfato (IP^3) y a la señalización a través de la vía de las MAP quinasas (MAPK) y de la vía WNT. El resultado de esta activación es un aumento del tejido óseo, al inducir la supervivencia, proliferación y diferenciación de osteoblastos.^{21,29}

Se han planteado otros mecanismos que sugieren que además de las CaSR, otros receptores, como la *ERK 1/2-phosphorylation*, median la respuesta de los osteoblastos al estroncio. Esto indica que el estroncio podría inducir la expresión de la ciclooxigenasa (COX)-2 y las prostaglandinas E2 (PGE2).²⁹

- Actividad sobre osteoclastos

Otra hipótesis plantea que el estroncio podría inhibir la resorción ósea, al aumentar la actividad de la osteoprotegerina (OPG) y disminuir el ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL) expresado por los osteoblastos, lo que conduce a una disminución del desarrollo y actividad de osteoclastos. La proteína OPG inhibe la génesis de osteoclastos inducida por RANKL al actuar como *decoy receptor* para el RANKL.²⁹

La activación del CaSR en los osteoclastos induce la apoptosis de estos, mediada por una vía de señalización dependiente de la activación de diacilglicerol-protein quinasa C (DAG-PKC), disminuyendo de esta forma su actividad resorptiva.²¹

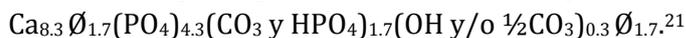
- Depósito en tejido óseo

Además de estimular la formación ósea, modulando la actividad celular, el estroncio se incorpora a la matriz ósea.

La matriz ósea es un material compuesto por dos fases a escala nanométrica: una fase orgánica, que supone el 35%, y una fase mineral, que compone el 65% restante.

La fase orgánica está compuesta principalmente por proteínas, entre las que el colágeno es la más abundante, siendo el tipo I el más frecuente, si bien existen otras proteínas no colágenas (NCP), como la osteopontina (OPN) y la sialoproteína ósea (BSP).

La fase mineral consiste en un depósito de fosfato cálcico. Este depósito podría describirse como un análogo de la hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). Sin embargo, esta apatita presenta una serie de variaciones, adquiriendo las características de una red menos cristalizada y no estequiométrica, lo que asegura su óptimo funcionamiento. La siguiente fórmula química podría representar con más precisión los componentes y proporciones reales en las que se presentan formando la apatita ósea:



{Ver figura 5}

Una propiedad interesante que presenta la apatita ósea es la posibilidad de integrar en su estructura cristalina una gran variabilidad de iones, lo que le confiere gran adaptabilidad mineral. La integración de estroncio en la matriz ósea ha sido descrita en numerosos estudios, tanto en animales como en seres humanos.^{30,31}

Se han propuesto mecanismos por los que el estroncio se incorpora en la apatita, que implican adsorción e intercambio iónico reversible en la superficie del cristal, así como sustituciones iónicas de calcio por estroncio dentro de la red de apatita.²¹

El radio iónico del Sr^{2+} es 1.13 Å, mayor que el del Ca^{2+} que es inferior a uno (0.99 Å), lo que implica una expansión de la estructura cristalina cuando el calcio es sustituido por estroncio. La observación de esta expansión permite aproximar el porcentaje de estroncio que se encuentra presente en la apatita.²¹

{Ver figura 6}

Midiendo mediante XRD el aumento de los parámetros reticulares, Querido et al. determinan que el estroncio se incorpora a la hidroxiapatita, sustituyendo en menos del

10% al calcio de la red. Li et al. estiman en un 5% el porcentaje de calcio sustituido por estroncio, mientras que Farlay et al. lo hacen entorno al 12%. Esta variabilidad parece obedecer a la dosis de tratamiento y duración del mismo.²¹

El estroncio se incorpora al tejido óseo de un modo muy heterogéneo, presentando gran variabilidad tanto en diferentes huesos como en las regiones del mismo hueso. Esta heterogeneidad ha sido estudiada por diferentes autores. Boivin et al.³⁰ afirman que el estroncio se deposita únicamente en el tejido óseo formado durante el tratamiento con ranelato de estroncio. En este mismo estudio, estiman que, tras tres años de tratamiento, tan solo el 37% del tejido óseo contenía estroncio. Doublier et al.³² afirman que este valor fluctúa considerablemente en función de la duración del tratamiento, siendo de 2.2% tras dos meses de tratamiento, hasta 48% tras cinco años. También mostraron que el estroncio tiene una mayor tendencia a incorporarse en el hueso trabecular que en el cortical, hecho atribuible, probablemente, a la mayor tasa de remodelación ósea a la que está sujeto el hueso trabecular frente al cortical. El depósito de estroncio varía significativamente entre diferentes huesos. La mandíbula y la cresta ilíaca poseen niveles más altos de estroncio, mientras que los niveles más bajos se encuentran en costillas y vértebras lumbares. Además, se ha observado que la metáfisis femoral posee mayor cantidad de estroncio que la diáfisis. Estas diferencias podrían atribuirse a los diferentes tipos de tejido óseo, trabecular y cortical, respectivamente, así como a las diferentes tasas de remodelado óseo y el flujo sanguíneo al que están sujetos.²¹

Verberckmoes et al.¹¹ sugieren que la actividad de estroncio es dosis-dependiente. Mientras que el estroncio a bajas concentraciones interfiere con la formación de hueso mediando en la diferenciación celular, cuando las concentraciones son mayores, produce efectos en la mineralización ósea, incorporándose a la hidroxiapatita en formación.

- Utilización terapéutica

La eficacia y seguridad del ranelato de estroncio ha sido investigada por diferentes autores.

O'Donnell et al.³³ llevan a cabo una revisión sistemática para determinar la eficacia y seguridad del ranelato de estroncio en el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. La población a estudio se definió como mujeres con fracturas vertebrales y/o *T-score* de la DMO ≤ -2.5 DE. En la revisión se incluyeron ensayos controlados aleatorizados de al menos un año de duración, en los que se comparaba el ranelato de estroncio frente a placebo y los informes de incidencia de fracturas, DMO y eventos adversos. En esta revisión se concluyó que existe evidencia plata (*Cochrane musculoskeletal*) de aconsejar el tratamiento con 2 g/día de ranelato de estroncio en mujeres posmenopáusicas para reducir el riesgo, en un 37%, de fractura vertebral y en menor medida, un 14%, de fractura no vertebral. Además, se observó un aumento de la DMO en las poblaciones tanto en tratamiento como en prevención, siendo este aumento dosis-dependiente. Durante el seguimiento no se produjeron eventos adversos importantes, si bien, los autores apuntan que los potenciales efectos secundarios neurológicos y vasculares precisan mayor exploración.

Kaufman et al.³⁴ realizan un ensayo aleatorizado para establecer la eficacia y seguridad del ranelato de estroncio en hombres con osteoporosis primaria. En el ensayo, doble ciego,

comparan con placebo el tratamiento con ranelato de estroncio (2 g/día) durante dos años. En sus resultados concluyen que los efectos del ranelato de estroncio en la DMO en hombres con osteoporosis son similares a los obtenidos en mujeres con osteoporosis, lo que apoya el tratamiento con ranelato de estroncio en hombres.

Si bien durante los estudios referidos, en los que se prueba la eficacia del ranelato de estroncio, no se percibieron importantes efectos adversos, en 2014, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC), tras finalizar la revisión del balance riesgo-beneficio, considerándolo desfavorable, recomienda suspender la autorización de comercialización.²⁸

En esta revisión se analizan los datos de eventos tromboembólicos y cardíacos procedentes de ensayos clínicos. Se observa un incremento de cuatro casos de eventos cardíacos graves por cada 1000 pacientes/año, en comparación con placebo. El incremento fue similar para el tromboembolismo venoso. A lo expuesto se asocian otros riesgos importantes, como son hepatitis, citopenias, alteraciones de conciencia, convulsiones y reacciones cutáneas graves.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), tras revisar las recomendaciones del PRAC, considera que el incremento del riesgo cardiovascular puede ser controlado restringiendo el uso del fármaco a pacientes de alto riesgo de fractura, sin patología cardiovascular que no posean otra alternativa terapéutica. Con estas recomendaciones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁵ informa:

- Ranelato de estroncio solo debe utilizarse en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura, que no pueden utilizar ninguna otra alternativa terapéutica. La decisión de utilizar ranelato de estroncio debe realizarla un médico con experiencia en el tratamiento de esta patología.
- Ranelato de estroncio no debe utilizarse en pacientes que presenten o hayan presentado cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular, o que sufran hipertensión arterial no controlada. En caso de que alguna de estas circunstancias ocurriera durante el tratamiento, éste deberá interrumpirse.
- Antes de comenzar el tratamiento, y periódicamente a lo largo del mismo, debe evaluarse el riesgo cardiovascular del paciente y, en base a ello, valorar la pertinencia de iniciar o continuar el tratamiento.

5. Síntesis

Debido a su similitud química con el calcio, el estroncio es un elemento con importante actividad en el metabolismo óseo, actividad que parece ser dosis-dependiente.

Mientras que dosis bajas de estroncio actúan en el tejido óseo aumentando la DMO, al estimular a osteoblastos e inhibir a osteoclastos; esta modulación celular desaparece al aumentar la dosis. Además, el estroncio, que se incorpora en la hidroxiapatita, en concentraciones muy elevadas puede producir, paradójicamente, alteraciones desfavorables en la mineralización ósea.

Esta afinidad por el tejido óseo merece especial atención cuando el estroncio se presenta en su variante isotópica ^{90}Sr . Con una vida media de 28.9 años, el ^{90}Sr se deposita en el tejido óseo, emitiendo partículas β , con una elevada capacidad para ionizar las biomoléculas circundantes. Esta radiación produce un incremento notorio del riesgo de leucemias y neoplasias óseas.

A principios de este siglo, se comercializó el fármaco antirresortivo ranelato de estroncio, fármaco que ha permitido grandes avances en el conocimiento de la interacción del estroncio con el tejido óseo.

La singularidad del fármaco, frente a otros fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis, viene determinada por su actividad en el tejido óseo. El estroncio del fármaco se incorporándose a la matriz ósea, además de promover la formación de tejido, modulando la actividad de las células óseas, al estimular a osteoblastos e inhibir e inducir apoptosis de osteoclastos.

Sin embargo, pese a la constatada efectividad del fármaco, los efectos adversos del mismo han restringido su uso, al considerar desfavorable el balance beneficio-riesgo. Debido al aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares y tromboembolismo venoso, en la actualidad el fármaco está indicado únicamente en pacientes con osteoporosis grave y alto riesgo de fractura en lo que no existan otras alternativas terapéuticas y no presenten antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, patología cerebrovascular o hipertensión arterial no controlada.

Tras la revisión y análisis de la literatura referente y habiendo conocido el papel que desempeña el estroncio en el organismo, destacando su actividad en el tejido óseo, a la vista de nuevas investigaciones que aporten más información, se concluye que el estroncio puede ser considerado elemento semiesencial.

Conclusiones

1. El ranelato de estroncio está indicado sólo en pacientes, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, con osteoporosis severa y alto riesgo de fracturas y en los que no exista alternativa terapéutica.
2. El ^{90}Sr , resultado de la fisión nuclear, presenta dos características, su larga vida media y su fijación ósea, lo que le confiere una importante peligrosidad, al incremento del riesgo de determinadas neoplasias. Esto le hace ser el principal elemento de irradiación artificial humana.
3. Tras revisar la literatura, histórica y reciente, sobre el papel biológico del estroncio, su efecto único sobre el hueso, estimulando osteoblastos e inhibiendo osteoclastos, podría ubicarlo entre los elementos semiesenciales.

Anexo

Base de datos bibliográfica (BDB)	Criterio de búsqueda	Filtros de búsqueda	Resultados	Artículos seleccionados
Pubmed	<i>Biological role strontium</i>	5 years	31 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Strontium and strontium ranelate: Historical review.</i> • <i>Strontium (Sr) elicits odontogenic: A therapeutic role for Sr in dentine repair.</i>
	<i>Strontium-90 concentration bones</i>		13 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Sr⁹⁰ concentration in human bones and teeth in Greece.</i> • <i>Sr⁹⁰ activity in exclusion zone of the Fukushima</i>
	<i>Techa river cohort</i>		20 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007</i>
Sciencedirect	<i>Strontium bone mineral</i>	2018,2017, reviews	90 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Strontium and strontium ranelate: Historical review.</i> • <i>Application of strontium and its isotopes in biological related fields.</i> • <i>The effects of strontium on bone mineral.</i>
	<i>Strontium environment human health</i>	2011-2018, encyclopedia of environmental health	13 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Strontium in the Environment and Possible Human Health Effects</i>
	<i>Biological role strontium bone</i>	Review article. Publication title: Bone	9 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>The biological role of strontium</i>

Cochrane library	<i>Biological role strontium</i>		2 resultados	–
	<i>Strontium bone</i>	<i>Reviews Trials 2010-2018</i>	32 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Effects of strontium ranelate and alendronate (osteoporosis)</i> • <i>Distribution of strontium and mineralization</i> • <i>Efficacy and Safety of Strontium (osteoporosis man)</i>
	<i>Strontium isotope</i>		7 resultados	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Intestinal strontium absorption</i>

Tabla 1. Resumen del metodología y criterios de búsqueda.

Elemento	Número Atómico	Peso Atómico	Cantidad (g)	% en el cuerpo
Mg	12	24.32	19	0.027
Ca	20	40.08	1000	1.4
Sr	38	87.63	0.32	0.00044

Tabla 2. Comparativa de las propiedades físicas y su distribución en el cuerpo (tomando de referencia al arquetipo humano) entre el magnesio, el calcio y el estroncio.⁷

Densidad	2.63 g/cm ³
Punto de fusión	772 °C
Punto de ebullición	1372°C
Valencia	2
Potenciales de oxidación $\text{Sr} \rightarrow \text{Sr}^{2+} + 2e^-: 2.89\text{V}$ $\text{Sr} + 20\text{H} + 8 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Sr}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O} + 2e^-: 2.99\text{V}$	

Tabla 3. Propiedades físicoquímicas del estroncio.⁴

Isótopo	Z	N	Masa isotópica	Vida media	Partícula emitida
⁸⁵ Sr	38	47	84.9129	64.85 días	ε
⁸⁹ Sr	38	51	88.9074	50.57 días	β-
⁹⁰ Sr	38	52	89.9077	28.90 años	β-

Tabla 4. Isótopos radiactivos de estroncio.

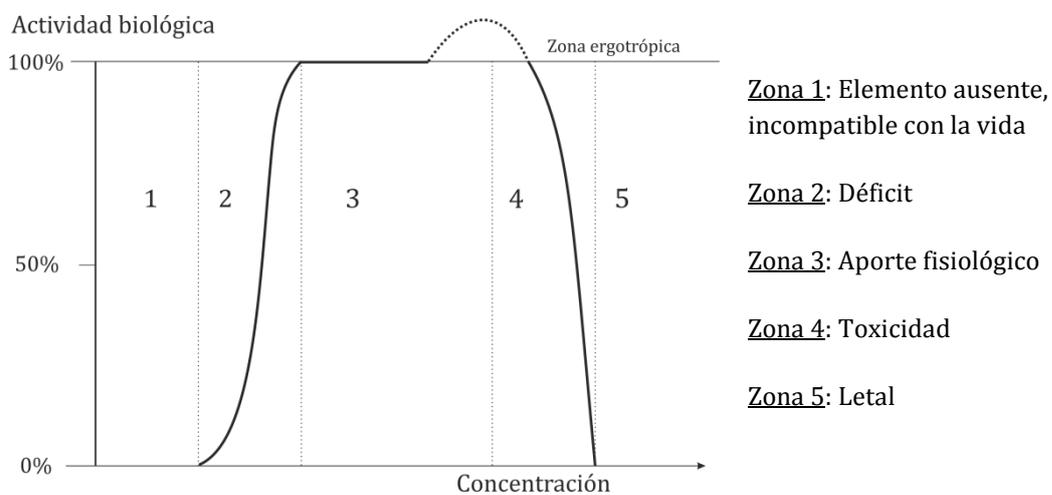


Figura 1. Zonado de elementos traza.¹

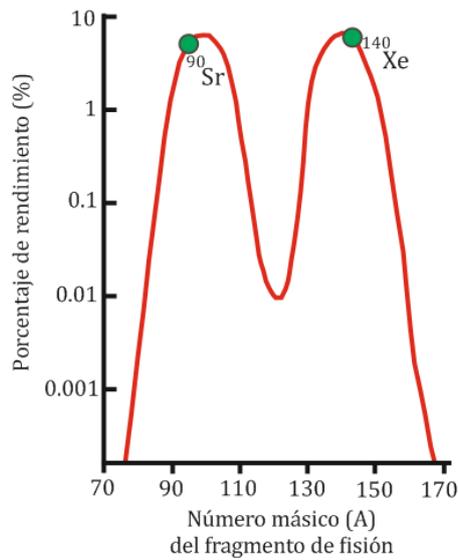


Figura 2. Fragmentos de fisión de ^{235}U .

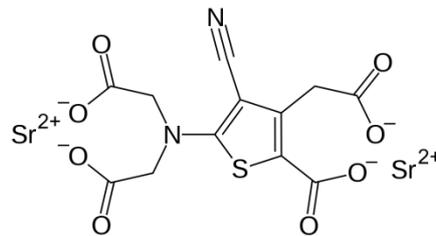


Figura 3. Ranelato de estroncio.



Figura 4. Efectos del ranelato de estroncio.²⁹

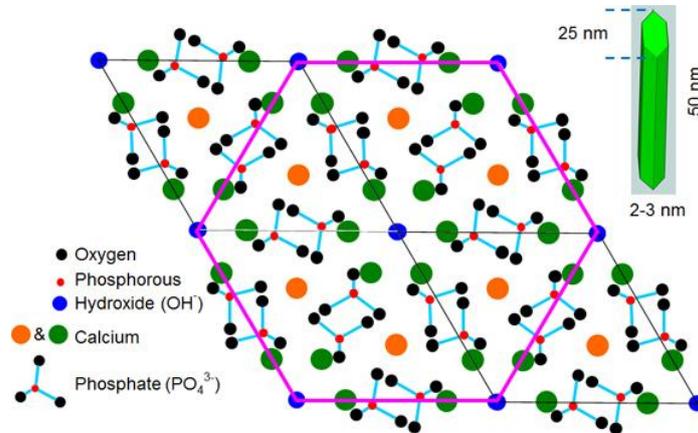


Figura 5. Hidroxiapatita.³⁶

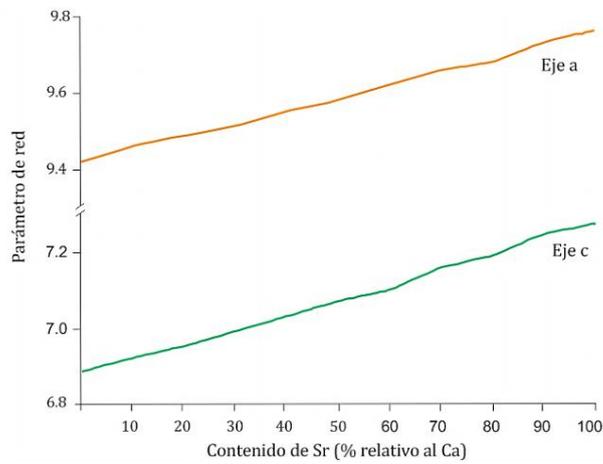


Figura 6. Incremento de los parámetros de red de hidroxiapatita dependiente del contenido de Sr.²¹

Bibliografía

1. Escanero JF, Villanueva J, Sabino E, Gandarias JM. Elementos traza. Zaragoza: Egido; 2001.
2. University of Wisconsin-Madison. Essential Elements for Plant Growth [Internet]. [cited 2018 Apr 18]. Available from: <http://soils.wisc.edu/facstaff/barak/soilscience326/essentl.htm>
3. Partington JR. The Early History of Strontium. *Ann Sci.* 1942;5(2):157–66.
4. Skoryna SC. Handbook of Stable Strontium. New York: Plenum Press; 1981.
5. Michael F. Recent estimates of the abundances of the elements in the earth's crust. *Usgs* [Internet]. 1953;1–6. Available from: <https://pubs.usgs.gov/circ/1953/0285/report.pdf>
6. Höllriegel V, München HZ. Strontium in the Environment and Possible Human Health Effects. *Encycl Environ Heal.* 2011;268–75.
7. Pors Nielsen S. The Biological Role of Strontium. *Bone.* 2004;35(3):583–8.
8. Sips AJAM, Van der Vijgh WJF, Barto R, Netelenbos JC. Intestinal strontium absorption: From bioavailability to validation of a simple test representative for intestinal calcium absorption. *Clin Chem.* 1995;41(10):1446–50.
9. Sips AJ, van der Vijgh WJ, Barto R, Netelenbos JC. Intestinal absorption of strontium chloride in healthy volunteers: pharmacokinetics and reproducibility. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 1996 Jun [cited 2018 Mar 27];41(6):543–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8799520>
10. Escanero J, Carre M, Miravet L. Effets des différents métabolites de la vitamine D3 et de la concentration calcique sur l'absorption intestinale de strontium. *Comptes rendus des séances la Société Biol.* 1976;170:47.
11. Verberckmoes SC, De Broe ME, D'Haese PC. Dose-dependent effects of strontium on osteoblast function and mineralization. *Kidney Int.* 2003;64(2):534–43.
12. Catellano J, Román J, Rosas J. Enfermedades Reumáticas Actualización SVR. 2008;(1):512. Available from: <http://www.svreumatologia.com/wp-content/uploads/2013/10/Cap-40-Osteomalacia.pdf>
13. NuDAT2 - Nndc - Brookhaven National Laboratory [Internet]. [cited 2018 Apr 18]. Available from: <http://www.nndc.bnl.gov/nudat2/reCenter.jsp?z=38&n=46>
14. Audi G, Bersillon O, Blachot J, Wapstra AH. The NUBASE evaluation of nuclear and decay properties. *Nucl Phys A.* 2003;729(1):3–128.
15. Organización Mundial de la salud. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. In: *Radiation A review of human carcinogens.* 2011. p. 109,183.
16. Stamoulis KC, Assimakopoulos PA, Ioannides KG, Johnson E, Soucacos PN. Strontium-90 concentration measurements in human bones and teeth in Greece. *Sci Total Environ.* 1999;229(3):165–82.
17. Sahoo SK, Kavasi N, Sorimachi A, Arae H, Tokonami S, Mieltski JW, et al. Strontium-90 activity concentration in soil samples from the exclusion zone of the Fukushima daiichi nuclear power plant. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6(April):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep23925>
18. Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova E V, Degteva MO, Ron E, Vyushkova O V, et al. Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat Res* [Internet]. 2005 Nov [cited 2018 Apr 24];164(5):602–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16238437>
19. Spencer CI, Berlin JR. Calcium-induced release of strontium ions from the sarcoplasmic reticulum of rat cardiac ventricular myocytes. *J Physiol.* 1997;504(3):565–78.

20. Dow EC, Stanbury JB. Strontium and Calcium Metabolism in Metabolic Bone Diseases. *J Clin Invest.* 1960;39(6).
21. Querido W, Rossi AL, Farina M. The effects of strontium on bone mineral: A review on current knowledge and microanalytical approaches. *Micron.* 2016;80:122–34.
22. MacDonald, N.S., Ezmirlian, F., Spain, P., McArthus, C. The ultimate site of skeletal deposition of strontium and lead. *J Biol Chem.* 1951;189 (1).
23. Marie PJ. Strontium ranelate: A dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18(SUPPL. 1):11–5.
24. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, et al. 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(5):607–15.
25. Gracia Ruiz ML. *Metabolismo fosfocálcico. Osteoporosis. Dieta controlada en calcio.* Madrid: Días de Santos; 2012.
26. Organización Mundial de la salud. Evaluación del riesgo de fractura y su aplicación en la detección de la osteoporosis postmenopáusica [Internet]. 1994. p. 129. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37205/1/WHO_TRS_843_spa.pdf
27. Lozano J. OSTEOPOROSIS : Prevención y Tratamiento. *Offarm Farm y Soc* [Internet]. 2003;22:13–6. Available from: http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=13&idContenido=13049109&idCategoria=4
28. AEMPS. Ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®): la revisión europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable [Internet]. [cited 2018 May 28]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_01-2014-ranelato-estroncio.htm
29. Pilmane M, Salma-Ancane K, Loca D, Locs J, Berzina-Cimdina L. Strontium and strontium ranelate: Historical review of some of their functions. *Mater Sci Eng C* [Internet]. 2017;78:1222–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.042>
30. 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(4):667–77.
31. Roschger P, Manjubala I, Zoeger N, Meirer F, Simon R, Li C, et al. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res.* 2010;25(4):891–900.
32. Doublier A, Farlay D, Khebbab MT, Jaurand X, Meunier PJ, Boivin G. Distribution of strontium and mineralization in iliac bone biopsies from osteoporotic women treated long-term with strontium ranelate. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(3):469–76.
33. Donnell OS, Cranney A, Ga W, Adachi J, Jy R. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis (Systematic Review). *Cochrane Libr.* 2008;(4).
34. Kaufman J-M, Audran M, Bianchi G, Braga V, Diaz-Curiel M, Francis RM, et al. Efficacy and Safety of Strontium Ranelate in the Treatment of Osteoporosis in Men. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;98(2):592–601. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2012-3048>
35. AEMPS. Finalización de la revisión del balance beneficio-riesgo de ranelato de estroncio (▼Osseor®, ▼Protelos®): restricciones de uso [Internet]. [cited 2018 May 28]. Available from: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_02-2014-ranelato-estroncio.htm
36. IUPUI. Bone Biology and Mechanics Lab: BBML [Internet]. [cited 2018 May 26]. Available from: <http://www.iupui.edu/~bbml/boneintro.html>