



ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

EFFECTO DEL RANELATO DE ESTRONCIO SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN HOMBRES CON OSTEOPOROSIS

Pablo R. Costanzo,^{1*} Helena Salerni,¹ Ariel Sánchez.²

¹ Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO), Buenos Aires, Argentina. ² Centro de Endocrinología, Rosario, Argentina.

Resumen

La osteoporosis afecta al 6-7% de la población masculina. Es alta la proporción de pacientes con fracturas sin diagnóstico previo de esta enfermedad. La mortalidad luego de una fractura es mayor en hombres que en población femenina; a pesar de esto, la mayoría de los pacientes no reciben tratamiento. Los fármacos aprobados, en nuestro medio, para tratar la osteoporosis masculina son: bifosfonatos, teriparatida y ranelato de estroncio. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del ranelato de estroncio sobre la densidad mineral ósea en hombres después de 1 año de tratamiento. Se incluyeron los registros de 20 hombres de 67,8±3,0 años, tratados con ranelato de estroncio (2 g/día) durante 1 año. Todos los pacientes presentaban un T-score inferior a -2,5 en cadera o columna vertebral o un T-score inferior a -2,0 y factores de riesgo de fractura. No hubo modificación de parámetros de laboratorio luego del tratamiento (calcemia, calciuria, fósforo sérico, parathormona, 25(OH)vitamina D, fosfatasa alcalina y desoxipiridinolina) en relación a los basales. Luego del tratamiento con ranelato de estroncio se observó incremento de la densidad mineral ósea en columna lumbar: 0,953±0,029 versus 0,997±0,030 g/cm² (p=0,0068), cuello

femoral: 0,734±0,013 versus 0,764±0,016 g/cm² (p=0,0084) y cadera total: 0,821±0,02 versus 0,834±0,02 g/cm² (p=0,0419). Conclusión: el tratamiento con ranelato de estroncio produjo un incremento significativo de la densidad mineral ósea en columna lumbar y fémur proximal en hombres con osteoporosis.

Palabras clave: osteoporosis masculina, tratamiento, ranelato de estroncio, densidad mineral ósea.

Abstract

EFFECT OF STRONTIUM RANELATE ON BONE MINERAL DENSITY IN MEN WITH OSTEOPOROSIS

Osteoporosis affects 6-7% of the male population. The proportion of patients with fragility fractures but without diagnosis of the disease is high. Mortality after hip fracture is higher in men than in women; in spite of this, most patients are left without treatment for osteoporosis. Drugs approved, for the treatment of osteoporosis in our country are bisphosphonates, teriparatide, and strontium ranelate (SrR). The objective of this study was to evaluate the effect of SrR on axial BMD in men after one year of treatment. We obtained pertinent data from medical registries of 20 men aged 67,8±3,0 years, treated with oral SrR (2 g/day) for 12 months. All

* Dirección postal: Av. San Juan 4244, piso 8, departamento 20 (CP1233). CABA, Argentina
E-mail: tenetir@yahoo.com.ar

patients had a T-score below -2,5 at the hip or the lumbar spine, or a T-score below -2,0 and one or more risk factors for fracture. The levels of serum calcium, phosphate, alkaline phosphatase, 25-hydroxyvitamin D, or PTH, or urinary calcium and desoxypyridinoline remained unchanged following SrR administration. After treatment with SrR there were significant increases in BMD at the lumbar

spine: $0,953 \pm 0,029$ versus $0,997 \pm 0,030$ g/cm² ($p=0,0068$), femoral neck: $0,734 \pm 0,013$ versus $0,764 \pm 0,016$ g/cm² ($p=0,0084$), and total hip: $0,821 \pm 0,02$ versus $0,834 \pm 0,02$ g/cm² ($p=0,0419$). Conclusion: in osteoporotic men, treatment with SrR significantly increases BMD in the lumbar spine and the proximal femur.

Key words: male osteoporosis, treatment, strontium ranelate, bone mineral density.

Introducción

La pérdida anual de densidad mineral ósea (DMO) en el hombre es de alrededor del 1% y aproximadamente un 7% de hombres de raza blanca, 5% de hombres de raza negra y 3% de hispanos padecen osteoporosis (OP).¹⁻³

Se estima que uno de cada ocho hombres mayores de 50 años va a sufrir una fractura asociada a OP. La incidencia anual de fracturas a nivel mundial es alrededor de 9 millones, de las cuales un 39% ocurren en varones y se espera un aumento continuo en el número de fracturas de cadera durante los próximos años.⁴ La tasa de mortalidad asociada a una fractura vertebral o de cadera es mayor en el hombre con respecto a la mujer, siendo el doble particularmente en el caso de la cadera.⁵⁻⁷

A pesar del riesgo de fractura y sus complicaciones, es menos frecuente que los hombres reciban tratamiento con antirresortivos luego de una fractura en comparación con las mujeres (4,5% versus 49,5%, respectivamente), por lo que se puede asumir que la OP masculina es una enfermedad subtratada.⁸

Los fármacos aprobados, en nuestro medio, para el tratamiento de la OP masculina son: bifosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico), teriparatida y ranelato de estroncio.

El ranelato de estroncio (RSr) es eficaz en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, pues reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales.^{9,10} Se postula un mecanismo de acción dual: promueve la formación de hueso (efecto ana-

bólico) y, por otro lado, reduce la resorción ósea (efecto anticatabólico).¹¹ Su eficacia se ha comprobado en mujeres jóvenes y de edad avanzada en pacientes con elevado riesgo de fractura o con una nueva fractura, fumadores y en hombres.^{3,4,12-16} También se ha demostrado que el tratamiento con RSr aumenta la DMO y los marcadores de formación y disminuye los marcadores de resorción ósea, con mejor respuesta en pacientes que previamente no han recibido bifosfonatos.¹⁷⁻¹⁹

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del RSr sobre la DMO en hombres después de 1 año de tratamiento en condiciones de práctica clínica en centros especializados de la Argentina.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó el análisis de registros de 20 hombres, con osteoporosis primaria o secundaria, tratados con RSr (2 g/día) durante 1 año en condiciones de práctica clínica en dos centros especializados de la Argentina, uno de la ciudad de Rosario y otro de la ciudad de Buenos Aires. Todos los pacientes presentaban un T-score inferior a -2,5 en cadera o columna vertebral o un T-score inferior a -2,0 y factores de riesgo de fractura. Concomitantemente al tratamiento con RSr, habían recibido calcio (1000 mg/día) y vitamina D (800 U/día). Se consideraron como parámetros antropométricos el peso (kg), la altura (m) y el índice de masa corporal (IMC, kg/m²).



La DMO (g/cm^2) se midió por absorciometría dual de rayos X (DXA) en equipos Lunar Prodigy® (GE Lunar, Madison, WI, USA) en la columna lumbar (L2-L4), cuello femoral y cadera total. El coeficiente de variación fue inferior a 3% en todos los centros donde se realizaron las densitometrías.

Los niveles de calcio sérico (mg/dl), fosfato sérico (mg/dl) y fosfatasa alcalina total (tAP, UI/L) se midieron por espectrofotometría. La hormona paratiroidea en suero (PTHi, pg/ml) se midió por quimioluminiscencia (PTHi Siemens Medical Solutions Diagnostics®). Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D, ng/ml] se determinaron por quimioluminiscencia (Elecys® de vitamina D total Roche). Si bien las determinaciones no se realizaron en el mismo lugar y por la misma persona, se utilizaron los mismos métodos en todos los centros.

Análisis de datos

Los datos se expresan como $\text{media} \pm \text{SEM}$ y se analizaron con la prueba de Mann-Whitney o Wilcoxon, según correspondiera. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism 2.0® (GraphPad, San Diego, USA).

Resultados

En este estudio retrospectivo se analizaron los registros de 20 hombres con diagnóstico de osteoporosis (T-score = columna lumbar: -2,25; cuello femoral: -2,60; cadera total: -2,24) tratados con RSr (2 $\text{g}/\text{día}$) durante 1 año.

La población estudiada tenía $69,9 \pm 3,0$ años y un IMC promedio de $25,6 \pm 0,8 \text{ kg}/\text{m}^2$. Al evaluar causas de osteoporosis, el 50% ($n=10$) presentaba osteoporosis primaria y el 50% ($n=10$) padecía alguna causa de osteoporosis secundaria, entre ellas 35% ($n=7$) hipogonadismo (6 con hipogonadismo de inicio tardío y 1 con hipogonadismo secundario al uso de antiandrógenos por tratamiento de cáncer de próstata), 10% ($n=2$) tabaquismo y 5% ($n=1$) hipercalciuria. De los 7 pacientes con hipogonadismo, 4 recibieron tratamiento sustitutivo con testosterona durante el año de tratamiento con RSr. El 40% de la población ($n=8$) tenía el antecedente de fractura previa al tratamiento con RSr (6 fracturas vertebrales, 1 fractura de cadera y 1 fractura de codo).

La mayoría de los pacientes (75%, $n=15$) habían sido tratados con bifosfonatos previamente al uso de RSr (5 alendronato, 6 ácido zoledrónico, 2 risedronato, 1 pamidronato y 1 ibandronato); el tiempo de tratamiento previo con bifosfonatos fue de $3,5 \pm 1,8$ años.

De los parámetros de laboratorio estudiados, ninguno se modificó al año de tratamiento con RSr (Tabla 1; prueba de Wilcoxon, $p > 0,05$).

Tabla 1. Parámetros bioquímicos en pacientes hombres ($n=20$) tratados con ranelato de estroncio durante 1 año

	Basal	1 año	p
Calcio sérico (mg/dl)	$9,33 \pm 0,12$	$9,33 \pm 0,12$	ns
Calcio urinario ($\text{mg}/24 \text{ h}$)	$200,10 \pm 33,00$	$211,60 \pm 35,60$	ns
Fosfato sérico (mg/dl)	$3,51 \pm 0,12$	$3,88 \pm 0,14$	ns
25(OH)vitamina D (ng/ml)	$35,54 \pm 3,81$	$36,36 \pm 3,31$	ns
PTHi (pg/ml)	$49,84 \pm 4,87$	$54,38 \pm 7,65$	ns
Fosfatasa alcalina total (IU/L)	$118,80 \pm 15,4$	$129,00 \pm 16,60$	ns
Desoxipiridinolina urinaria (nmol desoxipiridinolina/mmol creatinina)	$5,02 \pm 0,56$	$5,50 \pm 1,04$	ns

Finalmente se destaca que después de 1 año de tratamiento con RSr se observó un incremento significativo de la DMO (g/cm^2) en todas las regiones estudiadas (Figura 1): columna lumbar= basal: $0,952\pm 0,029$, 1 año:

$0,997\pm 0,030$ ($p=0,0068$, % cambio: +4,54%); cuello femoral=basal: $0,734\pm 0,013$, 1 año: $0,764\pm 0,016$ ($p=0,0084$, % cambio: +4,06%); cadera total=basal: $0,821\pm 0,020$, 1 año: $0,834\pm 0,020$ ($p=0,0419$, % cambio: +1,58%).

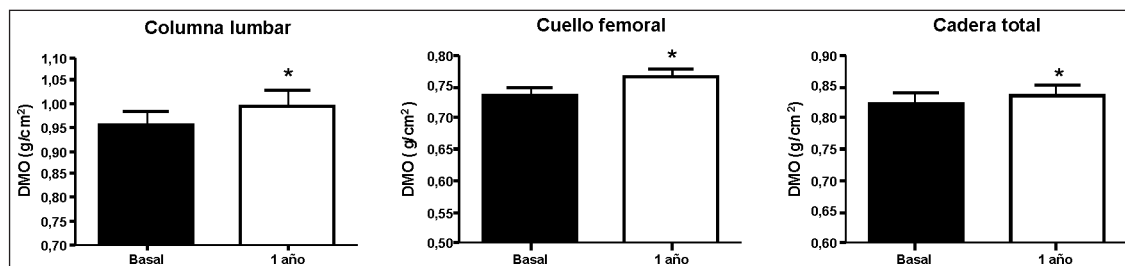


Figura 1. Densidad mineral ósea en pacientes hombres ($n=20$) tratados con ranelato de estroncio durante 1 año (prueba de Wilcoxon, * indica diferencia significativa respecto del basal; $p<0,05$).

No hubo diferencias significativas en el incremento de la DMO al año de tratamiento con RSr entre pacientes con hipogonadismo versus pacientes eugonádicos (Tabla 2; prueba de Wilcoxon, $p>0,05$). Al año de tratamiento, los pa-

cientes con hipogonadismo presentaron un aumento significativo de la DMO en cuello femoral y los pacientes eugonádicos incrementaron en forma significativa la DMO en columna lumbar y cadera total, respecto del basal.

Tabla 2. Cambio en densidad mineral ósea en pacientes hipogonádicos y eugonádicos luego del tratamiento con ranelato de estroncio por 1 año

	Hipogonádicos basal ($n=7$)	Hipogonádicos 1 año	Eugonádicos basal ($n=13$)	Eugonádicos 1 año
DMO columna lumbar (g/cm^2)	$1,070\pm 0,072$	$1,071\pm 0,077$	$0,909\pm 0,022$	$0,968\pm 0,029^*$
DMO cuello femoral (g/cm^2)	$0,722\pm 0,013$	$0,756\pm 0,019^{\&}$	$0,743\pm 0,022$	$0,769\pm 0,025$
DMO cadera total (g/cm^2)	$0,814\pm 0,031$	$0,815\pm 0,028$	$0,827\pm 0,026$	$0,848\pm 0,027^*$

$\&$ Diferencia versus hipogonádicos basal; * diferencia versus eugonádicos basal ($p < 0.05$).

No hubo diferencias significativas en la respuesta densitométrica luego de un año de tratamiento con RSr entre pacientes hipogonádicos que recibieron tratamiento sustitutivo con testosterona versus los que no lo recibieron.

Los pacientes con aumento de la DMO $\geq 3\%$ (mínimo cambio significativo) luego de un año de tratamiento con RSr fueron considerados como “respondedores”. Se observó un 70,0% de “respondedores” en columna lumbar, 55,5% en cuello femoral y 50,0% en cadera total luego del año de tratamiento con RSr.

El RSr fue bien tolerado y ningún paciente debió abandonar el tratamiento por efectos colaterales. El 20% ($n=4$) de los pacientes tenía antecedente de enfermedad cardiovascular previa (2: infarto agudo de miocardio, 1: accidente cerebrovascular y 1: arteriopatía periférica) y el 25% ($n=5$) presentó hipertensión arterial controlada bajo tratamiento antihipertensivo en el momento de iniciar el tratamiento con RSr. Ninguno de estos pacientes presentó exacerbación de la enfermedad cardiovascular o de la hipertensión previa, bajo tratamiento con RSr.



Discusión

La OP masculina es una enfermedad subdiagnosticada y, por ende, subtratada. Muchos pacientes debutan con una fractura por osteoporosis sin diagnóstico previo y la mortalidad, luego de una fractura, es mayor que en la población femenina. A pesar de estos datos, menos varones reciben tratamiento en comparación con la población femenina.⁵⁻⁸

Al igual que en las mujeres, la densitometría ósea es el procedimiento de referencia (método patrón) para el diagnóstico de OP. Los sitios por evaluar son la columna lumbar anteroposterior y la cadera en todos los pacientes, y, en determinadas ocasiones, el antebrazo. En hombres de más de 50 años se considera el T-score para diagnóstico y en hombres de menos de 50 años se toma en consideración el Z-score (normal hasta -2,0). Se sugiere efectuar evaluación con densitometría en todo hombre mayor de 70 años, o entre 50-69 años con la presencia de al menos un factor de riesgo: antecedente de fractura, pubertad retrasada, hipogonadismo, hiperparatiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertiroidismo, tratamiento crónico con corticoides o antiandrógenos, consumo de tabaco o alcohol y antecedente de fractura de cadera en familiar directo.²⁰

Las causas secundarias de osteoporosis son frecuentes en ambos sexos; sin embargo, la prevalencia es mayor en la población masculina. Los estudios epidemiológicos demuestran que se puede identificar una causa secundaria de osteoporosis en el 40-60% de los pacientes que se fracturan.²¹⁻²³ Entre las causas secundarias, el hipogonadismo es la más frecuente según la mayoría de las publicaciones. En un estudio de evaluación de causas secundarias de osteoporosis masculina en 113 varones con baja masa ósea de la Argentina se identificaron las mismas en el 85% de los pacientes, siendo las más frecuentes hipogonadismo, tabaquismo, hipercalciuria otras como antecedente familiar

de osteoporosis o fractura de cadera.²⁴ En el 50% de los pacientes que recibieron tratamiento con RSr pudimos identificar alguna causa secundaria de osteoporosis; la más frecuente, el hipogonadismo.

En el tratamiento deben considerarse medidas de índole general que actúan en el cambio de hábitos de vida para revertir aquellos factores de riesgo modificables (actividad física, consumo de tabaco y alcohol, riesgo de caída). Para lograr una prevención adecuada de la pérdida de masa ósea es necesario el aporte de 1000-1200 mg/día de calcio. Se sugiere que el aporte dietario de vitamina D sea de al menos 800 UI/día. Los pacientes con niveles de 25OHD <30 ng/ml deben recibir tratamiento sustitutivo para alcanzar niveles superiores ya que los varones con niveles de 25OHD <20 ng/ml tienen mayor pérdida anual de la DMO de cuello femoral.²⁵ Los pacientes incluidos en el estudio tenían valores de 25OHD >30 ng/ml y PTH dentro del rango de normalidad previos y durante el tratamiento.

Los fármacos aprobados, en nuestro medio, para el tratamiento de la OP masculina son: bifosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico), teriparatida y RSr. La US Food and Drug Administration (FDA) también aprobó el uso de denosumab en osteoporosis masculina; sin embargo, aún no está aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) de la Argentina. En comparación con la población femenina existen menos estudios publicados y con menor número de pacientes evaluando el efecto de fármacos para OP en población masculina.

El efecto del RSr en varones con OP fue evaluado en el estudio MALEO. Se incluyeron pacientes mayores de 65 años con T-score $\leq -2,5$ en columna lumbar o T-score $\leq -2,4$ en cuello femoral, o ambos, y al menos un factor de riesgo para fractura; 174 pacientes recibieron RSr (2 g/día) durante dos años y 87 se incluyeron en el grupo placebo. Luego de

un año de tratamiento, los que lo recibieron tuvieron un aumento significativo de 7,1% en columna lumbar y, luego de dos años de tratamiento, el incremento fue del 9,7% en columna lumbar, 3,3% en cuello femoral y 3,7% en cadera total. El incremento de la DMO fue significativamente mayor que con placebo en todos los sitios considerados.²⁶

En este estudio evaluamos el efecto del tratamiento con RSr (2 g/día) durante un año en pacientes con osteoporosis masculina en la práctica médica habitual. Observamos un incremento significativo en la DMO de columna lumbar (+4,54%), cuello femoral (+4,06%) y cadera total (+1,58%) luego del tratamiento. El incremento en la DMO de columna lumbar al año fue menor que en el estudio de Kaufman y col.²⁶; esto puede explicarse por diferencias en la selección y seguimiento de la población entre un estudio de investigación aleatorizado, doble ciego con placebo versus población de la práctica médica habitual. De todos modos, el incremento de la DMO en nuestra población fue importante y significativo. Al analizar los parámetros bioquímicos evaluados no hallamos diferencias significativas luego del tratamiento con RSr.

También hallamos diferentes porcentaje de pacientes “respondedores” en función de la región estudiada: 70,0% en columna lumbar, 55,5% en cuello femoral y 50,0% en cadera total, siendo estos porcentajes superiores a los observados en 441 mujeres posmenopáusicas, luego de un año de tratamiento con RSr (53,8% en columna lumbar, 40,0% en cuello femoral y 35,6% en cadera total). La edad de las poblaciones de estos trabajos fue similar: 67,2±0,5 años en el de mujeres y 69,9±3,0 años en los hombres incluidos en este estudio. También era similar el porcentaje de pacientes tratados previamente con bifosfonatos: 79,4% vs. 75,0%, respectivamente.²⁷

Los pacientes con hipogonadismo no presentaron diferente respuesta en la DMO al

año del tratamiento con RSr versus pacientes eugonádicos. Sin embargo, sí se notó una diferencia en la respuesta al tratamiento en cada grupo: en los pacientes hipogonádicos hubo mayor aumento en cuello femoral y en los eugonádicos mayor respuesta en columna lumbar y cadera total. Tampoco se hallaron diferencias entre los pacientes hipogonádicos que recibieron o no tratamiento de reemplazo con testosterona (datos no mostrados). Si bien el tratamiento con testosterona en pacientes hipogonádicos ha demostrado ser eficaz para producir incremento de la masa ósea, no se ha demostrado aún que disminuya el riesgo de fractura. Por lo tanto, se sugiere indicar, además, un tratamiento específico para osteoporosis en estos casos. En los pacientes con hipogonadismo que no reciben testosterona todos los tratamientos aprobados para OP masculina han demostrado ser útiles en aumentar la masa ósea (alendronato, risedronato y teriparatida). En nuestra población no se observaron diferencias en la respuesta densitométrica al RSr en pacientes hipogonádicos que no recibían tratamiento con testosterona.

El alendronato y el risedronato también son eficaces en el tratamiento de OP masculina con aumento de la DMO similar y reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en varones con OP.²⁸⁻³¹

Tanto el alendronato como el risedronato son eficaces en el tratamiento de OP primaria y OP secundaria frente al uso de corticoides o a la terapia de carencia androgénica. Los pacientes hipogonádicos demostraron incremento de la DMO aun aquellos sin tratamiento de reemplazo con testosterona.

El ácido zoledrónico intravenoso (i.v.) 5 mg/año es una alternativa para pacientes que no toleran los bifosfonatos orales. A dos años de tratamiento (n=553) versus placebo (n=574) en hombres con osteoporosis o antecedente de fractura vertebral, se observó una disminución de 67% del riesgo de nuevas fracturas vertebra-



les y aumento significativo en la DMO de raquis lumbar (6,1%), cuello femoral (3,3%) y cadera total (2,1%) en el grupo tratado.³² También, en hombres con OP, el uso de denosumab y teriparatida ha demostrado ser eficaz para aumentar la DMO en columna lumbar y cuello femoral luego de un año de tratamiento.^{33,34}

La European Medicines Agency (EMA) aprobó el uso de RSr en varones con osteoporosis severa y alto riesgo de fractura.³⁵ Deben tenerse los mismos recaudos sobre eventos cardiovasculares que en las mujeres: está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión arterial no controlada y en aquellos con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y accidente cerebrovascular. En este estudio, luego de un año de tratamiento con RSr, no se observaron exacerbaciones de la enfermedad cardiovascular preexistente o cambios en el control de la tensión arterial en los pacientes que tenían hipertensión previa. Aunque el RSr es una herramienta eficaz en el tratamiento de osteoporosis femenina y masculina, en los últimos días se dio a conocer, mediante un comunicado, la decisión del laboratorio de discontinuar

el producto debido a la disminución de su uso a nivel mundial, el criterio adoptado fue exclusivamente comercial, no vinculado con efectos adversos de la medicación.

Conclusión

El tratamiento con RSr en varones con osteoporosis, con adecuado aporte de calcio y vitamina D, produjo luego de un año un incremento significativo de la DMO en columna lumbar, cuello femoral y cadera total. No se observaron cambios significativos en los parámetros bioquímicos del metabolismo mineral evaluados luego del tratamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimiento

Los autores le agradecen al Dr. Lucas Brun su invaluable colaboración en el desarrollo del estudio y su publicación.

Recibido: febrero 2017.
Aceptado: octubre 2017.

Bibliografía

1. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:710-20.
2. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14:19-26.
3. Schuit SC, Van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34:195-202.
4. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-33.
5. Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smedley P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust* 1997; 167(8):412-5.
6. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32:468-73.
7. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 2002; 13:731-7.
8. Feldstein AC, Nichols G, Orwoll E, et al. The

- near absence of osteoporosis treatment in older men with fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16:953-62.
9. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
 10. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
 11. 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.
 12. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:1663-73.
 13. Seeman E, Vellas B, Benhamou C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1113-20.
 14. Galich AM. Ranelato de estroncio: Tratamiento para osteoporosis. *Actual Osteol* 2011; 7(1):19-34.
 15. Sánchez A. El estroncio en el tratamiento de la osteoporosis. *Actual Osteol* 2016; 12(1):7-10.
 16. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:59-601.
 17. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent BMD and bone turnover response to strontium ranelate. *J Bone Miner Res* 2010; 25:455-62.
 18. Middleton ET, Steel SA, Aye M, Doherty SM. The effect of prior bisphosphonate therapy on the subsequent therapeutic effects of strontium ranelate over 2 years. *Osteoporos Int* 2012; 23:295-303.
 19. Brun LR, Galich AM, Vega E, et al. Strontium ranelate effect on bone mineral density is modified by previous bisphosphonate treatment. *Springer Plus* 2014; 3:676.
 20. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1802-22.
 21. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16(1):87-116.
 22. Diamond T, Smerdely P, Kormas N, Sekel R, Vu T, Day P. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169(3):138-41.
 23. Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, Francis MJ, Rawlings DJ, Chapple CL. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int* 1999; 9(1):91-7.
 24. Suárez SM, Giunta J, Meneses G, Costanzo PR, Knoblovits P. Estudio de causas secundarias de osteoporosis masculina. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2011; 48(2):87-96.
 25. Ensrud KE, Taylor BC, Paudel ML, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D levels and rate of hip bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2773-80.
 26. Kaufman JM, Audran M, Bianchi G, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:592-601.
 27. Sánchez A, Brun LR, Salerni H y col. Evaluación de la respuesta densitométrica en pacientes con osteoporosis postmenopáusica tratadas con ranelato de estroncio o denosumab. Abstract XXXII Reunión Anual de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM). Sierra de la Ventana, 2015.
 28. Sawka, AM, Papaioannou, A, Adachi, JD, Gafni A, Hanley DA, Thabane L. Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-



- analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskeletal Disord* 2005; 6:39.
29. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-10.
 30. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:719-25.
 31. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int* 2009; 29:311-5.
 32. Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1714-23.
 33. Orwoll ES, Teglbaerg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3161-9.
 34. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17.
 35. Committee for Medicinal Products for Human Use. Summary of opinion (post authorization): treatment of osteoporosis in men at increased risk of fracture. 2012. European Medicines Agency Website: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000560/WC500127765.pdf [May 11, 2016].

Fe de erratas: En revista Actual. Osteol. 2017;13(2):157-176, artículo “Matrices de tercera generación en la ingeniería de tejidos óseos”, donde dice Paulo João Issa Mardegan debe decir João Paulo Mardegan Issa.