



Efecto del estroncio sobre el metabolismo óseo en pacientes en hemodiálisis

S. Gerstenfeld¹, L. Hinojosa², M. Serrano Arias¹, P. Menéndez Rodríguez¹, J. L. Fernández Martín¹, J. M. Marchante², J. I. García Alonso², A. Sanz-Medel² y J. B. Cannata Andía¹

¹Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Instituto Reina Sofía de Investigación. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. ²Departamento de Química, Física y Analítica. Universidad de Oviedo. Oviedo.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue investigar la relación que existe entre el contenido de estroncio en el hueso y parámetros histomorfométricos óseos en biopsias de pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis.

El estudio se realizó sobre 74 biopsias óseas de cresta ilíaca de enfermos con osteodistrofia renal de distintas procedencias (Argentina, Portugal y España) que fueron sometidas a análisis histológico e histomorfométrico. Además se cuantificó estroncio y calcio en un fragmento de la biopsia mediante espectrometría de masas con fuente de plasma acoplado por inducción (ICP-MS). Las biopsias fueron clasificadas en cuatro grupos según criterios histológicos: hiperparatiroidismo (HP), enfermedad mixta (MX), osteomalacia (OM) y enfermedad ósea adinámica (EOA). También fueron medidos los niveles séricos de fosfatasa alcalina y de PTH intacta.

No se encontró correlación entre los distintos parámetros histomorfométricos y la relación Sr/Ca. El análisis de varianza mostró diferencias significativas de Sr/Ca entre las distintas formas histológicas (HP: $0,58 \pm 0,39$; MX: $1,16 \pm 0,74$; OM: $1,10 \pm 0,46$; AD: $0,91 \pm 0,40$; $p < 0,003$), habiendo diferencias entre HP y MX ($p < 0,005$). Cuando se dividieron las biopsias en dos grupos de acuerdo al nivel de la relación Sr/Ca (estroncio bajo $< 1,4 \mu\text{g Sr/mg Ca}$, estroncio alto $\geq 1,4 \mu\text{g Sr/mg Ca}$), se encontró que aquellas con estroncio elevado mostraron niveles más altos en parámetros de formación ósea. De los parámetros séricos analizados, solo la fosfatasa alcalina mostró valores incrementados en los pacientes con Sr elevado en el hueso (395 ± 519 vs 1.022 ± 989 UI/L).

Si bien se ha encontrado que aquellas biopsias con estroncio elevado muestran niveles más altos de osteoide (compatible con osteomalacia), el grado de causalidad del mismo no ha quedado claramente establecido.

Palabras clave: *Estroncio. Osteomalacia. Osteodistrofia renal.*

EFFECT OF STRONTIUM ON BONE HISTOMORPHOMETRIC PARAMETERS IN HAEMODIALYSIS PATIENTS

SUMMARY

The objective of this study was to assess the relationship between the bone strontium content and bone histomorphometric parameters in bone biopsies from patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis.

Correspondencia: Dr. Jorge Cannata Andía
Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral
Instituto Reina Sofía de Investigación
Hospital Universitario Central de Asturias
Julián Clavería, s/n.
33006 Oviedo
E-mail: metoseo@hca.es

The study was carried out in 74 iliac crest bone biopsies from patients with renal osteodystrophy from different worldwide regions (Argentina, Portugal and Spain). They were underwent to histological and histomorphometric evaluation. The bone strontium/calcium ratio was measured by quadrupole inductively coupled plasma-mass spectrometry. The samples were classified into groups according to histological criteria: hyperparathyroidism (HP), mixed (MX), osteomalacia (OM) and adynamic bone disease (ABD). Serum PTH and alkaline phosphatase before biopsy were available in most of the patients.

No correlation was found between the different histomorphometric parameters and the Sr/Ca ratio. The one way ANOVA test showed statistical differences in the Sr/Ca ratio of the different histological forms (HP: 0.58 ± 0.39 ; MX: 1.16 ± 0.74 ; OM: 1.10 ± 0.46 ; ABD: 0.91 ± 0.40 $\mu\text{g Sr/mg Ca}$; $p < 0.003$). The post-Hoc analysis showed differences between HP and MX. The biopsies having greater or equal values than $1.4 \mu\text{g Sr/mg Ca}$ showed higher levels of bone formation histomorphometric parameters and serum alkaline phosphatase (395 ± 519 vs $1,022 \pm 989$ UI/L, $p < 0.05$)

Although it has been found that the biopsies with higher bone strontium had higher levels of osteoid tissue (characteristic of osteomalacia), the hypothesis of strontium-induced osteomalacia could not be demonstrated.

Key words: Strontium. Osteomalacia. Renal osteodystrophy.

INTRODUCCIÓN

El estroncio es un elemento que, al igual que el calcio, pertenece al grupo IIA de la tabla periódica de los elementos y como consecuencia tiene unas propiedades químicas muy similares a este último. El estroncio se acumula principalmente en el hueso, de tal manera que, al igual que el calcio, el 99% del contenido total de este elemento en el cuerpo humano se encuentra en dicho tejido. Esta extraordinaria similitud con el calcio hace que las rutas metabólicas del calcio sean las mismas que las del estroncio, ambos se absorben en el intestino, se acumulan en el hueso y son excretados por la orina¹. Debido a que la principal vía de eliminación de estroncio es el riñón, los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un mayor riesgo de acumulación de este elemento.

Los pacientes en diálisis tienen niveles séricos más elevados de estroncio^{2,3}, siendo el líquido de diálisis contaminado con el mismo la principal fuente de exposición a dicho elemento⁴. Recientemente se ha descrito que los pacientes en diálisis con osteomalacia tienen un nivel de estroncio en hueso superior al que se observa en otro tipo de lesiones óseas⁵. Estudios realizados en ratas han mostrado que aquellos animales que recibieron elevadas concentraciones de estroncio desarrollan una osteomalacia de características similares a la que produce el aluminio sugiriendo que el estroncio puede ser causante de dicha lesión⁶. Sin embargo, la hipótesis de que el

estroncio puede inducir osteomalacia ha sido recientemente cuestionada⁷.

El objetivo de este estudio fue el de evaluar el contenido de estroncio de biopsias de hueso de pacientes sometidos a hemodiálisis y establecer la posible relación del mismo con la existencia de osteomalacia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en 74 biopsias de hueso de cresta ilíaca de pacientes con osteodistrofia renal procedentes de Argentina, Portugal y España que fueron enviadas a nuestro Servicio para su evaluación con el diagnóstico clínico de osteodistrofia renal. Las biopsias fueron cortadas en dos fragmentos, 1/3 de la misma fue destinada para la medición de estroncio y calcio y los 2/3 restantes para estudio histológico/histomorfométrico. Las muestras fueron incluidas en metacrilato y cortadas en secciones de 6 micras con un micrótopo para muestras duras Policut S (Reichert-Jung®) y sometidas a examen histológico clasificándolas en cuatro grupos distintos según la lesión ósea observada: hiperparatiroidismo (HP), enfermedad mixta (MX), osteomalacia (OM) y enfermedad ósea adinámica (EOA). Además, las muestras fueron sometidas a histomorfometría empleando un sistema semiautomático asistido por ordenador (Leica Q500IW). Solo un pequeño número de pacientes (N = 37) recibieron tetraciclinas antes

de la biopsia, por lo que los parámetros dinámicos no fueron incluidos en el análisis. Los parámetros histomorfométricos medidos fueron: volumen trabecular (BV/TV), superficie trabecular (BS/TV), volumen de osteoide referido al volumen trabecular (OV/BV), superficie trabecular recubierta de osteoide (OS/BS), superficie trabecular recubierta de osteoblastos (Ob.S/BS), grosor de osteoide (O.Th), superficie de resorción referida a la superficie trabecular total (ES/BS), superficie trabecular recubierta de osteoclastos (Oc.S/BS) y volumen de fibrosis referido al volumen trabecular (Fb.V/BV).

El calcio y el estroncio fueron medidos mediante espectrometría de masas con plasma acoplado por inducción de cuadrupolo (ICP-MS, HP4500, Hewlett Packard). El fragmento de hueso fue previamente digerido con ácido nítrico concentrado (HNO₃, Merck, Suprapur®) en unos reactores de teflón a alta presión. El líquido obtenido tras la digestión fue diluido con agua ultrapura (Nanopure II, Barnstead)⁸. El resultado de la medición se expresó como la relación estroncio/calcio (Sr/Ca) al igual que en trabajos previos de otros autores^{5,7}. Esta forma de expresión de los resultados permite realizar una corrección en función de la densidad del hueso.

En el formulario de recogida de datos de la biopsia ósea se disponía de valores séricos de iPTH y fosfatasa alcalina previos a la realización de la misma.

El análisis estadístico se realizó mediante análisis de varianza de una vía cuando se compararon los distintos grupos, el test de la *T* de Student para datos independientes en la comparación de dos grupos y el coeficiente de correlación de Pearson para el análisis de la asociación entre variables. Se consideraron diferencias significativas cuando la *p* fue menor de 0,05.

RESULTADOS

De las 74 biopsias analizadas, en 12 de ellas no se pudo determinar el contenido de estroncio y calcio, por lo que el análisis estuvo referido a 62 biopsias.

El análisis de varianza mostró que existieron diferencias significativas en la relación Sr/Ca entre las distintas formas histológicas (fig. 1, $p < 0,003$). Además las biopsias con enfermedad ósea mixta presentaron valores de Sr/Ca mayores que aquellas que con hiperparatiroidismo ($p < 0,02$). Por el contrario, no se observó que la relación Sr/Ca fuera distinta en las biopsias con osteomalacia comparadas con el resto de biopsias con otros tipos de lesiones óseas.

No se observó ninguna correlación significativa

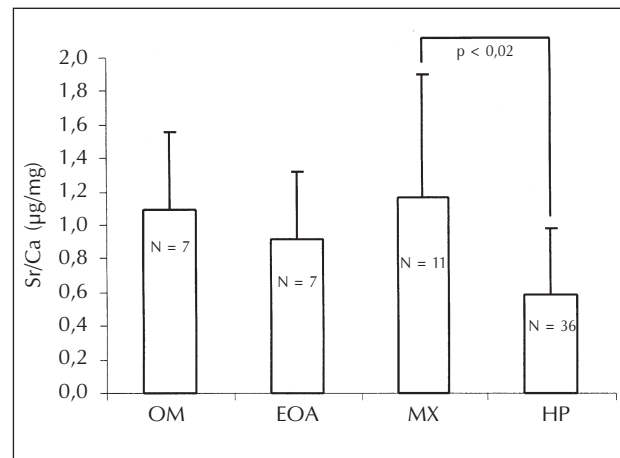


Fig. 1.—Contenido de estroncio ($\mu\text{g Sr/mg Ca}$) en las distintas enfermedades óseas. El análisis de varianza de una vía indica diferencias significativas entre los grupos ($p < 0,003$).

entre los distintos parámetros histomorfométricos ni los bioquímicos con la relación Sr/Ca con excepción del grosor de osteoide que fue superior en las biopsias con mayor contenido de estroncio (fig. 2).

Las biopsias fueron divididas en dos grupos de acuerdo al contenido de estroncio expresado como relación Sr/Ca. El punto de corte de la relación Sr/Ca con el que se encontraron diferencias significativas en un mayor número de parámetros histomorfométricos fue de $1,4 \mu\text{g Sr/mg Ca}$. Las biopsias que tenían un valor de Sr/Ca mayor o igual de $1,4 \mu\text{g Sr/mg Ca}$ mostraron valores mayores de volumen de osteoide (OV/BV), superficie de osteoide (OS/BS), y grosor de osteoide (O.Th) (tabla I) no existiendo di-

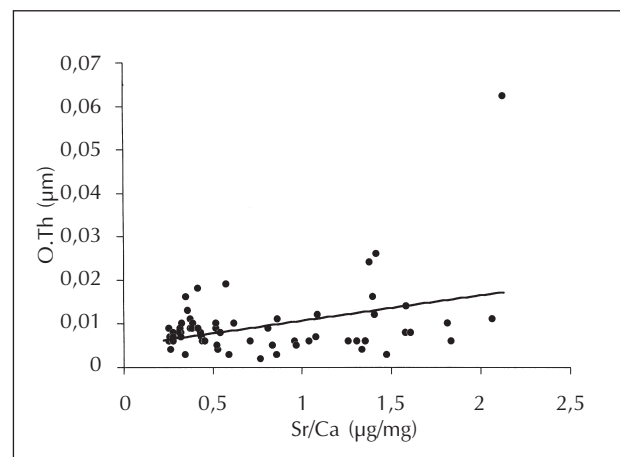


Fig. 2.—Correlación entre el grosor de osteoide y el contenido total de estroncio en el hueso ($\mu\text{g Sr/mg Ca}$), $r = 0,364$, $p < 0,004$.

Tabla I. Valores de los distintos parámetros histomorfométricos entre aquellas biopsias que tenían el contenido de estroncio más elevado ($\geq 1,4 \mu\text{g Sr/mg Ca}$) frente a aquellas con un contenido más bajo ($< 1,4 \mu\text{g Sr/mg Ca}$)

Estroncio	OV/BV (%)	OS/BS (%)	Ob.S/BS (%)	O.Th (μm)	ES/BS (%)	Oc.S/BS (%)
Sr/Ca $< 1,4$ (N = 51)	10,7 \pm 10,7	44,1 \pm 18,8	4,3 \pm 4,6	0,008 \pm 0,004	7,6 \pm 5,8	2,7 \pm 2,6
Sr/Ca $1,4$ (N = 11)	37,9 \pm 70,5*	64,4 \pm 35,0*	5,7 \pm 7,5	0,016 \pm 0,016*	4,9 \pm 3,5	2,1 \pm 1,6

OV/BV: Volumen de osteoide, OS/BS: Superficie de osteoide, Ob.S/BS: Superficie trabecular recubierta de osteoblastos, O.Th: Grosor de osteoide, ES/BS: Superficie de resorción, Oc.S/BS: Superficie trabecular recubierta de osteoclastos. *p $< 0,005$.

ferencias en el resto de parámetros histomorfométricos. Las biopsias con contenido alto de estroncio (Sr/Ca 1,4) mostraron valores mayores de fosfatasa alcalina (1.022 \pm 989 UI/L vs 395 \pm 519, p $< 0,05$), sin embargo, no se observaron diferencias en los valores séricos de PTH (662 \pm 492 y 1062 \pm 934 pg/mL para Sr/Ca $< 1,4$ y 1,4 respectivamente).

DISCUSIÓN

Los pacientes en diálisis tienen un elevado riesgo de acumulación de metales como consecuencia de la ausencia de función renal⁹⁻¹¹ que es la principal vía de eliminación de muchos de ellos. Así, en el caso del estroncio, se ha encontrado que la concentración en suero se correlaciona con el grado de función renal presentando valores más elevados de estroncio aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 mL/min².

Recientemente se ha encontrado que la concentración de estroncio o la relación Sr/Ca se encuentra aumentada en aquellos pacientes que presentan osteomalacia observándose correlación positiva entre el área trabecular recubierta de osteoide y el contenido de estroncio del hueso^{5,12}. En estos mismos pacientes, el estroncio también se correlacionó con el retraso en la mineralización. En animales de experimentación se ha demostrado que el estroncio puede inducir osteomalacia⁶, pero en dicho trabajo experimental la relación estroncio/calcio fue 10 veces superior a la observada en las biopsias de nuestro estudio.

En nuestro estudio no hemos encontrado que las biopsias de pacientes en diálisis con osteomalacia tengan valores más elevados de Sr/Ca que aquellas biopsias con otras lesiones óseas ni se ha observado ninguna correlación con los distintos parámetros histomorfométricos. Solo el grosor de osteoide mostró una correlación significativa, pero esta correlación es en gran parte debida a un punto aislado (fig. 2). Sin embargo, la relación Sr/Ca de la población estudiada en este trabajo es similar a la descrita por otros

autores que han observado relación positiva entre los niveles de estroncio y los parámetros histomorfométricos⁵. Un estudio reciente en 271 biopsias procedentes de pacientes en diálisis no encontró diferencias en la concentración de estroncio en hueso entre controles y pacientes⁷. Sin embargo, en estos últimos, el contenido de estroncio estaba ligeramente elevado en los pacientes con osteomalacia comparados tanto con controles como con pacientes con hiperparatiroidismo o enfermedad ósea adinámica. Pese a estas diferencias, dicho trabajo no encontró correlación entre los parámetros de formación ósea estudiados y el contenido óseo de estroncio.

En nuestro trabajo, aquellas biopsias con contenido alto de estroncio (1,4 $\mu\text{g Sr/mg Ca}$) mostraron valores mayores de fosfatasa alcalina y de aquellos parámetros relacionados con formación de osteoide (volumen de osteoide, superficie de osteoide y grosor de osteoide), tal vez sugiriendo que el estroncio podría interferir con una adecuada mineralización. Por el contrario, no se encontró ninguna diferencia en parámetros de resorción (tabla I) ni en los niveles séricos de iPTH.

En resumen, si bien se ha encontrado que aquellas biopsias con estroncio elevado muestran niveles más altos de osteoide (compatible con osteomalacia), el grado de causalidad del mismo no ha quedado claramente establecido.

AGRADECIMIENTOS

Silvina Gerstenfeld, residente del Servicio de Bioquímica del Hospital Niño Jesús de Tucumán (Argentina), realizó este trabajo con una beca del Ministerio de Asuntos Sociales de la Provincia de Tucumán (Argentina). Este estudio ha sido posible gracias a la ayuda de la Sociedad Española de Nefrología (Beca SEN). Las muestras de biopsias procedían del Hospital Central de Asturias, Hospital General de Segovia, Hospital General de Vigo, Hospital Privado de Córdoba (Córdoba, Argentina), Hospital de S João (Oporto, Portugal).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen-Solal M: Strontium overload and toxicity: impact on renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 2): 30-34, 2002.
2. Schrooten I, Elseviers MM, Lamberts LV, De Broe ME, D'Haese PC: Increased serum strontium levels in dialysis patients: an epidemiological survey. *Kidney Int* 56: 1886-1892, 1999.
3. Múniz CS, Fernández-Martín JL, Marchante-Gayón JM, García Alonso JI, Cannata-Andía JB, Sanz-Medel A: Reference values for trace and ultratrace elements in human serum determined by double-focusing ICP-MS. *Biol Trace Elem Res* 82: 259-272, 2001.
4. Vanholder R, Cornelis R, Dhondt A, Lameire N: The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 17 (Supl. 2): 2-8, 2002.
5. D'Haese PC, Schrooten I, Goodman WG, Cabrera WE, Lamberts LV, Elseviers MM, Couttenye MM, De Broe ME: Increased bone strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia. *Kidney Int* 57: 1107-1114, 2000.
6. Schrooten I, Cabrera W, Goodman WG, Dauwe S, Lamberts LV, Marynissen R, Dorrine W, De Broe ME, D'Haese PC: Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 54: 448-456, 1998.
7. Cohen-Solal ME, Augry F, Mauras Y, Morieux C, Allain P, De Vernejoul MC: Fluoride and strontium accumulation in bone does not correlate with osteoid tissue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 17: 449-454, 2002.
8. Cannata JB, Fernández-Soto I, Fernández-Menéndez MJ, Fernández-Martín JL, McGregor SJ, Brock JH, Halls D: Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of aluminum. *Kidney Int* 39: 799-803, 1991.
9. Zima T, Mestek O, Nemecek K, Bartova V, Fialova J, Tesar V, Suchanek M: Trace elements in hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Blood Purif* 16: 253-260, 1998.
10. Smythe WR, Alfrey AC, Craswell PW, Crouch CA, Ibels LS, Kubo H, Nunnelley LL, Rudolph H: Trace element abnormalities in chronic uremia. *Ann Intern Med* 96: 302-310, 1982.
11. Hosokawa S, Yoshida O: Clinical studies on molybdenum in patients requiring long-term hemodialysis. *Asaio J* 40: M445-449, 1994.
12. D'Haese PC, Couttenye MM, Lamberts LV, Elseviers MM, Goodman WG, Schrooten I, Cabrera WE, De Broe ME: Aluminum, iron, lead, cadmium, copper, zinc, chromium, magnesium, strontium, and calcium content in bone of end-stage renal failure patients. *Clin Chem* 45: 1548-1556, 1999.