



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital de Ortopedia y Traumatología

"Magdalena de las Salinas"

I. M. S. S.

"EFICACIA DE LA CALCITONINA EN FRACTURAS DE
COLUMNA POR COMPRESION EN PACIENTES
OSTEOPOROTICOS"

INFORME FINAL

Tesis de Postgrado

Para obtener el título en la especialidad de:

ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGIA

P r e s e n t a :

Dr. Jaime González Ibáñez



IMSS

México, D.F. F. DE ORIGEN

1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

		Página.
I	INTRODUCCION	1
II	OBJETIVOS	5
III	ANTECEDENTES CIENTIFICOS - LA CALCITONINA -	7
IV	TIPO DE ESTUDIO	28
V	CRITERIOS INCLUSION	28
VI	CRITERIOS DE EXCLUSION	28
VII	METODOLOGIA	29
VIII	EXAMENES DE LABORATORIO	30
IX	EXAMENES RADIOLOGICOS	31
X	EVALUACION DEL PACIENTE	32
XI	RESULTADOS	42
XII	DISCUSION	45
XIII	CONCLUSIONES	47
XIV	BIBLIOGRAFIA	48

INTRODUCCION

Se define a la osteoporosis como un estado patológico del esqueleto caracterizado por una reducción cuantitativa de la masa ósea por unidad de volumen, sin alteración cualitativa de la composición del tejido óseo restante que es pues, morfológico y estructuralmente normal. Es decir que el número y volumen de las trabéculas está reducido y la cortical adelgazada pero la mineralización de la trama se mantiene dentro de la normalidad.

El aumento de la vida media y el incremento de la población anciana han determinado la mayor prevalencia de la osteoporosis. Aunque las bases de una teoría etiopatogénica unificada de la osteoporosis no han sido aun establecidas, algunos factores tales como la menor actividad física, la dieta inadecuada, características generales, alteraciones hormonales y vitamínicas, están verosíblemente implicadas en su génesis.

Owen⁵ y Cols, indican que mientras en EEUU la población femenina se duplicó de 1906 a 1966, la incidencia de fracturas en general se sextuplicó, debido principalmente al aumento de la longevidad.

El envejecimiento óseo se manifiesta sobre el tejido esponjoso a través de una rarefacción de las trabéculas óseas que van a producir una hipertransparencia. Esta rarefacción se produce en forma diferente para las trabéculas verticales y para las trabéculas horizontales. Las trabéculas horizontales son las más afectadas y esto va a dar a la vértebra un efecto de estriación longitudinal, que es un signo confiable de osteopenia. La expresión clínica de osteoporosis no se incluye en el término osteopenia con igual sustrato histopatológico que la osteoporosis. Así pues, osteopenia indica que se ha perdido una cierta cantidad de masa ósea sin falla mecánica del esqueleto. En ambas circunstancias, se aprecia en la biopsia ósea mayor porosidad del hueso cortical por ensanchamiento de las canales de Havers y menor número de trabéculas en el esponjoso.

Cualquier tipo de osteoporosis es el resultado del desequilibrio entre la velocidad de formación y destrucción del hueso a favor de esta última. La velocidad de remodelamiento del hueso está íntimamente ligada a la homeostasis del calcio y del fósforo a través de la acción de la PTH y la 1.25 Hidroxivitamina D y la calcitonina. El esqueleto de la mujer es proclive a la osteoporosis por: a) Menor masa ósea que el varón a lo largo de toda su vida. b) efecto sobre el esqueleto de gestaciones y lactancias, c) pérdida de buen caudal de estrógenos llegada la menopausia, d) menor capacidad de

reserva en la secreción de CT tras la menopausia⁴. Todo esto determina que su esqueleto sea más sensible a la reabsorción ósea ejercida por la PTH y la 1.25 Hidroxivitamina D.

La calcitonina en la mujer se eleva a niveles similares al hombre o superiores, con la administración de contraceptivos y durante la gestación.

El papel del déficit de calcitonina se maneja actualmente en la patogenia de la osteoporosis.

La pérdida ósea por década en la mujer menopáusica no es más que del 3-4% en los huesos largos, mientras que sube a 7-8% en la cresta iliaca y hasta el 11% en la vértebra¹. Las fracturas constituyen el principal problema clínico y son causa frecuente de muerte e invalidez. La muerte por esta causa oscila del 10%, entre los 60-64 años, al 30% después de los 80 años.

La terapéutica con calcitonina resulta razonable en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y senil, así como en fracturas por compresión de la columna vertebral en pacientes osteoporóticos, lo cual conlleva episodios dolorosos.

La calcitonina se ha utilizado para acortar la duración del episodio doloroso y el período de incapacidad funcional, cuya eficacia se pretende demostrar en el presente

estudio llevado a cabo en el Hospital de Ortopedia "Magdalena de las Salinas" del Instituto Mexicano del Seguro Social.

II) O B J E T I V O S

1. Demostrar la eficacia de la calcitonina en el tratamiento del episodio doloroso.
2. Demostrar el rápido restablecimiento de la capacidad funcional.
3. Observar a mediano plazo la evaluación del proceso osteoporótico mediante controles radiográficos.

III) C L A S I F I C A C I O N

Las osteoporosis involutivas se consideran osteoporosis esenciales o idiopáticas y son las más frecuentes¹⁵. Con este término se designan las osteoporosis postmenopáusicas y senil que se diferencian en razón de la calidad del hueso perdido y de la precocidad de la pérdida.

Osteoporosis postmenopáusica. Se presenta en la mujer en los 10 años que siguen a la menopausia, predominan la pérdida de hueso trabecular y las fracturas vertebrales y de Colles. Antes de la menopausia, los estrógenos circulantes derivan de la secre

ción directa del ovario de su formación en los tejidos periféricos a partir de andrógenos plasmáticos. El 60% corresponde a estradiol ovárico y el 40% a estrona derivada del andrógeno débil androstendiona, procedente del ovario y las adrenales.

En la menopausia la secreción de estradiol acaba, pero sigue la conversión de androstendiona a estrona en los tejidos periféricos. Las mujeres postmenopáusicas obesas producen casi tanta estrona diaria como las premenopáusicas, porque la conversión de androstendiona tiene lugar en el tejido adiposo. A pesar de la estrecha conexión entre caída de estrógenos circulantes y osteoporosis postmenopáusicas, el hueso carece de receptores para la acción de los estrógenos. Se piensa que la modulación estrogénica pueda hacerse a través de la CT

Osteoporosis Senil. Se presenta preferentemente por encima de los 65 años, la pérdida de hueso trabecular y cortical es proporcionada y predomina en las fracturas de cadera, aunque también las fracturas vertebrales.

IV LA CALCITONINA (CT)

I. HISTORIA Y ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Hasta el inicio de la década de los 60, la parathormona (PTH), era considerada como responsable única del control de los niveles de calcio iónico en los líquidos corporales. En 1961 la existencia de una segunda hormona reguladora de la homeostasis calcica fué probada por Copp en 1961, basándose en que la perfusión del complejo tiroides-paratiroides en el perro inducía la liberación de un factor hipocalcemiente, mientras que la extracción de estas glándulas dificultaba el control de la hipercalcemia provocada por la infusión de calcio o de extracto paratiroideo. Se sugirió el nombre de "calcitonina" para designar esta hormona, implicada en la regulación del "Tono" de calcio en los líquidos corporales.

En 1963 y 1964, Munson, Hirsch y Foster⁹, apoyándose en experiencias efectuadas en ratas, a las que se cauterizaban las paratiroides, determinaron el origen tiroideo de la CT.

En 1967, se demostró mediante inmunofluorescencia que esta nueva hormona se produce en las células "C" parafoliculares del tiroides, que habían sido observadas por vez primera por Barber en 1876 y descritas por Nonidez en 1932, como células voluminosas de 1500-2000 A de diámetro y con una protoplasma granular.

En 1967, la CT humana se aisló por primera vez de un tumor tiroideo.

En 1968, se obtiene la primera CT por síntesis de origen porcino.

En 1969, la CT de Salmon, con actividad hipocalcemiante de 2 a 50 veces superior a cualquier otro tipo de CT, - se aisló en 3 tipos diferentes definidos respectivamente como I, II y III escogiéndose para su aplicación terapéutica la CT salmón I que posee una actividad biológica superior.

En 1971, Langer y Cole, informaron que el efecto analgésico en aplicación de CT se instauró durante la segunda semana en 9 pacientes (de un grupo de 11) que presentaban aplastamientos vertebrales y cuyo efecto se mantuvo en forma marcada y sostenida.

En 1976, Perugia y Cole, informaron que en sus pacientes había mejoría constante del cuadro clínico doloroso con desaparición total del dolor después de 15 días de tratamiento con CT de salmón, evidenciaron también la reducción de la calcemia así como ausencia de intolerancia - inmediata o tardía.

En 1983, Rico Lenza propone un esquema de calcio oral - para evitar aumentos de la PTH.

En 1985, el Dr. Orozco Alcaclá, realiza una valoración sobre la eficacia de la CT en pacientes con osteoporosis, obteniendo resultados de un 90% de mejoría de la - sintomatología dolorosa.

2. QUIMICA Y RELACION ACTIVIDAD-ESTRUCTURA DE LA CT.

Totas las CT están constituidas por 32 aminoácidos y poseen en común 9 de ellas, de las cuales 7 se localizan en la parte inicial de la molécula, que es la responsable de la actividad hormonal de ésta. Un puente disulfuro forma un anillo de 7 residuos aminoácidos en el extremo N-terminal de la molécula. El aminoácido carboxi-terminal es la prolinamida.

Los diferentes CT poseen un peso molecular que se cifra aproximadamente en 3,600. En particular, la CT obtenida del carcinoma de tiroides humano tiene un peso molecular de 3,585 y la CT sintética de salmón de 3,432. En la actualidad se conocen las CT de más de 15 especies de animales (mamíferos, aves, anfibios y peces). Se han aislado 8 en forma pura y se ha determinado la estructura de 7 de ellos.

Hasta el momento, se han sintetizado 5 CT por métodos químicos, de los cuales 4 están disponibles para uso terapéutico: CT porcina, de salmón, humano y de anguila¹³. La CT porcina y la de salmón, presentan 13 aminoácidos colocados en la misma posición, siendo mayor la humana (16 de 32 a.a.). Para estandarizar la actividad biológica de los diferentes CT, se compara su actividad hipocalcemiante con la de la CT porcina. Así pues, la actividad de las CT se establece en unidades MRC que fueron fijadas por la división del "Biological Standards of the Medical Research Council". Por definición una unidad representa 1/10 de la cantidad de CT necesaria para ob-

tenor una disminución de calcio sanguíneo de 1 mg/100cc de plasma en una rata de 150 grs. de peso a la que se administra la hormona en infusión IV durante una hora. Un miligramo de CT porcino equivale a 100 U.I.

C U A D R O I

FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA OSTEOPOROSIS

FACTORES DIETÉTICOS

- Escasa ingesta de Ca
- Elevada ingesta proteica
- Intolerancia a la lactosa
- Alcoholismo
- Hepatopatía
- Cafeína

FACTORES ENDOCRINOS

- Menopausia
- Produc. de esteroides aumentada
- Andropausia
- Déficit de calcitonina.

FARMACOS

- Heparina
- Esteroides
- Anticonvulsivos.

MALA ABSORCIÓN DE CA

En la edad avanzada
Fármacos (Antiácidos).

O S T E O P O R O S I S

INACTIVIDAD FÍSICA

Inmovilización prolongada

DEFICIT MODERADO DE VITAMINA D

- Escasa ingesta
- Exposición al sol insuficiente

FACTORES RENALES

- Hipercalciuria en la insuficiencia Renal Crónica

FACTORES GENÉTICOS

- Más en mujeres que en hombres.
- Más en individuos altos

3. SECRECIÓN DE LA CT-REGULACIÓN

Se acepta en la actualidad, que el lugar de origen de la CT se encuentra en las células C o en las células claras de la tiroides de los mamíferos, mientras que en las vértebras inferiores, peces, anfibios, reptiles y pájaros la CT es secreta por las glándulas ultimobranquiales. La concentración de CT en las glándulas ultimobranquiales es muy elevada. Por otro lado, esta CT es de 20-40 veces más activa que la humana o porcina. En los mamíferos estas glándulas no existen - como tales, por estar incorporadas a sus paratiroides o al - tiroides. Las células parafoliculares son posiblemente residuos de las glándulas ultimobranquiales de los animales inferiores.

El principal estímulo para la secreción de CT es el nivel de calcio plasmático; un aumento de la calcemia determina la secreción de CT. En condiciones normales la hormona es secreta de forma más o menos continua frente a una calcemia fisiológica; esta secreción se multiplica centenares de veces en caso de hipercalcemia y se anula rápidamente en la situación opuesta. Los niveles circulantes de CT fluctúan durante el día. Así Hillyard y Coles, encuentran el incremento - mínimo a las 9 horas (19'4 pg/ml) y el máximo entre las 12-13 horas (59'5 pg/ml). El aumento de la CT no está necesariamente relacionado con la ingesta.

En sujetos normales, la secreción de CT ha sido estudiado en

relación con la edad y sexo. Se produce una caída gradual progresiva de los niveles plasmáticos de la hormona a medida que aumenta la edad. Esta deficiencia edad dependiente ha sido observada en el hombre, pero en una medida inferior a la de la mujer.

Estas observaciones indican como sobreviene una disminución de CT en la mujer, cuyos niveles basales serían de 4-10 veces inferiores a las del hombre.

La secreción de CT no parece modificarse con la edad aunque la acción hipocalcémica sea netamente más clara en los animales en crecimiento y en los niños y disminuya con la edad. Según Krane y Cala, esta observación confirmaría que la acción hipocalcémica de la CT está íntimamente ligada a la intensidad del Turnover óseo¹⁰.

4. FUNCIONES DE LA CT

La CT fue considerada, en un principio, como hormona hipocalcémica e hipofosfatémica, con un papel importante en la regulación del calcio plasmático. Sin embargo, dado que en su ausencia (determinada por tiroidectomía total), la calcemia permanecía normal y que la administración de Ca inducía un aumento menor de sus niveles y una normalización de los mismos, más rápido en animales con el tiroides intacto que en la tiroidectomizados, se pensó que su principal función sería antihypercalcémica, es decir que ejercía una acción preventiva frente a las elevaciones del calcio plasmático. Sin embargo, esta no es probablemente su acción. Parece que la función fisiológica esencial de la CT, sería la disminución de la resorción ósea en situaciones de necesidad fisiológica de calcio tales como crecimiento, embarazo, lactancia¹¹, y a largo plazo, la conservación del esqueleto óseo. En las situaciones de mayor requerimiento fisiológico de calcio, se observa un aumento del nivel plasmático de $1.25(OH)_2D_3$ que incrementa y estimula la resorción ósea, acciones en las que se opone la CT con una elevación de sus niveles plasmáticos. Esta hipótesis se fundamenta en la deficiencia de CT que presenta la mujer con respecto al hombre¹², en el descenso gradual de sus niveles plasmáticos en relación con la edad y en la aceleración que esta caída sufre en la mujer después de la menopausia, por lo que se ha sugerido que la menor masa ósea en la mujer y su mayor pérdida postmenopáusica pudiera obedecer a estos factores.

Así pues, los bajos niveles de CT en mujeres postmenopáusicas pueden constituir un factor patogénico importante en el desarrollo de una osteoporosis.

Así pues, los bajos niveles de CT en mujeres postmenopáusicas pueden constituir un factor patogénico importante en el desarrollo de una osteoporosis.

5. MECANISMO DE ACCION DE LA CT

El íntimo mecanismo de acción de la CT es complejo y de difícil interpretación. El mecanismo terapéutico en la osteoporosis sería: Ascenso de la calcitonemia - Menor reabsorción ósea - Aumento de la masa ósea y del calcio total del cuerpo. Al frenarse la reabsorción ósea, se induce ligera hipocalcemia, elevación de la PTH y descenso de la fosfatasa que aumenta la concentración de 1.25 hidroxivitamina D y así la absorción de calcio hasta normalizar otra vez la calcemia, compensando el efecto hipocalcemiante de la CT administrada. Rasmussen y Cole, propusieron un modelo basado en que la CT actuaría, junto con la PTH, sobre la distribución intracelular del calcio a través de la activación del AMP cíclico. Así, la PTH determina a nivel celular un aumento de los iones Ca^{++} en el citoplasma, ya sea por un mecanismo directo (paso de Ca^{++} del espacio extracelular al citosólico), o sea a través de la activación de la adenilciclase de la membrana, con la consiguiente liberación del AMPc que promueve el flujo de Ca^{++} desde el pool mitocondrial. La CT, a nivel celular, activa a través de un mecanismo directo la bomba de Ca^{++} citosólico, induciendo la salida del Ca celular (efecto hipercalcemiante inicial), y, al mismo tiempo, incrementa el paso de Ca al compartimiento mitocondrial, con la reducción resultante del Ca en el compartimiento citosólico¹⁴.

La osteoclastos responden, pues, tanto a la CT que inhibe la resorción, como a los factores que la estimulan, como son PTH. La Ct inhibe la resorción ósea e incrementa los niveles de AMPc en el tejido óseo in vitro, las células dig

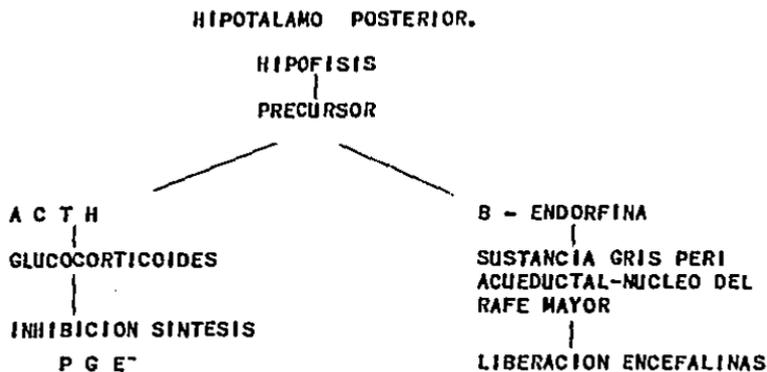
na de la CT son los osteoclastos. Se han identificado receptores para la CT y la PTH en los osteoclastos y en el riñón.

Se ha evidenciado que la PTH estimula la producción de AMPc no solo en los osteoclastos, sino en los osteoblastos. La Ct estimula la producción de AMPc solo en las osteoclastos.

Las acciones principales de la CT serían por lo tanto: 1) Una acción inmediata a nivel celular que consistiría en una mejor distribución del calcio intracelular 2) Una acción más tardía, estimulante de la osteogénesis.

C U A D R O - II

POSIBLE MECANISMO DE LA ACCION ANTIALGICA DE LA CT



6. ACCIONES FARMACOLOGICAS DE LA CT.

Los efectos farmacológicos mejor conocidos de la CT, son el descenso de la concentración de calcio y fósforo inorgánicos plasmáticos, dada su acción sobre 2 órganos principales Hueso y riñón.

Sin embargo, también ejerce efectos sobre el tractogastrointestinal.

a) Efectos sobre el Hueso. - A dosis farmacológicas la CT - inhibe casi completamente la resorción ósea, mecanismo principal para la acción hipocalcémica de la hormona. Se ha observado que la pérdida del "ribate en cepillo" de las osteoclastos (superficies de resorción ósea), puede evidenciarse a los 15' después de la administración de CT, y ser máxima al cabo de una hora. Así la CT, actúa sobre las osteoclastos, disminuyendo su actividad y número, y sobre la fase mineral y orgánica del hueso. La acción celular de la hormona se traduce no sólo en la pérdida de las zonas de resorción, sino también en una disminución de la actividad enzimática del osteoclasto, consecuencia del menor dinamismo de las fosfatasas ácidas contenidas en los lisosomas celulares¹⁷. Los efectos de la CT a nivel del hueso se reflejan en la disminución de los niveles circulantes de hidroxiprolina, y por lo tanto de la hidroxiprolinuria. La determinación de la hidroxiprolina, principal aminoácido constituyente del colágeno cuya eliminación urinaria está aumentada en los procesos con elevados turnover óseo es el mejor parámetro para valorar los procesos destructivos del hueso.

Es pues, evidente que los efectos óseos de la CT son expresión de su actuación a nivel celular, basada en que disminuye de el flujo de calcio desde el pool de calcio óseo labil - por disminución de las concentraciones de calcio citoplasmático en las células óseas. La CT previene y reduce la resorción ósea producida por la PTH, en vivo y en vitro.

b) Efectos sobre el riñón.- La hipocalcemia e hipofosfatemia consecutivas a la administración de CT puede resultar - en parte, del clearance renal incrementado de estos iones. En el hombre, la CT disminuye la reabsorción tubular de calcio y fosfato así como de sodio, potasio y magnesio.

c) Calcitonina y Analgesia.- La utilización de la CT en el tratamiento de afecciones óseas crónicas y dolorosas (osteoporosis, enfermedad de Paget, osteolisis tumoral), revela - que esta hormona posee un efecto antialgico potente. Se ha postulado que el efecto analgésico de la CT podría ser consecuencia de la inhibición de la osteolisis ejercida por la hormona. Sin embargo, dado que su acción analgésica se manifiesta, la mayor parte de veces, antes de cualquier signo de reconstrucción ósea, el efecto analgésico de la CT no - puede atribuirse exclusivamente a la inhibición de la resorción ósea.

Diversas hipótesis han sido propuestas para explicar el mecanismo de la acción antiálgica. Para algunos autores, la CT actuaría como una antiprostaglandina, a través de su acción sobre Ca^{++} y el AMPc. La CT inhibiría, por un lado, -

la síntesis de prostaglandinas y la de tromboxano A₂ a través de la activación de la adenilciclase y consiguiente formación del AMPc y por otro, interferiría la actividad de la ciclooxigenasa.

Parece además, que la Ct actúa directamente a nivel de los centros nerviosos, actuando como neurotransmisor e incluso activando la liberación de B-endorfinas. La Ct produce una analgesia persistente cuando se inyecta en los ventrículos cerebrales de animales de experimentación, analgesia, que - por otro lado, es muy parecida a la inducida por los opioides, ya que además no puede suprimirse por administración de un antagonista de la morfina. En el hombre, se ha demostrado que la infusión de l.v. de Ct sintética de salmón provoca un aumento precoz y significativo de la inmunoreactividad B-endorfínica en el plasma. El incremento de la B-endorfina plasmática es notable y precoz y se suma a los 2 efectos biológicos clásicos de la hormona: Descenso de la calcemia y aumento del AMPc en plasma.

Para evaluar una posible relación dosis-efecto, algunos pacientes fueron sometidos a estudio con dosis crecientes de CT sintética de salmón administrada por vía l.v.: las dosis bajas no modificaron los niveles circulantes de endorfinas, pero al alcanzar la 50 U.l., se observa un incremento estadísticamente significativo de tales opioides en el plasma. Con el fin de comparar la actividad antialgica de los diferentes calcitoninas, Gennari y Cola estudiaron los efectos de la Ct sintética de salmón (100 VI/día), con los de la humana (100 VI/día), y un placebo en 36 pacientes con diferentes procesos óseos. Observaron que la Ct sintética de sal-

món ejercía un efecto significativamente superior y más marcado que la Ct humana y el placebo.

7. ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LA CT

La mayor potencia de la CT de salmón puede ser atribuida a una mayor resistencia frente a la destrucción metabólica, - de tal manera que se mantienen niveles sanguíneos más elevados durante períodos más prolongados después de la inyección de CT de otras especies.

La degradación de la Ct, obviamente producida por un proceso proteolítico, se produce solo en cantidad mínima en la sangre y ocurre principalmente en hígado y riñón.

8. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

La calcitonina por su acción inhibitoria del osteoclasto y - aumentar la eliminación renal de calcio, ocasiona hipocalcemia, ésta debe como así se ha demostrado, elevar la PTH, lo que ocasionaría efectos más perjudiciales que beneficiosos. Por este motivo, se ha asociado calcio a la Ct, evidenciando, de esta forma la no presentación de la hipocalcemia². La Ct es hipocalcemianta, efecto que se presenta, de forma más acusada, a las 6 horas de su administración. La absorción intestinal del calcio se realiza, en su mayor parte, - en las 2 horas siguientes a su ingesta; por ello la administración de calcio a las 4 horas puede evitar la hipocalcemia que la Ct induce a las 6 horas de forma más acusada². - La Ct genera anticuerpos que desaparecen tan rápidamente como se forman cuando se suspende la administración de la hor

mona³. Al hacer un tratamiento cíclico de 10 días y 20 de descanso, se facilita la depuración de los anticuerpos, y — por ello, a cada nuevo ciclo de tratamiento, la hormona presenta su total actividad biológica.

V) CLINICA

Desde el punto de vista clínico, tres son los síntomas que, aunque no pueden considerarse patognomónicos, caracterizan una osteoporosis en evolución. El dolor, la pérdida de estatura y las fracturas patológicas.

Manifestaciones Clínicas:

El dolor puede aparecer al principio en relación con los cambios de postura, al pasar del reposo al movimiento y simular dolores reumáticos de presentación intermitente o incluso esporádica.

Adquiere posteriormente un carácter continuo. Los algias se localizan a nivel de la columna dorsal y lumbar, son secundarias a las fracturas y/o microfracturas y se originan en el periostio y estructuras paravertebrales. Ocasionalmente, el dolor se instaura en forma aguda, coincide con un esfuerzo, es muy intenso y derivado de un colapso o fractura vertebral. Con mayor frecuencia, el dolor, causado por compresión de los cuerpos vertebrales, se presenta en episodios de 4-6 semanas de duración.

La pérdida de estatura está directamente causada por compresión vertebral y fracturas que ocasionan cifosis e hiperlordosis cervical y lumbar.

Las fracturas patológicas pueden ser espontáneas o secundarias a traumatismos a veces mínimos. Afectan típicamente a la columna vertebral, cuello de fémur y porción distal de los huesos del antebrazo. En la columna vertebral, la vértebra más afectada es T12; por orden de frecuencia le siguen las vértebras adyacentes (11 y otras); también se afectan las vértebras dorsales T7 - T8. Las vértebras adquieren

un aspecto de cuña, aplanándose posteriormente el cuerpo - vertebral, lo que aumenta la cifosis dorsal existente y disminuye la talla del enfermo.

VI DIAGNOSTICO

El tratamiento de la osteoporosis debería estar más bien orientado hacia la profilaxis que hacia la curación. Esta afirmación tiene en la actualidad más razón de ser, puesto que los estudios demográficos indican que en las próximas - décadas predominarán las personas mayores de 50 años en la población de los países avanzados.

FACTORES DE RIESGO (OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS) CUADRO III

- 1) Postmenopausia (independientemente de la edad).
- 2) Edad avanzada (por encima de los 60 años)
- 3) Historia de inmovilización prolongada
- 4) Enfermedades predisponentes: Hipogonadismo - Hipertiroidismo - Hiperparatiroidismo - Síndrome y Enfermedad de Cushing - Mala observación - Hipocalcemia idiopática - Insuficiencia renal crónica - Insuficiencia hepática - crónica - Artritis reumatoidea.
- 5) Sedentarismo
- 6) Abuso de alcohol
- 7) Ausencia en la dieta de productos lácteos
- 8) Corticoterapia o heparinoterapia

PACIENTES DE ALTO RIESGO (OSTEOPENIA/OSTEOPOROSIS)

Cuadro IV

- 1) Mujeres postmenopáusicas, independientemente de la edad
- 2) Hombres con edad superior a los 60 años
- 3) Pacientes con una o unos factores de riesgo
- 4) Pacientes con historia prolongada de dolor dorsal o lumbar crónico o intermitente o invalidez; historia de fracturas de Colles o de cadera.

VII METODOS DIAGNOSTICOS

El diagnóstico de osteoporosis está esencialmente basado en el examen radiográfico que fundamentalmente refleja los indicativos siguientes:

Radiotransparencia ósea aumentada debido a la disminución del número y volumen de las trabéculas en el hueso esponjoso. Como se ha mencionado anteriormente, el hueso pierde un 30% de su contenido mineral antes de que la radiotransparencia del mismo sea lo suficientemente aparente para indicar el cambio.

Actualmente existen métodos que permiten medir pérdidas de hueso mínimas basadas en la transmisión de ondas sonoras a través del tejido óseo compacto, en la dispersión de radiaciones según la densidad del hueso irradiado, en la emisión de radiaciones (análisis por activación de neutrones), para la determinación del calcio total corporal o regional y en la absorción de radiaciones (densidad de Cameron-Sorenson).

VIII TRATAMIENTO PREVENTIVO CALCIO

La administración de calcio es una medida terapéutica para la prevención de la osteoporosis.

Es sabido que las necesidades de calcio aumentan con la edad calculándose que la población senil necesita una ingesta mínima de unos 1200 mgs. de calcio/día. Por otro lado, es conocido que en los individuos seniles existe una mala absorción intestinal de calcio por lo que será aconsejable como profilaxis recomendar un aumento de la ingesta de productos con un elevado contenido de calcio a la población mayor de 50 años en ambos sexos. Los estudios realizados al respecto en mujeres, demuestran⁶ que el calcio ejerce el mismo efecto preventivo sobre la pérdida de masa ósea que los estrógenos sin presentar los efectos adversos de estos. La administración confirmada de 2 grs. de calcio al día es una medida recomendada y admitida como el proceder más adecuado para un tratamiento médico profiláctico de la osteoporosis.

IX TRATAMIENTO CURATIVO ESTROGENOS

Los estrógenos se usaron desde que Albright y Cole, postularon que la osteoporosis involutiva en la mujer era derivada de la deprivación gonadal; de ser esto así, todas las mujeres padecerían osteoporosis después de la menopausia; por otro lado, tampoco justifica la existencia de osteoporosis en el varón. Los estrógenos, aparte de los efectos secundarios ya comentados, parece que no solo no aumentan la masa ósea,

sino que a largo plazo, disminuyen la formación de hueso y aumentan su destrucción. Su efecto inhibitor sobre la resorción ósea está mediado por la calcitonina endógena, dado que se ha demostrado que no existen receptores para los estrógenos en el hueso.

FLUOR

El tratamiento con fluor constituye otra tendencia en el tratamiento de la osteoporosis. Esta estimula la formación ósea a través de la activación osteoblástica con lo que se estimula la formación de matriz ósea. Esta acción específica del fluor, desarrolla osteomalacia y mayor fragilidad ósea, por lo que se asociaron calcio y vitamina D¹¹. Aunque algunos autores postulan que en la osteoporosis existe un déficit de formación ósea, otros no encuentran que este sea así e incluso señalan que está amenazada, por lo que no está muy claro que el fluor sea, al menos bajo el punto de vista patogénico, un tratamiento adecuado¹².

El fluor genera efectos secundarios muy importantes que afectan a más del 25% de los pacientes; entre ellos destacan la existencia de trastornos digestivos y reumáticos en más del 25% de los casos y la existencia de nuevas fracturas óseas en un 19% de los casos.

VITAMINA D

La utilización de la vitamina D y sus metabolitos actualmen-

ta en el tratamiento de la osteoporosis, está basada en la teoría que postula que los pacientes osteoporóticos presentan un déficit de su metabolito renal, el $1,25 (OH)_2 D_3$, - premisa con la que otros autores no están de acuerdo.

Los estudios realizados con el uso de $1,25 (HO)_2$ y D_3 en la osteoporosis son concluyentes de que no es útil en el tratamiento de la enfermedad, aunque estudios experimentales indican sus efectos positivos sobre la osteoporosis. Tal como demuestran los resultados obtenidos por todas las investigaciones llevadas a cabo en modelos experimentales adecuados y humanos, la vitamina D no varía la frecuencia de pérdida de calcio aunque aumenta la absorción intestinal de este aumento¹⁶. La utilización de otros metabolitos de la vitamina D, como el $24, 25 (OH)_2 D_3$ tampoco ha dado resultado, y el uso de la vitamina D en forma nativa, ya sea sola o asociada a otros fármacos contrarresta los efectos positivos que estos puedan tener.

IV TIPO DE ESTUDIO

- Observacional
- Longitudinal
- De cohortes
- Comparativo

V CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Se incluyen pacientes de ambos sexos
2. Mayores de 50 años
3. Pacientes con dolor agudo por fractura vertebral por compresión secundaria a:
una osteoporosis generalizada de tipo (idopática, senil, por hipertiroidismo, por corticoterapia prolongada y enfermedad hepática).
4. Antes de incluir, al paciente se le tomarán placas radiográficas dorsolumbar AP y Lateral para objetivar la osteoporosis y/o la fractura.
5. La inclusión de pacientes deberá efectuarse tan pronto se reporte el dolor sin que exceda de 2 semanas.
6. Los pacientes se manejarán ambulatorios u hospitalizados.

VI- CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Osteopatías malignas (metástasis óseas, leucemias)
2. Enfermedad de Paget
3. Hiperparatiroidismo primario o secundario
4. Lesiones discales
5. Insuficiencia renal.

VII METODOLOGIA

Se administrará al paciente una ampollita de 100 U.l. de calcitonina sintética de salmón por vía intramuscular diaria, durante 10 días consecutivos, a las 4 horas de administrada la calcitonina, el paciente tomará 500 mg. de calcio en comprimidos efervescentes.

El paciente descansará durante 20 días y repetirá la administración tanto de calcitonina como del calcio durante otros 10 días y así sucesivamente hasta completar 3 meses de tratamiento, es decir tres ciclos de 10 días consecutivos descansando 20.

No se administrarán drogas adicionales, excepto aquellas que se venían utilizando para tratar otra entidad patológica (ej. hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, etc...).

VIII- EXAMENES DE LABORATORIO:

Estos se efectuarán al iniciar y al finalizar el período de tratamiento.

1. HEMATOLOGIA COMPLETA
2. QUIMICA SANGUINEA: Calcemia, Fosfatemia,
Fosfatasa Alcalina,
Creatinina y Glucemia
3. QUIMICA DE ORINA: Calciuria
Fosfaturia

IV EXAMENES RADIOLOGICOS

Al inicio del estudio se toma una placa de rayos X lateral de columna; la placa debe de permitir una buena visión de T3 a L5. La evaluación se hará usando el índice vertebral radiológico de Meunier y Vignon; al finalizar los 3 meses de tratamiento (90 días), es decir después de transcurridos 20 días posteriores a la última administración de calcitonina, se repetirá el examen radiológico y se hará otra valoración del índice radiológico de Meunier y Vignon.

X- EVALUACION DEL PACIENTE**1. EVALUACION DEL DOLOR POR PARTE DEL PACIENTE****(HISTORIA CLINICA)**

A su ingreso al estudio y a los 10 días, 40 días, 70 días y 90 días de tratamiento, es decir coincidiendo con la terminación de la administración de la calcitonina y antes de los 20 días de descanso.

2. EVALUACION DEL DOLOR Y LA MOVILIDAD AL MOMENTO DE ENTRAR EL PACIENTE AL ESTUDIO Y A LOS 10, 40, 70 Y 90 DIAS DE ACUERDO A LA SIGUIENTES ESCALA:

Dolor en la cama sin moverse	6
Dolor en la cama al moverse	5
Dolor al sentarse	4
Dolor al pararse	3
Dolor al caminar	2
Sin dolor alguno	1

3. EVALUACION DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DEL PACIENTE
UTILIZANDO LA ESCALA SIGUIENTE:

	colocarse el saco	colocarse los zapatos	subir y bajar escaleras
AUSENCIA DE DOLOR			
DOLOR LIGERO			
SE INTERRUM- PE EL DOLOR			
IMPOSIBLE POR DOLOR			

Esta evaluación se hará con el paciente al momento de incluirlo en el estudio, luego a los 10 días, 40, 70 y 90 - días de tratamiento, marcando el número de la escala en - las hojas de control que se llevan para cada paciente.

4. INDICE RADIOLOGICO VERTEBRAL.

El índice radiológico vertebral se medirá en radiografías laterales basándose en el índice vertebral de Mounier y Vignon, el cual está basado en una valoración cuantitativa de la deformación de los cuerpos vertebrales.

Se examina cada vértebra desde T3 hasta L5 y se puntúa - del número 1 al número 4 como se enuncia:

1. Vértebra normal
2. Concavidad en las superficies superior e inferior de los cuerpos vertebrales.
3. Colapso o fractura.

El índice vertebral se determina sumando puntuaciones de las 15 vértebras examinadas, de manera que 15 significa coluna vertebral normal, mientras que a partir de 30 se trata de osteoporosis avanzada.

- 5 . Se evaluarán también los posibles efectos secundarios en cada una de las visitas, si estos son leves, moderados o severos, si son constantes o transitorios, y si alguno de ellos abandona el tratamiento por esta causa.

6. En la última visita se hará una evaluación global del tratamiento; clínica, radiográfica y laboratorio.

7. Los datos de la evaluación de cada visita se anotarán en hojas especiales de control.

PLAN DE ESTUDIO

DIAS	0	10	40	70	90
VISITAS	1	2	3	4	5
HISTORIA CLINICA	X	-	-	-	-
EXAMEN FISICO	X	-	-	-	-
ESTUDIOS RADIOGRAFICOS	X	-	-	-	X
EXAMENES DE LABORATORIO	X	-	-	-	X
EVALUACION DEL DOLOR	X	X	X	X	X
EVALUACION DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL	X	X	X	X	X
EVALUACION GLOBAL DE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO	X	X	X	X	X
EVALUACION DE EFECTOS SECUNDARIOS	X	X	X	X	X
RECOPIACION DE DATOS Y EVALUACION RESULTADOS	1-	-	-	-	X

HOJA DE CONTROL

CASO No. _____

Nombre del paciente _____ Fecha _____

Edad _____ Sexo () H () M Peso _____ Kgr

Ambulatorio () Hospitalizado ()

DIAGNOSTICO: OSTEOPOROSIS

Senil () Postmenopáusica () Postcorticoides ()

Otro () _____

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA OSTEOPOROSIS EN MESES _____

ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA PARA LA OSTEOPOROSIS:

Resultado: Bueno () regular () nulo ()

SIGNOS VITALES: PC/Min _____

T.A. _____

TEMP _____

PULSO _____

EXAMENES DE LABORATORIO

HGB	_____	_____
G. ROJOS	_____	_____
G. BLANCOS	_____	_____
MONOCITOS	_____	_____
LINFOCITOS	_____	_____
NEUTROFILOS	_____	_____
BOSINOFILOS	_____	_____
PLAQUETAS	_____	_____
VEL DE SED.	_____	_____
QUIMICA SANG.		
CALCEMIA	_____	_____
FOSFATEMIA	_____	_____
FOSFATASA ALC.	_____	_____
CREATININA	_____	_____
GLICEMIA	_____	_____
QUIMICA ORINA		
CALCIURIA	_____	_____
FOSFATURIA	_____	_____
CREATININA	_____	_____
INDICE DE Ca/CREAT.		
EN ORINA DE 24 Hs.	_____	_____

EXAMEN RADIOLOGICO

INICIAL (Descripción) _____

FINAL (Descripción) _____

INDICE DE MEUNIER Y VIGNON

	INICIAL	FINAL
T3	_____	_____
T4	_____	_____
T5	_____	_____
T6	_____	_____
T7	_____	_____
T8	_____	_____
T9	_____	_____
T10	_____	_____
T11	_____	_____
T12	_____	_____
L1	_____	_____
L2	_____	_____
L3	_____	_____
L4	_____	_____
L5	_____	_____
TOTAL	_____/15	_____/15

EVOLUCION CLINICA

Evaluación del dolor (anote el número de la clave de calificación).

INICIAL	10 días	40 días	70 días	90 días
---------	---------	---------	---------	---------

Clave	5 --	en cama sin moverse
	4 --	en cama al moverse
	3 --	al sentarse
	2 --	al pararse
	1 --	solo al caminar
	0 --	ausente

CAPACIDAD FUNCIONAL (anote el número según la clave de calificación).

Colocarse el saco	Colocarse los za- patos	Subir y bajar escalones
----------------------	----------------------------	----------------------------

INICIAL

10 días

40 días

70 días

90 días

Claves:	3 --	imposible por el dolor
	2 --	se interrumpe el dolor
	1 --	posible con ligero dolor
	0 --	posible, sin dolor

EFECTOS SECUNDARIOS _____

Leve / / Moderado / / Severo / / Transitorio / / Constante / Se discontinúa el tratamiento por efectos secundarios SI / / NO /

3a. visita (40 días) _____

Leve / / Moderado / / Severo / / Transitorio / / Constante / Se discontinúa el tratamiento por efectos secundarios SI / / NO /

4a. visita (70 días) _____

Leve / / Moderado / / Severo / / Transitorio / / Constante / Se discontinúa el tratamiento por efectos secundarios SI / / NO /

5ta. visita (90 días) _____

Leve / / Moderado / / Severo / / Transitorio / / Constante / Se discontinúa el tratamiento por efectos secundarios SI / / NO /

EVALUACION GLOBAL

La mejoría del paciente fué:

Excelente / / Buena / / Regular / / Nula /

R E S U L T A D O S

En total se estudiaron 27 pacientes, siendo el estudio de tipo doble ciego. Posterior a la terminación del tratamiento, se realizó la relación de la sustancia administrada, ya sea la calcitonina o el placebo, quedando de la siguiente manera 13 fueron calcitonina y 13 placebo, ya que un paciente abandonó el tratamiento al término del primer ciclo, por lo cual se excluyó. Para el análisis estadístico, se estudiaron en total 90 variables, 45 para la calcitonina y 45 para el placebo. A su vez se determinaron dichas variables y su significancia estadística, en forma cuantitativa o cualitativa - cuando el caso lo requiera, de los siguientes parámetros: Edad, sexo, diagnóstico.

VSG - Calcemia - Fosfatemia - Fosfatasa Alcalina - Calciuria - Fosfaturia - Rx - Índice de Maunier y Vignon - Evaluación del dolor - Capacidad funcional - Efectos secundarios y Evaluación Global.

Con excepción de los primeros 4 parámetros, se analizó la significancia estadística al inicio y finalización del estudio.

Los datos relacionados de edad - sexo y Dx se aprecian en la tabla I los parámetros de laboratorio y su significancia estadística en la tabla II hay que mencionar que dichos parámetros no sufrieron alteraciones con la administración del placebo. En cuanto a la evaluación Rx o índice de Maunier y Vignon, no hubo cambios tanto para la Ct, como para el placebo. En la evaluación del dolor, y al primer control hubo mejoría desde el punto de vista estadístico, $p < 0.0005$, es de-

cir muy significativo, el cual se mantuvo durante los siguientes controles, no hubo mejoría con el placebo en ningún paciente.

T A B L A I

	C T	PLACEBO
EDAD	70.23 ± 7.91	69 ± 10.39
SEXO	12 MUJERES 1 HOMBRE	11 MUJERES 2 HOMBRES
DX.	OST. SENIL = 7 OST. POSTMEN=6	OST. SENIL = 7 OST. POSTM = 5 OST. POST-CORTICOIDES= 1

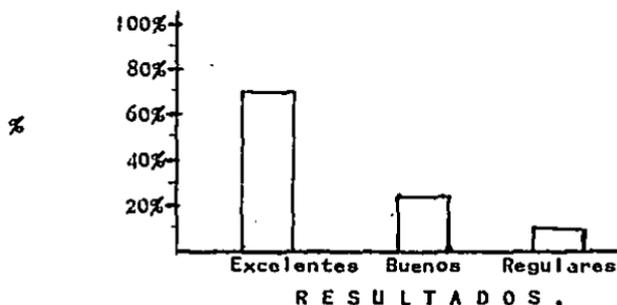
T A B L A II

VALORES NORMALES DE CALCEMIA - FOSFATEMIA - VSG
FOSFATASA ALCALINA - CALCIURIA - FOSFATURIA.

PARAMETRO	VALOR NORMAL	INICIAL	FINAL	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA	
V S G	11 mm/hr.	23	15.77	0.20	MS
CALCIO (Plasma mgg/100cc)	9.5 - 10.5	10.12	7.38	0.01	MS
FOSFORO (Plasma mgg/100cc)	2 - 4	3.65	3.09	0.15	D
FOSFATASA ALC.	0.8 - 2.3	3.95	2.87	0.10	D
CALCIURIA (mgg/24hs.)	< 150	110.54	76.08	0.10	D
FOSFATURIA (grs/24 hrs)	0.8 - 1.3	7.15	6.31	0.45	NS

NS= NO SIGNIFICATIVO MS= MUY SIGNIFICATIVO D= DUDOSO

En la evaluación clínica del dolor, al inicio del estudio, 8 pacientes tenían 3 puntos, 3 con 2 puntos y 2 con 1. Al primer control a los 10 días, 9 tenían 1 punto, 3 con 2 y uno a sintomático, con $p \leq 0,0005$. A los 90 días, 6 estaban asinto máticos, 5 con 1 punto y solo un paciente con 4 puntos, sien do $p \leq 0,0005$



En el análisis de la capacidad funcional, en el grupo CT, se apre ció que al momento de incluir a los pacientes, 4 no se pod rían colocar el saco por el dolor, en 7 se les interrumpía por el dolor y en 2 era posible con ligero dolor. A los 10 días, 5 pacientes no presentaban dolor, 6 era posible con leve dolor y en 2 se interrumpía, siendo la significancia es tadística de p menor 0.0005. A los 90 días, 12 no tenían sí ntomas y solo 1 con ligeras molestias, con similar signifi cancia.

Para colocarse los zapatos, al incorporarse al estudio, 5 no pod rían por el dolor, 7 se interrumpía y solo 1 con leve dolor. A los 10 días, 2 les era imposible, en 1 se interrumpía, 8 con leve dolor y 2 asintomáticos con p menor 0.0005.

A los 90 días de tratamiento, 11 pacientes continuaban asintomáticos y 2 con leve dolor, con p menor 0.0005.

Para subir y bajar escaleras, inicialmente 8 no podían realizarlo por el dolor, 3 se les interrumpía y solo 2 con leve dolor. A los 10 días, en 3 se les interrumpía, 9 con leve dolor y uno asintomático, con p menor 0.0005. A los 90 días 1 con interrupción dolorosa, 10 con leve dolor y 2 asintomáticos, con p menor 0.0005.

En cuanto a los efectos secundarios, al término del primer ciclo, el 76.92% tenían efectos colaterales, como náuseas, rubor facial, los cuales fueron pasajeros y no requirieron medicación, con p menor 0.02. A la segunda visita, el 30.97% persistía con dichos efectos. En la tercera visita el 23.08% y a la cuarta visita el 7.69% continuaba con náuseas, pero una paciente abandonó el tratamiento por intolerancia a la droga, pero con notable mejoría del dolor, con p menor 0.0001.

Evaluación Global: Al término del estudio, 9 pacientes, - del grupo de la CT, presentaron una mejoría excelente para un 69.23%. Tres pacientes para un 23.08% con buena evolución y un paciente para un 7.69% con regular evolución. No hubo resultados malos. (Ver tabla III).

No se presentó mejoría clínica en ningún paciente con la administración del placebo.

DISCUSION

En este estudio doble ciego, cuyo objetivo era demostrar la acción analgésica de la CT a mediano plazo, se observó que al término del primer ciclo, hubo mejoría marcada, tan

to del dolor como de la capacidad funcional, lo cual se mantuvo e incluso mejoró aun en los restantes controles. Se produjo además, una hipocalcemia significativa, pero desafortunadamente, no fue posible la medición de Hidroprolina en orina, fiel indicativo de los cambios óseos. En general, la droga fué bien tolerada, con efectos secundarios leves y pasajeros. El 92.31% de los pacientes presentó una mejoría excelente o buena, no hubo malos resultados. Con el placebo no hubo mejoría de la sintomatología, ni cambios en los parámetros de laboratorio.

En vista de que en un lapso de tiempo corto, no hay cambios estructurales óseos que justifiquen la actividad analgésica de la CT, se ha postulado que actúa a nivel central quizá como neurotransmisor o con mayor probabilidad, por medio del aumento de las B-Endorfinas.

La forma cíclica en que se administró la CT, seguida además de calcio oral 4 horas después de su aplicación, ofrece diversas ventajas, entre las que cabe mencionar, menor índice de sintomatología por la hipocalcemia, el no aumento de la PTH, ganancia ósea a largo plazo y la desaparición de los anticuerpos formados, ya que al ser la CT una hormona polipeptídica, induce la formación de anticuerpos, los cuales desaparecen durante los 20 días de descanso.

La mayor prevalencia actual de la osteoporosis, debida al aumento de la vida media y de la población anciana, y a los conocidos malos resultados con los analgésicos comunes, aunado a la etiopatogenia de dicha enfermedad, ha hecho que la CT se considere hoy en día, droga de elección. Lo ideal sería llevar a cabo un estudio detectando a los pacientes con alto riesgo de osteoporosis, aplicarles CT y observando a largo plazo la mejoría clínica, ganancia ósea o incidencia de fracturas, estudio que en la actualidad no se reporta en la literatura médica mundial.

CONCLUSIONES.

- 1) Hubo mejoría clínica significativa del dolor y de la capacidad funcional.
- 2) La droga fué bien tolerada.
- 3) La CT tiene acción analgésica importante en los pacientes osteoporóticos con fracturas por compresión de columna vertebral.

REFERENCIAS

1. Taggant, H., Clesunt, C.H., III, Juey, J. Baylink, D.S. Sisam, K., and Huben, M.B.: Deficient calcitamin response to calcium stimulation in postmenopausal osteoporosis, Lancet 1: 475, 1982.
2. Rico H. Hernandez, ER, Puente M. Clano A.
Estudio comparativo de las respuestas biológicas a la calcetamina con y sin suplementos de calcio.
Rev. Gberam Invest Clin 1983; 2; 11-19
3. Hosking DJ, Dentán LB, Cadge B, Martin TJ.
Functional sigificance of antibody formation after long-them salmon calcitamin therapy.
Clin Endocrinal 1979; 10: 243-252
4. Hillyard, C.J., Stevenson, J.G., Macintynre, I
Relative deficiency of Plasma-Calcitamin in normal women.
Lancet, 1: 961, 1978.
5. Owen y cols. Clin Orlop 1980; 150-172.
6. Recher y Cols. Aum Int. Uted 1977; 87: 649
7. Riggs BL y cala. Clin Endocrinal Metab 1973; 2: 317
8. Copp, D.H., Cameran, B.A. Cheny, B.A. Davidson, A.G.F. Henze, K.G.: Evidence for calcitamin-new hormone from thyroid that lowes blood calcium. Edocrinology 70, 638, 1962

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- Hirsch, P.F., Ganthier, G.F., Munson, P.L.: Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal new injury as factors affecting response to parathyroidectami in rats. *Endocrinology* 73, 226, 1963.
10. Krane, S.M., Harris Jr., R.D. Singer, F.R., Patls jr., J.T.: Acute effects of calcitamin on bone formation man. *Metabolism*. 22, 51, 1973.
 11. Jowsedy J., Schenk R.K Reuter F.W.,
Some results of the effect of fluoride on bone tissue in osteoporosis.
J. Clin. Endocrinology metab. 28, 869-874 1968.
 12. Jowsey J. Riggs B.L., Kelly P.J., Hoffman D.L.,
Effect the combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis
Am J. Med. 53. 43-49 1972.
 13. Langer, B., de Siebenthal, J., Baud, C.A., Mach R.S.
Effects of prolonged administration of various thyro-calcitonin preparations on osteoporosis in man, a clinical histological and microradiography study.
Am. Med. Int. 122, 149-152 1971.
 14. O'riordan J.L.H., and Aurbach G.D.
Mode of action of thirocalcitonin
Edocrinology 82 377-383 1968.
 15. Rico Lenza Horacio, el síndrome osteoporótico
Caps. V, VI, VIII, X, XII.
Sandoz S.e.a. Madrid 1985
 16. Spencer H, MD. Lwin I., MD., Osif E., studies of fluoride and calcium metabolism in patients with osteoporosis the american *Journal of medicine* Vol 49-817-822 1970.