



MANEJO DE REACCIONES SECUNDARIAS
DURANTE EL USO TERAPEUTICO DE LA
CALCITONINA SINTETICA DE SALMON

T E S I S

que para obtener el título de

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a

MUCIUS SANCHEZ, INGRID

México D.F. 1994

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 está 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.

Jurado asignado de acuerdo al tema:

- Presidente: Q.F.B. Rosa Ma. Cerezo González
Vocal: Q.F.B. Santiago Salazar López.
Secretario: Q.F.B. Esperanza Hernández Koeling.
Suplente 1: M.C. Verónica Rodríguez López.
Suplente 2: Q.F.B. Alma Miriam Novelo Torres.

Sitio del desarrollo del tema:

El presente estudio fue realizado en el Hospital 20 de Noviembre y en el consultorio particular del Dr. Oscar Larios Palmeros.

Directores de Tesis:

- Externo: Dr. Oscar Larios Palmeros.
Interno: Q.F.B. Rosa Ma. Cerezo González.

Sustentante:

Ingrid Mucius Sánchez.

TESIS CON DEDICATORIA A:

MIS PADRES, QUE SIN SU AYUDA, AMOR
Y APOYO NO HUBIERA PODIDO TERMINAR
ESTE TRABAJO; POR TODO LO BUENO QUE
TENGO EN LA VIDA Y POR SER QUIEN SOY.

MI HERMANA MARGOT, POR SU CARIÑO
Y EJEMPLO.

MIS ABUELOS Y TIOS CON TODO MI AMOR.

MIS AMIGOS DE SIEMPRE CLAUDIA MILLAN,
ILEANA FROMM, FAM. MILLAN, FAM. TOVAR,
FAM. RODRIGUEZ KURI Y VAZQUEZ RODRIGUEZ.

PATY TAVARES, MARTHA HERNANDEZ E.,
ANGELES DORING Y OLIVIA MORENO
POR SU AMISTAD INCONDICIONAL.

MIS ALUMNOS A QUIENES LES DEBO MUCHOS
GRATOS MOMENTOS Y GRANDES SATISFACCIONES

MIS MAESTROS CON TODO EL AMOR
Y ETERNO AGRADECIMIENTO.

LOS PACIENTES QUIENES TAN GENTILMENTE
COLABORARON PARA ESTE ESTUDIO.
PARA ELLOS TODO MI CARIÑO Y RESPETO.

DIOS QUE ME HA LLENADO DE ALEGRÍAS,
SATISFACCIONES Y LLANTO ALGUNAS VECES;
PERO SOBRE TODO DE FE, ESPERANZA Y AMOR
PARA DAR A LOS DEMAS.

AGRADEZCO MUY EN ESPECIAL AL DR. OSCAR LARIOS PALMEROS POR SU AYUDA Y ATENCION PRESTADA A ESTE TRABAJO.

A LA M. EN C. VERONICA RODRIGUEZ POR SU INCONDICIONAL APOYO Y GUIA EN ESTE TRABAJO.

A LA Q.F.B. ROSA MA. CEREZO GONZALEZ POR SU, TENACIDAD, AMISTAD Y AYUDA INVALUABLE EN LA ASESORIA DE ESTE ESTUDIO.

AL Q.F.B. SANTIAGO SALAZAR POR SU TIEMPO Y SUS CONOCIMIENTOS PRESTADOS PARA LA CONCLUSION DE ESTA TESIS.

EN ESPECIAL AL LIC. RAFAEL ORTEGA Y JOSE LUIS DAVALOS M. POR SU CONSTANTE APOYO.

AGRADEZCO LA COLABORACION DE MIS COMPAÑEROS DE TRABAJO.

EN ESPECIAL AL LIC. EDUARDO BRIONES M. QUE SIN SU CONFIANZA Y AMISTAD NO SE HUBIERA CONCLUIDO ESTE TRABAJO.

MENSAJE DE LOS JOVENES A LA VEJEZ

Buffon hace más de dos siglos expresó que "El cuerpo del hombre no bien ha llegado por fin a la perfección cuando éste comienza a decaer", con éstas palabras se esquematiza un proceso natural que todo ser humano tienen que vivir en algún momento de su vida. (24)

No por ello hay que sentirse mal por llegar a esta edad madura en la cual tal vez ya no se tienen las mismas capacidades físicas que en años anteriores; más sin embargo curiosamente las de tipo intelectual se ven notablemente mejoradas. (27)

Tal para muchos será un tanto ilógico que los conocimientos de las personas de la tercera edad no sean importantes o como dicen "esten pasados de moda", pero aunque la tecnología y los avances científicos cada día estén más revolucionados, dichas experiencias debemos los jóvenes explotartlas al máximo y sobre todo que sepamos aplicarlas a nuestra vida diaria y reflexionar acerca de lo importante que es el anciano para el desarrollo de intelectual de cualquier país.

Toda la sociedad al verse comprometida con los ancianos, ha creado una serie de especialidades médicas como la geriatría y la gerontología que se ocupan especialmente de todos los aspectos clínicos relacionados con la tercera edad.

Más sin embargo, esto no es la solución a los problemas de afecto, soledad y la misma marginación por parte de la sociedad y de los familiares a los que son víctimas

Así bien, cabe destacar que, es primordial que tengamos muy en cuenta que ellos son un poco como los niños y que necesitan de todo nuestro amor, comprensión, ayuda, cuidados y sobre todo hacerlos sentir útiles e importantes en nuestras vidas.

OBJETIVO

El objetivo de ésta investigación es que en base a un estudio de tipo clínico, se pretende demostrar que utilizando una terapia alterna a base de antihistaminicos y glucocorticoesteroides, se podrán disminuir las reacciones adversas causadas durante el uso terapéutico de la calcitonina sintética de salmón en contra de enfermedades óseas y así el paciente pueda continuar su tratamiento de regeneración ósea.

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	I
INTRODUCCION	II
CAPITULO I. GENERALIDADES	
Constitución y desarrollo normal del tejido óseo.	1
Alteraciones más frecuentes en el sistema óseo.	4
Descubrimiento de la calcitonina.	15
- Estructura química.	16
- Tipos de calcitoninas.	17
- Métodos de ensayo para la valoración de la calcitonina.	18
- Fuentes de secreción de la calcitonina.	20
- Principales tipos de receptores de la calcitonina.	21
- Valores y unidades reportados de la calcitonina.	23
- Factores que afectan los valores sanguíneos de calcitonina.	24
- Funciones fisiológicas generales de la calcitonina.	27
- Funciones concretas de la calcitonina sobre hueso.	28
- Farmacocinética de la calcitonina.	28
- Vías de administración y uso terapéutico de la calcitonina.	29
- Efectos secundarios y mecanismo de resistencia.	32
- Contraindicaciones de uso.	35
- Generalidades sobre antihistamínicos, corticoesteroides y sustancias de reemplazo para el balance electrolítico.	35

CAPITULO II. PARTE EXPERIMENTAL	
- Material.	46
- Método experimental.	47
CAPITULO III. ANALISIS ESTADISTICO	
- Estudio de límites de confianza de proporciones.	64
CONCLUSIONES	67
BIBLIOGRAFIA	68
APENDICE	76

I. RESUMEN

La calcitonina de salmón administrada a largo plazo, ha llegado a ser el medicamento de predilección para el tratamiento de severos padecimientos óseos como son la metástasis óseas, la enfermedad de Paget, y varios tipos de osteoporosis, incluyendo la senil.

Sin embargo esta hormona fue capaz de desencadenar diversas reacciones adversas, para lo cual se hizo uso de antihistamínicos y glucocorticoesteroides; fármacos que por sus características estructurales han demostrado que son auxiliares en el tratamiento de procesos alérgicos e inflamatorios.

Así bién, el presente trabajo demostró tanto clínica como estadísticamente, las terapias que se proponen son confiables y que permiten al paciente seguir con su terapia a base de CTS para la regeneración ósea.

II. INTRODUCCION

La osteoporosis es considerada como la enfermedad metabólica más común en nuestros días, afectando con mayor frecuencia a las mujeres postmenopáusicas y ancianos.

Las estadísticas nos indican que en la República Mexicana, 10 millones de personas tienen entre los 50 y 60 años, y que en su gran mayoría padecen de osteoporosis, la cual es responsable de una gran parte del millón de fracturas óseas de todo tipo, afectando principalmente el aparato locomotor. (2)

Por otro lado, las mujeres postmenopáusicas, presentan una disminución considerable de masa ósea la cual está directamente relacionada con sus niveles de hormonas sexuales; siendo ésta menor en los hombres que se produce hasta después de los 60 años. (11)

Aunque menos frecuente, la enfermedad de Paget afecta a un número importante de ancianos, que no solamente vemos caminar por las calles con un andar lento, encorvados y sus piernas formando dos verdaderos paréntesis.

Así bien tenemos que la osteoporosis, la enfermedad de Paget, etc, provocan la morbilidad y mortalidad de un gran sector de la población. Otro porcentaje no presenta los síntomas de ésta enfermedad, que por lo general es diagnosticada de manera fortuita durante las química sanguíneas o estudios radiológicos que son prescritos por diversos motivos. (12)

En estos encontramos lesiones esqueléticas únicas o diseminadas de etiología desconocida formadas por hueso anormal a menudo engrosado, deformado y con gran susceptibilidad de fracturas que pueden ser incompletas (fisuras) o completas, preferentemente en huesos largos, produciendo fuertes dolores.

La incidencia de este tipo de enfermedades es de aproximadamente un 3% en individuos por encima de los 40 años afectando a ambos sexos casi en igual proporción. (13)

Las metástasis óseas que son relativamente más comunes que los tumores óseos primarios; se presentan con frecuencia en personas adultas y ancianos entre los 50 y 80 años.

Estas metástasis son causa de una importante tumefacción esquelética y fuertes dolores con o sin limitación de la movilidad de articulaciones cercanas, y fracturas espontáneas. Por lo general las personas que padecen carcinomas tales como el de próstata, mama, tiroides y pulmón presentan éste tipo de lesiones óseas. (3) En todos los casos, se pueden apreciar un importante deterioro de la estructura ósea; por lo que se han propuesto diversos tratamientos a base de estrógenos, sales de calcio (7), difosfanatos, compuestos de fósforo, etidronato disódico, mitramicina, prednisolona y por último "la calcitonina, la cual se considera una droga poco tóxica", (4) que se presenta como una nueva alternativa en el tratamiento de dichas enfermedades.

En el año de 1974 una firma farmacéutica introdujo en el mercado mexicano una calcitonina porcina, que según las indicaciones del fabricante había "demostrado su utilidad en el tratamiento de la hipercalcemia causada por el hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, neoplasias con metástasis óseas e intoxicaciones por vitamina D, de osteoporosis menopáusica, idiopática y senil, de la enfermedad de Paget y teóricamente podía ser útil en fracturas, osteogenesis imperfecta, osteodistrofia renal y para disminuir la reabsorción de hueso peridontal". (1) Sin embargo este producto no respondió a las expectativas terapéuticas, y su uso fue abandonado por que ésta era extraída directamente

de la tiroides del cerdo y aún durante su purificación quedaban trazas de enzimas y proteínas nocivas al hombre.

Más tarde en el año de 1986 se presentó la calcitonina de salmón como una nueva alternativa en el tratamiento de las enfermedades óseas antes mencionadas.

La propaganda tan intensa acerca de las bondades de ésta, causaron que se usara en forma profusa para toda clase de padecimientos reumáticos. Para entonces la nueva "panacea" no tardó en llamar la atención por ciertos trastornos colaterales que presentaba.

De ahí que se originó la idea de poder establecer un "Manejo de reacciones secundarias durante el uso terapéutico de la calcitonina de salmón"; a base de una serie de antihistamínicos y glucocorticoesteroides —maleato de clorferamina, clohidrato de ranitidina, acetato de parametasona— , calcio ionizable, con los que se propone disminuir o erradicar dichos trastornos sin que el paciente abandone su tratamiento.

CAPITULO I

1. GENERALIDADES

1.1. CONSTITUCION Y DESARROLLO NORMAL DEL TEJIDO OSEO

El cuerpo humano se encuentra constituido por una serie de células que a su vez forman un conjunto de tejidos que son sumamente importantes para la formación de órganos y estructuras. Tal es el caso del tejido óseo que pertenece a la familia de tejidos conjuntivos, ya que esta formado por una sustancia fundamental compuesta por una matriz de tipo proteica con una gran cantidad de sales minerales tal como lo muestra la tabla siguiente: (29)

materia orgánica:	
- osteína	30
- grasa	1
materia inorgánica:	
- fosfato de calcio	53.34
- carbonato de calcio	11.30
- fluorato de calcio	2.00
- fosfato de magnesio	1.16
- cloruro de sodio y sosa	1.20
	<hr/>
	100.00

Durante las primeras etapas de la vida del hombre, su tejido óseo tiene una consistencia dura de color blanco, de formas irregulares por la existencia de estrías, apófisis y aristas, etc. La unidad fundamental de cualquier hueso del cuerpo humano esta constituido por una base denominada osteoma, sobre la cual se desarrolla la formación de láminas de sustancia calcificada donde se edifica de forma concéntrica alrededor de los canales de Havers que permiten la irrigación de sangre en el tejido a base de vasos capilares. (27)

Cada una de las láminas de sustancia ósea cementada se les da el nombre de osteocitos u osteoblastos los cuales se encuentran ubicados en lagunas que se comunican entre sí por medio de ciertas prolongaciones o canulaciones de las mismas células formando así la red osteocitaria.

También dentro de la constitución de algunos huesos encontramos una serie de vasos, arterias y nervios los cuales penetran a través de los llamados agujeros nutricios principales. Cuando se trata de pequeños vasos que irrigan al hueso y que provienen del periostio se les denomina vasos arteriales, y así hasta llegar a los vasos capilares.

El periostio es una membrana fibrovascularizada que se encuentra cubriendo los huesos. El grosor de éste tejido varía dependiendo del tamaño y región en la cual se encuentre el hueso, pero por lo general son decimas de milímetro. Su formación es de suma importancia por la existencia de agujeros útiles para los vasos grandes y también por exudar continuamente un blastema que ayuda al crecimiento del hueso mismo. (30)

La osteogénesis es el estudio de las posibles transformaciones que sufren los huesos humanos desde su aparición en el feto hasta su degeneración en la edad adulta.

Así, éste proceso lo podemos dividir en tres estados que son:

- Estado mucoso o membranoso, el cual se confunde muchas veces con otros de los órganos por la apariencia homogénea, sin forma y con una consistencia netamente mucosa. Esto se debe a que el nacimiento del hueso es a partir del mesénquima membranoso. Así durante las primeras semanas de vida del embrión, se observa una cuerda o notocordio que constituye la columna de ciertas especies inferiores que llevarán para toda la vida; sin embargo en el ser humano ésta se convierte en columna vertebral la cual comienza a condensarse a partir del segundo mes.
- Estado cartilaginoso, en el que esa apariencia mucosa se ve de consistencia más dura, pero aún flexible formando un cartilago hialino.

- El estado óseo comienza a partir del tercer mes de vida del feto, debido a que comienza una alta concentración de fosfatos y carbonatos de calcio en los lugares llamados puntos de osificación. Dichos puntos, van creciendo de manera paulatina durante todo el desarrollo del feto; desplazando de ésta manera al cartílago. Entre los primeros huesos que se osifican están la clavícula, el maxilar inferior, y posteriormente los huesos largos como la tibia, el húmero el fémur, y el maxilar superior.

Aún después del nacimiento se conservan los cartílagos epifisarios que se encuentran entre lo que es la epífisis y diáfisis, permitiendo que el hueso crezca en cuanto a su longitud.

Por lo general los niños de una edad superior al año, requieren de un mayor suministro de alimentos ricos en calcio, sobre todo ya que comienza en un 100 por ciento la acumulación de estas sales en sus huesos. Dicha cantidad va disminuyendo hasta que sus requerimientos básicos de calcio sean de 275 a 500 mg. por día. Este fenómeno se debe a que el esqueleto está alcanzando su máximo volumen y longitud.

También se ha observado que el radio cortical de los huesos en sujetos del sexo femenino es un 20 % menor que el de los hombres, fenómeno que ocurre a partir de los 18 años. Por eso se le considera que es una de las causas principales por las cuales las mujeres están más expuestas a una serie de fracturas de cadera y vértebras durante la etapa adulta.

En el hombre —alrededor de los 25 a 30 años— la longitud y espesor de los huesos termina; ya que los depósitos del periostio verifican que se tenga una determinada cantidad de sustancia ósea y los cartílagos epifisarios se cierran.

También en ésa edad se encuentran en equilibrio los dos procesos más importantes del remodelamiento del hueso como es la formación y la resorción, obteniendo un intercambio de entre 400 y 600 mg del calcio al día sin que se produzca una cantidad adicional de masa ósea.

Posteriormente después de los 45 años, la masa ósea se va deteriorando por la pérdida gradual de la masa corporal magra del hueso, así estos desajustes se deben sobre todo a desordenes de tipo hormonal como lo es la menopausia.

Por lo que respecta a los huesos de la cara, no tienen un crecimiento tan acelerado como los demás del esqueleto debido a que no pasan del estado cartilaginoso que se compone principalmente por la osificación del mesénquima dando lugar a los huesos membranosos de la cara y la calvaria. Esta es la causa por la cual, los recién nacidos tienen todavía una serie de lagunas llamativas en su cráneo.

1.2. ALTERACIONES MAS FRECUENTES EN EL SISTEMA OSEO

1.2.1. Fracturas

Las anomalías que suelen presentarse durante los procesos de osificación del huesos pueden ser por causas congénitas o adquiridas, que impiden de una manera u otra, el buen funcionamiento del sistema osteoarticular.

Los procesos de restauración del hueso se efectúan después de haber ocurrido una lesión o fractura, en la cual se verifica que no existe una continuidad de la sustancia ósea y de ahí comienza la formación de callo óseo que tienen su origen en el coágulo de sangre que se forma en el momento del accidente. Dicho coágulo rellena el espacio vacío que dejó la fractura. En este proceso se hace la formación de un tejido rico en elementos celulares y fibrilares uniendo las porciones fracturadas. También aquí intervienen los vasos capilares y los fibroblastos. Así, a través del tiempo ésta masa se va transformando en un conglomerado de células óseas llamadas osteoblastos, que durante su madurez estimulan la agregación de sales minerales en ese lugar específico para formar un armazón membranoso que encierra a la masa fibrosa antes formada. Dicha masa se transforma en hueso que se define de acuerdo a las exigencias funcionales del organismos en ocasiones sin dejar rastro de la lesión.

Por lo general las fracturas en la edad madura, avanzada y senil se deben principalmente a problemas de osteoporosis, metástasis óseas o enfermedad de Paget que veremos más adelante. Estas se producen después de un traumatismo o espontáneas, originando al paciente, severos dolores, como la inmovilidad durante periodos medios o largos.

El término que se le da a aquellos procesos en donde la remodelación ósea no se efectuó de manera adecuada, se le conoce como pseudoartrosis y depende de ciertos factores como:

- La edad, que entre más joven sea el sujeto, más acelerada será la formación de callo.
- La localización en la cual se encuentra la fractura, ya que lugares como la cadera, es más tardado el proceso de regeneración.
- El hecho de que la fractura ósea se encuentra localizada cerca de órganos importantes, produciéndose una consolidación del tejido muy lenta.
- Las infecciones del mismo hueso (osteomielitis).
- Inmovilizar el hueso por un periodo determinado dependiendo de la gravedad de la lesión. (27)

1.2.2. OSTEOPOROSIS (POSTMENOPAUSICA Y SENIL)

También algunas alteraciones hormonales, hábitos alimenticios, hábitos de vida, la dosificación de algunos medicamentos u otras enfermedades; son la causa principal de un desajuste en el balance de las sales en el organismo; principalmente en las tasas normales de calcio en hueso.

Así, la osteoporosis es una de las enfermedades óseas que afectan a un número importante de individuos por encima de los 45 años. Diversos estudios epidemiológicos, revelan que existe una incidencia de 29% en mujeres y 19% hombres que padecen dicha enfermedad. Esta se caracteriza por una considerable disminución de masa ósea y no de volumen, dando lugar a un tejido

poroso, delgado y quebradizo produciéndose como consecuencia, fuertes dolores óseos producto de un traumatismo a veces mínimo, el peligro eminente de producirse fracturas espontáneas, y por ende la incapacidad motora del individuo.

Existe una clasificación muy basta de la osteoporosis que se presenta en el cuadro No.1.

Aún la osteoporosis más severa puede pasar inadvertida por mucho tiempo, ya que su descubrimiento se hace de manera fortuita por leves traumatismos o esfuerzos mínimos que ocasiona dolor en las partes más afectadas. Los huesos que primordialmente se descalcifican son: los del raquis, los largos o los del fémur. Estos son los que más riesgo corren de fracturarse y provocar fuertes dolores.

El diagnóstico de ésta enfermedad, se hace por medios clínicos de cuantificación de calcio sérico y por métodos radiológicos. Este último es el más común y se distinguen en las placas radiológicas la transparencia del hueso, sólo distinguiéndose el contorno. El fenómeno se debe a que las trabéculas óseas han disminuído considerablemente en el seno del hueso, haciendolo francamente esponjoso.

Cuando la osteoporosis no está muy avanzada, es un poco difícil identificarla, pero se puede diagnosticar con más precisión tomando placas de la columna vertebral donde las trabéculas horizontales de las vértebras han desaparecido, apreciándose que las verticales si se encuentran muy marcadas. También se puede apreciar algunos cambios morfológicos en las vértebras —formas cuneiformes, cóncavas, bicóncavas o de trapecioide—. (7)

Diversos cambios bioquímicos se presentan durante la osteoporosis, siendo los más importantes:

Los valores de calcio, fosfatos séricos y fosfata alcalina se encuentran dentro de los límites normales cuando la osteoporosis es de tipo senil o postmenopausica; pero si la enfermedad es de otra etiología o se encuentra en su en su fase aguda se verán incrementados dichos parámetros.

1. PRIMARIA.

Juvenil idiopática: que se inicia en la juventud, dura de 2 a 6 años y desaparece espontáneamente mientras crece el niño.

Del adulto idiopática: Que afecta a ambos sexos, se considera crónica y progresiva.

Involutiva: La postmenopáusica y la senil.

2. SECUNDARIA.

Causas por la cuales se produce:

ENFERMEDADES

Anorexia nerviosa
 Tirotóxicosis
 Síndrome de Cushing
 Diabetes del tipo 1
 Artritis reumatoide
 Problemas gastrointestinales
 Hiperparatiroidismo

GENETICOS

Raza Blanca
 Historia Familiar
 Complexión Delgada

HABITOS DE VIDA

Tabaquismo
 Vida sedentaria
 Ejercicio excesivo

FACTORES NUTRICIONALES

Intolerancia a la leche
 Nutrición parenteral
 Dieta baja en calcio
 Dietas vegetarianas
 Quimioterapia

MEDICAMENTOS

Hormonas tiroideas
 Glucocorticoides
 Anticoagulantes
 Anticonvulsivantes

Cuadro No. 1

Otras funciones que se ven alteradas por la enfermedad son: el aumento en la excreción del calcio en orina, los decrementos en la secreción de la hormona paratiroidea (PTH), $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (metabolito activo de la vitamina D), calcitonina, en la absorción de calcio en intestino y la conversión periférica de andrógenos a estrógenos por parte del tejido graso. También aparece un metabolito hepático del estradiol que da como resultado a dos tipos de compuestos hidroxilados que son: los 16-hidroxi que tienen propiedades estrogénicas y los 2-hidroxi que desaparecen de suero por no tener actividad biológica y que son producto de dietas ricas en proteínas y tabaquismo. (7,11,51)

Según sean las causas por las cuales se está produciendo la osteoporosis, así será el tipo de tratamiento a administrar. Así bien, si la causa de la enfermedad es un mal funcionamiento endocrino, entonces se recomiendan sustitutos hormonales como lo son los corticoesteroides, suplementos y dietas ricas en calcio, evitando la secreción excesiva de la PTH.

Los glucocorticoides tienen la propiedad de incrementar la excreción urinaria y disminuir la absorción de calcio en el intestino. Este tipo de terapias se deben manejar con sumo cuidado, debido a que éstos medicamentos hacen que se pierda el equilibrio del mineral óseo entre el sérico y las reacciones secundarias que acarrearán.

Otra de las terapias que se descubrieron fue la de fluoruro de calcio, que es capaz de estimular la formación de masa ósea.

También se ha buscado como alternativa, el hecho de poder combinar el fluoruro de calcio, calcio ionizable con estrógenos o con vitamina D; siendo la primera alternativa más eficiente en comparación de la combinación de calcio con estrógenos.

Sin embargo, ese método no es muy recomendable debido a la gran irritación a nivel de mucosa gastrointestinal y articulaciones que éste causa; por eso la FDA no autoriza su uso para el tratamiento de la osteoporosis. (47)

Por otra parte, se ha llegado a demostrar que los estrógenos —etinilestradiol, progesterona o estanozolol— son capaces de evitar la pérdida de masa

ósea, sobre todo en mujeres que fueron ooforectomizadas o menopausicas. En conjunto se administran complementos de calcio durante un año o bien en forma cíclica; debido a que datos estadísticos demuestran que una exposición constante de éstos compuestos producen un alto índice de cáncer cérvico uterino en mujeres.

Los andrógenos son otra alternativa para disminuir los niveles de calcio sérico en los hombres. Estos se administran de igual manera que los estrógenos en las mujeres. Deben de manejarse con más cuidado que los últimos debido a que incrementan la posibilidad de generar una hiperplasia de tipo prostático.

Por lo que se refiere a los fosfatos, suelen mejorar la regeneración ósea, pero traen como consecuencia el hiperparatiroidismo.

Con el fin de poder obtener un equilibrio en el metabolismo del calcio y promover la osteogénesis, se han estado haciendo estudios con respecto a la acción de la PTH en pequeñas cantidades. Actualmente se está estudiando en combinación con fosfatos y otros fármacos con el fin de observar si se mejora su efecto.

En décadas pasadas, se lanzaron al mercado los difosfonatos como una alternativa para la terapia contra la osteoporosis. Aún en la actualidad se da como uno de los métodos más eficaces de tratamiento. Estos compuestos han demostrado que disminuyen la resorción ósea. Se encuentran entre ésta serie de fármacos: el elidronato sódico y otros compuestos pertenecientes a la misma familia; a diferencia de que el primero es capaz de producir algunos efectos colaterales como son una severa osteomalacia si es administrado en grandes cantidades. (3)

A partir de los años 80's, la calcitonina ha sido la base de tratamiento contra la osteoporosis y otros tipos de enfermedades relacionados con la pérdida de masa ósea.

En comparación con los métodos anteriores de tratamiento, la calcitonina tiene las siguientes ventajas:

Se puede administrar de igual manera tanto a hombres como a mujeres. (56,59)

Inhibe de inmediato el proceso de resorción osteoclástica, incrementando la actividad osteoblástica.

En periodos largos de tratamiento se observa una mayor densidad ósea reduciendo así, los riesgos de fracturas a nivel cortical o trabecular.

Desde la primera aplicación es capaz de provocar una hipocalcemia, al igual que la disminución de fosforemia e hidroxiprolina.

Se cree que la calcitonina tiene una influencia significativa en el aumento de la alcalinidad, de la hormona paratiroidea y del AMP cíclico que se excreta en la orina.

Recientes estudios confirman sus propiedades analgésicas, las cuales son muy importantes sobre todo si existen procesos de metástasis óseas que causan intensos dolores en hueso. (7,51)

A partir de los años 70's, la calcitonina ya se comercializa de manera sintética de diversas especies animales incluyendo la humana. Sin embargo, éstas provocan en el paciente una serie de reacciones adversas como son: náuseas, ardor abdominal, vómito, hormigueo en extremidades, etc. que provoca el abandono del tratamiento.

Por eso, se pretende que en una combinación con estrógenos o andrógenos se pudieran disminuir dichas reacciones. (28)

Aún así, la FDA ha autorizado su uso para el tratamiento de la osteoporosis y de otras enfermedades relacionadas a pesar de su alto costo. (11)

1.2.3. ENFERMEDAD DE PAGET (OSTEITIS DEFORMANTE)

Esta enfermedad fue descrita por Sir James Paget en el año de 1877, y que se caracteriza por una remodelación ósea excesiva y anárquica de todo el esqueleto. Las alteraciones no son de tipo metabólicas ya que las anomalías que se presentan son de tipo locales. (11)

Otros de los trastornos que se presentan son: la excesiva reabsorción por la hiperactividad de los osteoblastos, la cual se asocia a una deformidad microscópica y macroscópica de la masa ósea. Este —nuevo hueso— que ha crecido sobre el ya existente, no tiene la misma consistencia de un hueso normal, debido a que éste es poroso e hipervascularizado.

Posteriormente, se produce una fase osteoclástica, la cual se caracteriza por que el hueso no tiene forma precisa, su consistencia es muy dura y poco vascularizada, debido a la poca reabsorción —más calcio— que se encuentran en el hueso. Así, una vez que existiendo una saturación de éste mineral en el hueso, comienza de nuevo la descalcificación.

La enfermedad de Paget es una osteopatía que tiene una distribución geográfica muy bien definida, ya que la padecen la mayor parte de los hombres y las mujeres mayores a los 40 años que habitan ciertos países de Europa como son Suiza, Alemania e Inglaterra y se presentan casos aislados en los países Escandinavos, América (Estados Unidos), África y Asia.

La etiología que la enfermedad presenta no es muy clara del todo, ya que se cree que es debida a factores genéticos, demostrándose que generaciones de familias las han padecido, pero también se han encontrado inclusiones nucleares simulando partículas de virus en los osteoclastos de personas que la padecen. (7,11)

Algunos de los mecanismos alterados en ésta enfermedad son precisamente un aumento en el recambio de minerales a hueso, una hipercalcemia aguda que puede llegar a suprimir la secreción de la PTH, hipercalciuria, disminución en la absorción de calcio en intestino, aumento en la fosfatasa alcalina y mayor excreción urinaria de la hidroxiprolina. (31)

Aunque ésta última se muestra ligeramente más baja durante los procesos de cáncer, sería uno de los métodos de diferenciación de una u otra enfermedad.

Los síntomas de ésta enfermedad son: la pérdida del sentido del oído, debido a la deformidad que van adquiriendo los huesos de la parte interna y externa,

dolores articulares similares a los que se presentan en los procesos de artritis reumatoide, o bien muy severos los cuales se producen por una compresión de los huesos nuevos deformados que comprimen tanto a órganos vecinos y/o terminales nerviosas. (11,29)

Los huesos que se ven más afectados por la enfermedad de Paget son: los del cráneo —octavo par craneal—, y los huesos largos. Posteriormente si es muy avanzado el padecimiento se disemina a otros de menor densidad.(43)

Las lesiones que se generan durante éste proceso son idénticas a las que producen las metástasis óseas que provienen de cáncer a nivel de mama o de próstata.

La forma más común de diagnosticar la enfermedad de Paget es por medios radiológicos principalmente, y al igual que en la osteoporosis, se detecta de manera fortuita y por causas ajenas a la enfermedad real. Ahí se puede observar una gran heterogeneidad en la estructura general del hueso.

También se pueden distinguir zonas de esclerosis y osteolisis, y en algunas ocasiones aparece una resorción subperióstica, que es una de las características del hiperparatiroidismo primario; por eso es que suele confundirse con dicho padecimiento.

Otra de las técnicas de diagnóstico es la gammagrafía, en la cual se usan Tc y citrato de ⁶⁷ galio que ha permitido enormemente el diagnóstico de ésta enfermedad.

El tratamiento que se proponía anteriormente era a base de difosfonatos y de mitramicina, las cuales funcionan alterando la actividad de las células anormales. Este último medicamento no ha sido del todo aprobado por la FDA para continuar un tratamiento en contra de la enfermedad de Paget. Sin embargo la calcitonina ha sido el mejor fármaco que ayuda a disminuir los dolores óseos y la resorción ósea. (11,31,7).

1.2.4. METASTASIS OSEAS

La gran mayoría de los tumores cancerosos tienden a diseminarse a otras partes del organismo, sobre todo si son de mama, próstata, riñón, pulmón o tiroides.

Las células malignas se establecen en órganos lejanos a través de la vía sanguínea, arterial o venosa hasta llegar en éste caso a los huesos, formando así las llamadas metástasis óseas.

En raras ocasiones se llegan a presentar de manera solitaria; pero si existen múltiples en diversas áreas sin identificación de una lesión primaria, el pronóstico de supervivencia del sujeto es mala. (28)

Por lo general, estas afecciones se caracterizan por una constante desmineralización del tejido óseo produciendo severos dolores. Se han hecho una serie de estudios los cuales revelan que los tejidos tumorales pueden favorecer el proceso de osteolisis del hueso al igual que una serie de sustancias como lo son las prostaglandinas del tipo E2. (11)

Se presentan por lo general en individuos de edades superiores a los 50 a 60 años de edad, aunque puede llegarse a presentar en personas que cuentan con 20 a 30 años o bien en niños menores a los 5 años; padeciendo como tumores primarios los denominados neuroblastos que se localizan en el tejido nervioso simpático. (32)

Otro tipo de lesión metastásica que se presenta en los huesos son las llamadas condensantes, las cuales se caracterizan por dar paso a una respuesta osteoclástica y luego una osteogénesis severa formando algunas áreas de opacidad múltiple sobre todo en la pelvis y vértebras.

Los principales signos clínicos que presentan dichas metástasis son primordialmente: el dolor severo y espontáneo en la parte interna de los huesos, el cual es tan intenso que aún haciendo uso de analgésicos poderosos no se puede controlar el dolor. Esto es debido a que durante la formación de nueva masa ósea se produce una compresión de terminales nerviosas sobre todo si se han diseminado a la columna vertebral.

En estudios radiológicos se puede observar una imagen parcial o casi total de sus partes o trama del hueso en toda su masa. También pueden observarse como manchas poco homogéneas las cuales son difíciles de detectar cuando éstas se ubican en el interior de las vértebras. (7) Otra de las formas de hacer la detección de posibles metástasis es por medio de una biopsia de médula ósea seguido de un minucioso examen microscópico.

En algunas ocasiones estos hallazgos hacen pensar de que se trata de una enfermedad de Paget por la similitud de algunos de sus síntomas y valores clínicos.

No se presentan cambios en cuanto a los valores de la hidroxiprolina urinaria, calciuria, fosfatemia, calcemia, y fosfaturia en las lesiones de tipo osteolítico, pero cuando existen metástasis del tipo condensante se presenta una importante hipocalcemia. (7)

Por lo que se refiere al tratamiento de éste tipo de lesiones se proponen desde analgésicos para la disminución del dolor, que siempre no son muy adecuados y la radioterapia. En caso de que el proceso de descalcificación se encuentre sumamente avanzado, se recomienda inmovilizar el fémur y la cadera con entablillado ortopédico para evitar una posible fractura de los huesos principales de soporte del cuerpo. Cuando el tumor primario es de mama o prostata, se recomienda la administración de compuestos hormonales.

Otra de las alternativas más recientes es la administración de calcitonina sintética de salmón, la cual ha demostrado tener ciertas propiedades analgésicas que se cree sea por el incremento de la beta-endorfina, así como la de reestructurar la masa ósea provocando una disminución en la calcemia. (7,28)

1.3. DESCUBRIMIENTO DE LA CALCITONINA

La primera referencia de la posible existencia de una sustancia similar a la calcitonina fue hecha por Baber en 1876. (6) La segunda fue durante 1925, según lo reportado por la *Journal Klinische Wochenschrift*, al igual que otros descubrimientos realizados por Zondek y Ucko, los cuales no fueron publicados sino hasta el año de 1966 y las referencias de Nodinez en 1932. Posteriormente en 1959, el investigador Copp D.H, McIntrye I y sus colaboradores, fueron los descubridores de la calcitonina, de la cual hicieron públicamente conocimiento hasta el año de 1961. (6)

También gracias a sus estudios de transperfusión, los cuales consistían en aplicar in situ a la tiroides y paratiroides de un animal (perro) un flujo venoso bombeado a un segundo animal. Así cuando la concentración de calcitonina en la transperfusión original se elevó, observándose un descenso en el calcio sérico del animal receptor. (2) Así bien, ésto constituyó la prueba de la producción de la sustancia que era liberada a la circulación y que actuaba sobre los tejidos distantes (concepto de hormona) cumpliendo así las condiciones de Starling.

Al mismo tiempo que Copp descubriera éste fenómeno, durante los años de 1963, el científico MacIntrye y sus colaboradores, confirmaron lo investigado por Copp acerca del efecto hipocalcemiante de la calcitonina. (6)

Un año después, Hirsh y sus colegas reportaron la existencia de una sustancia que también al igual que la calcitonina tenía un poder hipocalcemiante similar a la mencionada; pero sin embargo, ésta era producida en la glándula tiroides y no en la paratiroides tal como se había estipulado. Dicha teoría fue basada en un estudio con ratas en la que se precisó que después de una paratiroidectomía realizada por medio de dos distintos métodos, se pudo observar un considerable decremento en el calcio sérico de los animales.

En el mismo año de 1964 en Londres, MacIntrye, Foster y sus colaboradores, confirmaron que tanto las sustancias descubiertas por Copp, Hirsch, Munson y Talmage (calcitonina y tiro-calcitonina respectivamente) eran idénticas en sus

estructura molecular. (6)

Por otra parte, el equipo del Dr. Copp en 1966 necesitó de aproximadamente 100 Kg de cuerpo ultimobraquial de salmón para poder hacer sus estudios con referencia a la secuencia de aminoácidos de la calcitonina. (3) Más tarde Guttermann y sus colaboradores dilucidaron la estructura de la calcitonina humana tomando como base un carcinoma medular de tiroides en donde se alojan las células "C" y posteriormente su síntesis. (4)

1.4. ESTRUCTURA QUIMICA

Todos ellos han llegado a la conclusión, que la calcitonina es un polipéptido de una sola cadena que contiene un total de 32 aminoácidos, un puente de disulfuro que liga a éstos en las posiciones 1 y 7 formando un anillo de 7 de ellos, al igual que un grupo amida en el residuo prolina carboxi-terminal libre y teniendo un peso de 3959. Fig. No. 1.

Estructura química de una molécula de calcitonina humana

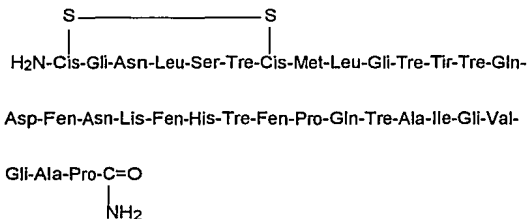


Figura 1

Los investigadores coincidieron en la idea de que la región amino-terminal de ésta molécula, probablemente sea la responsable de la actividad biológica.

Sin embargo, diversos estudios demostraron que para que la hormona sea 100% funcional se necesita de la secuencia total de sus 32 aminoácidos, ya que es muy difícil el tratar de valorar los efectos biológicos de varios péptidos y sus múltiples acciones; así bien se llegó a la conclusión que la supresión de sólo uno de ellos en cualquiera de los extremos de la molécula, genera la pérdida total de la actividad biológica. (8,3,9, 78)

Existen todavía dificultades para poder definir concretamente la relación existente entre la estructura química y la actividad de la molécula de calcitonina en relación al balance de calcio que se genera durante su aplicación. Se han hecho una serie de estudios en los que se comprueba que no hay una estrecha relación entre la molécula de la hormona y los supuestos sitios de acción o receptores implicados.

Como una nueva hipótesis, surge el postulando de que existe una posible correlación entre el efecto hipocalcémico y la habilidad de poderse solubilizar con otro tipo de lípidos, esto es debido a la fracción amida carboxi-terminal y que es primordial que la fracción N-terminal del segmento 1-10 se conserve, ya que parece ser que tiene un fuerte dominio sobre las propiedades de la hormona; pero sigue siendo casi imposible el explicar porque la calcitonina de cierta especie animal —calcitonina de salmón CTS— es más poderosa que la humana CTH. (52)

1.5. TIPOS DE CALCITONINAS

Curiosamente en todas las especies animales de las que se ha sintetizado la hormona, todas tienen el mismo puente de disulfuro y la estructura final.

Varias homologías surgieron en el momento de hacer la síntesis de varios tipos de calcitoninas, que se biosintetiza en las células parafoliculares o células "C" de la glándula tiroidea y en los cuerpos ultimobraquiales de animales vertebrados no mamíferos.

En el hombre, la calcitonina está presente en la tiroidea, la paratiroides y el

timo principalmente; lo que indica que las células "C" están ampliamente distribuidas. (3)

La calcitonina como se mencionó con anterioridad, fue descubierta en el año de 1960 por los Dr. D.H. Copp y sus colaboradores, quienes años más tarde la aislaron, purificaron y sintetizaron. En la actualidad, varios laboratorios farmacéuticos obtienen y sintetizan ésta hormona de diversas especies animales como: bovinos, ratas, ovinos, cerdos, anguila o llamada también alfa-aminoisobutérica 1,7-eel calcitonina, salmones e incluso la del hombre. (6,62,11)

Estas dos últimas, son las que se han estudiado más ampliamente, demostrándose así su actividad terapéutica en enfermedades como la osteoporosis, enfermedad de Paget, dolores causados por las metástasis óseas, etc.

Sin embargo, como se señaló con anterioridad, la calcitonina porcina no tuvo el éxito esperado, debido a que durante su aplicación terapéutica se presentaban una gran cantidad de reacciones secundarias. Se cree que lo anterior se debió a la gran cantidad de residuos proteicos propios del cerdo que no se pudieron eliminar durante los procesos de purificación de la misma. (1)

Años más tarde, la calcitonina de salmón revolucionó la terapéutica de dichas enfermedades, ya que se comprobó su eficacia y potencia; superando a las ya existentes.

A continuación, se presenta un cuadro sinóptico en el cual se muestran otras variedades de calcitoninas. (3) Fig. No. 2.

1.6. METODOS DE ENSAYO PARA LA VALORACION DE LA CALCITONINA

Existen en la actualidad dos métodos de valoración de la calcitonina en el organismo humano, estos son: el *radioinmunoensayo*; el cual consiste en la preparación de un Inmunoreactivo que por lo general es a base de I 125 obteniéndose la (ICT) su fundamento se basa en la valoración de la hormona en base a incrementos en las tasas de calcio sérico y una reacción cruzada

Principales tipos de calcitoninas

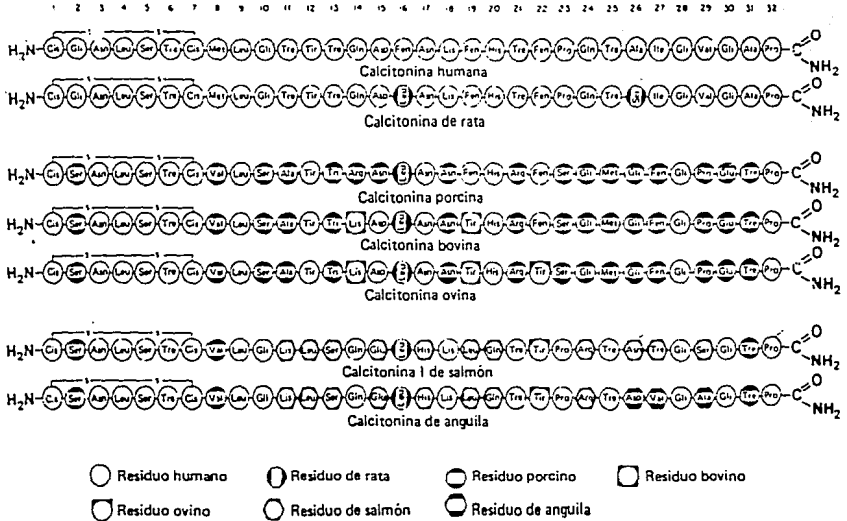


Figura 2

con la calcitonina de rata y la humana. También es considerada como una de las técnicas de valoración para ésta hormona más sensibles.

Otra de las ventajas que presenta dicho método, es el hecho de poder hacer la valoración de la calcitonina aún en presencia de ciertas enfermedades como metástasis óseas, cáncer medular, etc.

Uno de sus inconvenientes es el hecho de presentar ciertas interferencias de valoración como instrumentación, antisueros, etc; más sin embargo, por la alta sensibilidad que presenta es capaz de hacer la detección de dos tipos de calcitoninas —la fisiológica y la patológica—, pero sin hacer la diferenciación entre una y otra. (6,78)

Por tal motivo dicha técnica está en desuso introduciendo otras de características similares como inmunométrica de dos sitios, la cual usa anticuerpos monoclonales delimitados por antígenos epitopes. Así la actividad de la hormona es cuantificable en un medio de osteoclastos aislados. Sin embargo, hasta ahora se desconoce cual es el sitio específico del osteoclasto en donde actúa la calcitonina al igual que las características relevantes de los receptores. (78)

El método biológico basa su fundamento en la valoración de una hipercalcemia. Se le considera una técnica menos sensible que la anterior ya que no realiza la detección directa de los dos tipos de calcitonina.

Al igual que la técnica anterior, ésta si se puede aplicar a pacientes los cuales padecen enfermedades óseas relacionadas.

Otros métodos que se usan para la valoración de la calcitonina pero que son menos usados son: la cromatografía de líquidos de alta resolución (HLPC), técnica vía radioreceptor en plasma usando AMP cíclico y por citoquímica. (6,11)

1.7. FUENTES DE SECRECIÓN DE LA CALCITONINA

La principal fuente de secreción de la calcitonina son las células "C" o

parafoliculares que se encuentran la glándula tiroides en el humano; pero dichas células se encuentran igualmente distribuidas en otros órganos tales como son: el timo y la paratiroides y en especies animales —anfibias, reptiles, aves y peces— se secreta en los cuerpos ultimobraquiales que se forma durante el desarrollo embrionario de éstos. (13,3,5) Por eso, se comprueba la amplia distribución de éstas células en el organismo y por ende la calcitonina aún existente en pacientes que han sido sometidos a una tiroidectomía. (19)

A continuación se muestra un cuadro de las diferentes fuentes de secreción de la calcitonina. Fig. No. 3.

RELACION DE TEJIDOS EN LOS QUE SE LOCALIZA CALCITONINA

tiroides	hígado
timo	pulmón
glándulas submaxilares	glándula parótida
duodeno	yeyuno
estómago	músculo esquelético
riñón	hipotálamo

Figura 3

1.8. PRINCIPALES TIPOS DE RECEPTORES DE LA CALCITONINA.

Los principales órganos que contienen receptores de la calcitonina son:

Huesos, membrana plasmática de células renales y óseas, líquido extracelular y proteínas plasmáticas. (10)

Se considera que la acción de dichos receptores se encuentra afectada por incrementos de la misma calcitonina y de la hormona paratiroidea, la cual estimulan al AMPcíclico que se encuentra en los órganos blanco, promoviendo así dicha acción. Así bien, se considera que el AMPcíclico es un mediador de la actividad de la calcitonina. (10,20)

Se han encontrado diversos tipos de receptores a nivel del sistema nervioso

central, tanto en ratas (mesencéfalo) y en el humano en la glándula tiroides e hipotálamo. Se detectó por medio de autorradiografía éste hallazgo lo que sugiere que probablemente sea la razón por la cual se obtiene una respuesta analgésica por parte de la calcitonina.

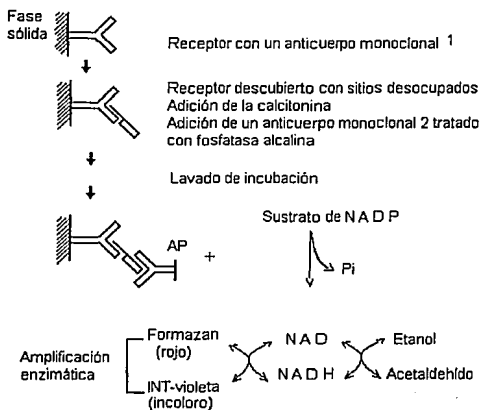
Se le considera como una hormona de caracter neurotransmisora, ya que se han observado sus efectos sobre el sistema nervioso central y algunos cambios en la estructura de la prolactina circulante —regidora de efectos de conducta—. (36,52)

En la leche materna se han encontrado trazas de calcitonina. Pero sin embargo, diversos estudios demuestran que ésta no atraviesa la placenta materna. (42)

Los citados experimentos han sido hechos por medio de inmunoensayo en el cual se usó calcitonina humana sintética (CTH). (6,9,36)

A continuación se muestra como interactúan los receptores con la calcitonina. Fig. No. 4.

Inmunoensayo con dos sitios enzimáticos para la calcitonina



1.9. VALORES Y UNIDADES REPORTADOS DE LA CALCITONINA

Una unidad de calcitonina es una cantidad que posee un definido nivel de actividad terapéutica bajo condiciones experimentales estandarizadas y contenida en UI (Unidades internacionales) o bien en su equivalente en MRC (British Medical Research Council).

1 UI = 1 MRC = 4 microgramos de calcitonina porcina pura.

Siendo su volumen de distribución de 0.2 l/Kg.

1 Unidad = una porción del contenido de una ampolleta sellada por una preparación de referencia calibrada por expertos internacionales.

Así bajo éste fundamento podemos decir que las calcitoninas existentes de varias especies son aproximadamente equipotentes; 1 UI de CTP ~ 1 UI de CTS ~ 1 UI de CTH durante los bioensayos realizados con ratas jóvenes para determinar el efecto hipocalcémico —caída de calcio sérico— de una dosis por debajo de los niveles normales que proporcionan un cierto grado de respuesta 1 hr después de la administración parenteral de calcitonina.

Probablemente en un futuro, se podrán hacer mejor los estudios de actividad, identificación y calibración de la hormona por inmunoensayo para hacer la determinación precisa de cada uno de los tipos de calcitoninas en referencia a su peso, propiedades fisicoquímicas y efectos biológicos. (6,9,10)

En la siguiente tabla se describen las claves de distintos tipos de estándares existentes de calcitonina.

- a) Calcitonina Porcina (código No. 70/306).
- b) Calcitonina Humana (código No. 70/234).
- c) Calcitonina de Salmón (código No. 72/158).
- d) Calcitonina de anguila (código No. 84/6164).
- e) Calcitonina de anguila [ASU 1,7] (código No. 84/547).

En la actualidad se han realizado diversos estudios en torno principalmente a los tres tipos anteriores de calcitoninas que han demostrado tener una actividad terapéutica superior a la de otras especies. Se ha llegado a la conclusión, que por ejemplo la ASU 1,7 CT es de similar potencia a la de salmón, al igual que su generación de reacciones secundarias durante su aplicación. (62,6)

Otro hallazgo importante, es el hecho de que la molécula de calcitonina de anguilla (eCT) requiere de lisina en la posición 18 y que se mantengan los 9 aminoácidos comprendidos entre las posiciones 24 a la 32 para ejercer su actividad terapéutica y la posible unión con ciertos receptores. (71)

1.10. FACTORES QUE AFECTAN LOS VALORES SANGUINEOS DE CALCITONINA.

La estimulación de la secreción de la calcitonina es debida a:

1: Factores fisiológicos como:

- Altas concentraciones de magnesio. (cuando sólo excede niveles normales). (13)
- La gastrina, colecistoquinina, epinefrina, glucagón y los agentes beta-adrenérgicos o cualquier otra sustancia que contenga una amida tetrapéptida carboxiterminal. (11,13)
- Por aplicación de infusiones de isoproterenol. (13)
- Por dietas ricas en calcio que estimulan al glucagón. (19)
- Consumo de alcohol y heroína.
- Hipercalcemia e hiperparatiroidismo.
- Aplicación de estrógenos. (3)
- La concentración de calcitonina depende también del sexo. En las mujeres es menor que en el hombre. (11)

2: Factores patógenos:

- Desórdenes en el metabolismo de la vitamina D. (10)
- Aparición de tumores tiroideos, pulmonares, próstata, mamario, y medulares sobre todo aquellos de etiología hereditaria. (13)
- Por tumores a nivel de las suprarrenales (feocromocitoma). (14)
- Pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison.
- Infarto al miocardio.
- Insuficiencia renal.
- Pacientes con pancreatitis.
- La anemia perniciosa.
- Intoxicación con Litio.
- Stress.

Algunos factores que inhiben la secreción de la calcitonina son los siguientes:

- Consumo de sustancia como la sulpramida, domoperidone, pentagastrina, isoproterenol, anticonceptivos, cimetidina, nicotina, somatostatina.
- La edad avanzada. (6,3,32,27)

1.11. FUNCIONES FISIOLÓGICAS GENERALES DE LA CALCITONINA

A la calcitonina se le considera un regulador metabólico general de minerales en el esqueleto, ya que su efecto antagonista de la hormona paratiroidea le permite actuar sobre la homeostasis cálcica. Su acción primordial, es impedir la movilización del calcio a suero y procurando que haya una mayor reabsorción de éste mineral en masa ósea. El mecanismo se ejecuta por una eminente acción que tiene la calcitonina sobre los osteoclastos —células viejas— reduciendo al máximo su actividad y al mismo tiempo incrementando la de los osteoblastos —células nuevas—. (1,11,3,14,8)

De ésta manera se pretende que se mantengan los niveles normales de

calcio sérico que es de 100 pg/ml en más de los 75 % de sujetos que fueron sometidos a un análisis por radioinmunoensayo.

Más sin embargo aún no se encuentra claro que importancia pudiera tener ésta sobre el proceso de formación de los huesos.

También, la calcitonina, es capaz de influir sobre algunas enzimas y productos biológicos que produce nuestro organismo como:

- Reducir la secreción de gastrina y pancreatina sin interferir en las funciones del estómago y del páncreas.
- Incrementa la producción de renina-aldosterona.
- Aumenta los niveles de la 1,25 dihidroxivitamina D.
- La concentración de colescistoquinina se reduce durante los incrementos de la calcitonina.
- Influye notablemente en una eliminación a nivel renal de ácido úrico, Na, P y Ca, éste último no tiene decremento a nivel sérico.
- Disminuye el uso de glucosa y la producción de lactato en el hueso.
- No es bloqueador de la ADN ciclasa.
- Se le considera bloqueador de las prostanglandinas.
- Incrementa los niveles de secreción de la β -endorfina por la glándula pituitaria.

De igual manera se están realizando una serie de estudios sobre su posible actividad como analgésico debido a las siguientes razones:

- Se han encontrado una serie de receptores en el sistema nervioso central con un mecanismo opiáceo independiente.
- La analgésica que se produce no se encuentra relacionada con los procesos hipocalcémicos y de resorción.
- El efecto por lo general dura entre los 15 y 90 min en algunos casos, siendo más poderosa para dicho efecto la HCT.

- Entre los tantos efectos que produce es la disminución de migraña y de otras patologías, sin quedar aún definido si sirve como analgésico en cirugías mayores. (7,4,36)

Aunque la función de la calcitonina es producir hipocalcemia, se ha demostrado que los incrementos por arriba de los valores normales de ésta, no aumenta su actividad o bien elimina todo el calcio que se encuentra en suero. Por lo general ésta alteración de la hormona se debe a procesos tumorales a nivel de tiroides principalmente, y por lo tanto a esa calcitonina se le puede considerar como patógena.

1.12. FUNCIONES CONCRETAS DE LA CALCITONINA SOBRE HUESO

La función principal de la calcitonina sobre el hueso es el producir una inhibición, rápida, directa y profunda tanto de la hormona paratiroidea PTH así como de la resorción ósea haciendola menos intensa, para al mismo tiempo producir una hipofosfatemia como efecto primario, seguido de una hipocalcemia —secundario—, e incrementar la excreción de Ca y P en orina, que son mecanismos netamente ligados a la resorción. (2,13,10) Por tal motivo se dice que su mecanismo de acción es selectiva, debido a que no interviene en la resorción de huesos recién formados. (6)

Dicho proceso parece estar regulado por la exposición de los osteoclastos a la calcitonina estimulando la producción de sitios receptores ligados al AMP cíclico con una alta valoración en suero.

Una vez que se ha desencadenado dicha reacción, se produce una disminución en el uso de glucosa, la cristalización de otras sales minerales y aumenta la degradación de colágeno. (6)

Hasta el momento no se demostrado algún efecto de la calcitonina sobre la mineralización y crecimiento del hueso, aunque se han reportado casos en los que se ha hecho la implantación de esponjas de gelatina impregnadas de la

calcitonina para promover la rápida reparación del hueso en pacientes sometidos a una serie de cirugías por problemas ortopédicos. (2,11,6)

Esta hipótesis nace por los resultados obtenidos de múltiples estudios morfométricos y bioquímicos practicados a los osteoclastos y por la teoría que apoya la formación de gránulos de hueso en la superficie de éstas células. (6)

La aplicación terapéutica de la calcitonina es recomendable durante procesos netamente osteolíticos como lo son: la enfermedad de Paget, osteoporosis y metástasis en huesos; ya que si se aplica en pacientes con problemas de hiperparatiroidismo o hipercalcemia, puede producirse un fenómeno de "escape" en el que durante periodos largos de tratamiento, la hormona no es capaz de conservar sus niveles normales debido a una pérdida de sitios receptores o la existencia de trazas de calcitonina inactiva en hueso o la posible aparición de osteoclastos insensibles. (5,6,7)

1.13. FARMACOCINETICA DE LA CALCITONINA

Recordar que la farmacocinética es el proceso que hace una sustancia al entrar al organismo con el fin de efectuar una acción terapéutica determinada y posteriormente ser eliminado de manera íntegra o bien en una serie de metabolitos de degradación. (3)

Así bien, durante un estudio en el cual se hizo la aplicación de 19.9 g de calcitonina sintética de salmón, se observó que ésta se absorbe en músculo después de 23.4 ± 4.2 min de su administración parenteral-subcutánea e intramuscular- para posteriormente fijarse en proteínas plasmáticas como: albúmina, 2-lipoproteína, 2-macroglobulina e IgM en un 80 %. Después el mayor pico de respuesta terapéutica se alcanza alrededor de los 384 ± 33 pg/ml, teniendo un volumen de distribución entre los 20.3 (± 1.9) a 28.6 (± 2.7) lt y su rango de biodisponibilidad metabólica es de entre 184-477ml/min. (6)

Por otro lado también depende de la vía y el tipo de calcitonina que se maneje, ya que en otra investigación en la que se hizo uso de CTS vía nasal

en una dosis de 100 UI se obtuvieron las concentraciones plasmáticas después de 3 o 4 hrs.

De igual forma, el efecto de la calcitonina humana aplicada parenteralmente, es más lento que la sintética de salmón la calcitonina humana.

El riñón es el órgano encargado de metabolizar a la calcitonina humana, de salmón y la de anguila casi por completo obteniéndose sólo un 2 % en orina en un lapso de aproximado 70 y 90 min; en cambio la calcitonina porcina es más selectiva, ya que se elimina en el hígado. En pacientes con insuficiencia renal no es recomendable su administración ya que se daría su total excreción.

Para dicho estudio se usa calcitonina de salmón inmunoreactiva en las dosis que mencionamos anteriormente.

Hasta el momento no se ha podido dilucidar cual es el motivo por el cual la CTS tiene un efecto 30 veces mayor que la CTH y la CTP si sus valores metabólicos y de farmacocinéticas son muy similares, al igual que tampoco existe una correlación entre los niveles plasmáticos y la eficacia de la hormona.

(6)

1.14. VIAS DE ADMINISTRACION Y USO TERAPEUTICO DE LA CALCITONINA.

El estandar de CTS es 1 U.I. es equivalente a 0.25 g (o 4000 U.I./mg). También el estandar de CTH es de U.I. es equivalente a 10 g (o 100 U.I.) (50).

Las principales vías de administración parenteral de la calcitonina son la intramuscular, subcutánea e intravenosa; siendo las más comunes las dos primeras.

Se requieren éste tipo de alternativas ya que sus presentaciones comerciales son:

CTS: Ampolleta con 1 ml. de solvente y 100 U.I. de CTS (requiere refrigeración).

CTH: Es un liofilizado con 0.5 mg de CTH con su solvente en frasco ampulla de 1 ml.. (no requiere refrigeración).

CTS: Spray nasal con aplicador para nebulizaciones de 100 U.I. de CTS cada una. (no requiere refrigeración).

Por tener un efecto netamente hipocalcemiante, está indicado principalmente para los siguientes trastornos:

Osteoporosis de tipo: senil, postmenopausica y por falta de uso.

Como se mencionó con anterioridad en el inciso 1.2.2., la calcitonina ha sido elegido como el medicamento adecuado para la profilaxia y control la hipercalcemia que se genera durante ésta enfermedad; según lo establecido por la FDA (Food and Drug Administration). (38) Del mismo modo, se han propuesto una serie de fármacos complementarios que junto con la calcitonina ayudan a mejorar el estado del paciente. Estos son: dietas ricas en calcio, tabletas efervescentes de calcio ionizable, fósforo, flúor, estrógenos y vitamina D. (48,3,7)

La dosis que se recomiendan son de 50 a 100 U.I. vía intramuscular o subcutánea de CTS durante un período mínimo de 6 meses y un máximo de 26 meses con aplicaciones diarias o cada tres veces a la semana y administrada durante periodos espaciados, ya que su uso constante podría traer como consecuencia una saturación de calcitonina en los receptores naturales para la hormona.

Osteítis deformante o enfermedad de Paget.

Clínicamente se ha observado que la calcitonina es uno de los fármacos más eficaces para controlar y atenuar los efectos que tiene la enfermedad de Paget; como por ejemplo los dolores de los huesos y la hipertermia cutánea, la resorción ósea, mejora motriz general y hasta parece ser capaz de detener la evolución del padecimiento. Por lo que respecta a la sordera y las estructuras engrosadas, no se aprecia mejoría significativa. (44)

Las dosis recomendables para ésta enfermedad difieren dependiendo de lo avanzada que se encuentre, pero se considera que dosis de 50 a 200 U.I. diarios o cada tercer día son los óptimos.

Desgraciadamente si la calcitonina se administra en periodos muy prolongados se genera un fenómeno denominado de "plateau" el cual se caracteriza por no observarse una mejoría representativa. Esto se debe a una formación de anticuerpos anti-calcitonina y de un proceso de "escape".

Aún así algunos médicos no confían del todo en la eficacia de éste fármaco, de ahí que lo combinen con mitramicina, glucagón, etc, para sinergizar su efecto o bien disminuir algunas de las reacciones secundarias. (47,7)

Osteolisis provocada por metástasis óseas provenientes de tumores cancerígenos primarios como son el de mama, prostata, pulmón o riñón.

Las metástasis óseas tal como se comentó en el capítulo 1.3., tienen una sintomatología muy similar a la que se aprecia en la enfermedad de Paget. Síntomas como la degeneración ósea es profusa y los dolores muy intensos son característicos de la enfermedad.

Por eso es que la calcitonina es administrada para poder realizar la restauración del hueso al igual que atenuar el dolor. Las dosis óptimas y el tiempo de administración que se recomiendan para éste proceso degenerativo, son los mismos que se mencionaron para la enfermedad de Paget.

Otros usos.

- Para la regeneración de fracturas repetidas o incompletas.

Es bien sabido que durante los procesos de osteolisis del esqueleto, se corre el eminente riesgo de una fractura o fisura espontanea, las cuales suelen ser muy dolorosas y de difícil restauración. De ahí que como la calcitonina es un fármaco que puede tener alguna relación con la formación ósea, según se comentó en el inciso 1.13. se administra de manera constante en dichos trastornos.

- **Hipercalcemias.**

Con anterioridad mencionamos que la calcitonina no se recomendaba en casos de una crisis de hipercalcemia ya que sólo se puede aplicar en casos de emergencia, por la caída drástica de calcio sérico que se produce.

- **Enfermedad de Sudeck o algodistrofia.**

Esta enfermedad se caracteriza por una pseudo inflamación de las articulaciones provocada por desajustes bioquímicos sin que se presenten síntomas reales de inflamación y la desmineralización del hueso de manera heterogénea.

Se le considera a la calcitonina un buen medicamento para éste tipo de enfermedades debido a que tiene un poder antiosteolítico y antiosteoclástico, ya que los resultados de las valoraciones de hidroxiprolina urinaria se ven notablemente disminuidas. Así en diversos estudios se ha comprobado que la calcitonina ha resultado adecuada en un 60 % de los casos. Se requiere que se administren dosis de 80 a 100 U.I. al día durante 2 semanas. (7)

1.15. EFECTOS SECUNDARIOS Y MECANISMO DE RESISTENCIA

Desgraciadamente durante el uso terapéutico de la calcitonina se presentan una serie de efectos colaterales indeseables, los cuales pueden desmotivar tanto al médico como al paciente, ya que estos en ocasiones suelen ser tan intensos que se tiene que abandonar por completo el tratamiento para la regeneración ósea.

Como se mencionó en la introducción las calcitoninas provenientes de varias especies animales se comenzaron a sintetizar y por ende, a comercializar para su uso terapéutico. Así la calcitonina de cerdo salió a la venta en los años 70's sin tener el auge ni la respuesta deseada por parte de los pacientes a los que se les aplicaba, ya que se presentaban reacciones secundarias. Años más tarde la calcitonina sintética de salmón (CTS) fue el medicamento idóneo para las enfermedades antes mencionadas y que en un porcentaje importante de

pacientes si aparecían dichas molestias.

Posteriormente salió en el mercado norteamericano la CTH la cual se aplica vía intramuscular y subcutánea. Muchos de los pacientes que habían sido tratados con la CTS ya no presentaron reacciones secundarias a la nueva calcitonina.

Sin embargo éste medicamento no cubrió las expectativas terapéuticas deseadas, ya que poco a poco se han ido reportando casos de intolerancia al medicamento.

Por otra parte, también se han realizado estudios con liposomas de liberación prolongada proponiendo un mínimo de aplicaciones parenterales. (40)

También la calcitonina disuelta en 0.5 ml. de gelatina vía subcutánea es aplicada en algunos hospitales de los Estados Unidos de Norteamérica. (49)

Al presentarse dicho fenómeno las compañías farmacéuticas dedicadas a la investigación de ésta hormona, desarrollaron una nueva vía de administración para la CTS que es la nasal aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de la osteoporosis. Esto trae consigo el hecho de que el paciente no sufra por las aplicaciones parenterales, su administración es muy sencilla y el número de o dosificaciones o nebulizaciones en cada fosa nasal es una vez cada 15 días. Por todo ello ésta forma de administración era la ideal y además algunos artículos reportaron que ésta no producía más efectos secundarios. (3, 61)

Su alto costo y la difícil asimilación del producto en el organismo de algunos pacientes, ha dado por conclusión que ésta vía de administración no es la adecuada y que en tal caso se tendrían que aumentar la dosis por día de medicamento.

Así, aplicando dosis mínimas de 50 hasta 200 mg de CTS y CTH vía intramuscular, subcutánea o nasal se han observado los siguientes síntomas:

Nauseas, vómitos, ligero rubor o enrojecimiento facial, dolor en el lugar de aplicación de la inyección (poco común), ardor en la parte abdominal, sensación de calor en la cara y en las extremidades, anorexia, diarrea, dolor de cabeza,

congestión nasal y sensación de sabor metálico en la boca, poliuria y comezón. (7,5,6,37,48,43,47,49,54,61)

También se ha reportado que una paciente que usó éste tipo de calcitonina nasal en un periodo de 4 meses presentó una necrosis del alar cartilaginosa de una de sus fosas nasales. (77)

En la actualidad, todavía no se han reportado casos en los que después de una sobredosis de la hormona se presente anafilaxia. (7)

Se considera que todas estas reacciones se deben a una serie de sustancias que no han sido del todo purificadas en el proceso de síntesis. (50)

Ante los acontecimientos ocurridos, diversos investigadores han propuesto lo siguiente para poder disminuir las reacciones secundarias de la calcitonina:

- Suspender la administración del fármaco definitivamente. (48,43,49,50)
- Disminuir las dosis por lo menos a la mitad.
- Administrar clorhidrato de metoclopramida 5 mg, hidróxido de aluminio 259 mg, y trisilicato de magnesio 486 mg en pacientes con molestias digestivas. (37)
- Administrar antihistamínicos, antieméticos y opiáceos. (47)
- Cambiar a otro tipo de presentación farmacéutica. (23)

Los mecanismos de resistencia se generan más que nada por una producción de anticuerpos anti-calcitonina por una posible saturación de la hormona en los sitios receptores del organismo. Este fenómeno se presenta con más frecuencia en los enfermos de Paget que en los de osteoporosis o pacientes con metástasis óseas.

Probablemente, esto se debe a que el tratamiento en la primera se torna más prolongado que en los dos anteriores.

Lo que se recomienda es disminuir la dosis o bien dejar de aplicar la calcitonina un tiempo al paciente, con el fin de que se retome de nuevo el tratamiento. (30)

1.16. CONTRAINDICACIONES DE USO

El uso de la calcitonina no se encuentra contraindicada según lo muestra la propaganda del producto, pero sí se debe tener ciertas precauciones de uso en los siguientes casos:

- Pacientes con cáncer. Su uso no debe ser muy prolongado.
- Embarazo. Estudios han demostrado que se reduce el tamaño y peso de fetos de conejos. No atraviesa placenta.
- Lactancia. No recomendable, ya que se ha comprobado que inhibe la secreción de leche, y se hallan receptores de calcitonina en ésta.
- En niños. No se han reportado aún aplicaciones de ésta hormona en niños, pero se cree que se debe administrar en base a edad y peso.

1.17. GENERALIDADES SOBRE ANTIHISTAMINICOS, CORTICOESTEROIDES Y SUSTANCIAS DE REEMPLAZO PARA BALANCE HIDROELECTROLITICO

ANTIHISTAMINICOS

Durante la administración de la calcitonina sintética de salmón, los pacientes tratados presentaron una serie de reacciones secundarias que son producto de la liberación de histamina. Así es como daremos a conocer algunas consideraciones con respecto a su mecanismo de acción y cuales son las sustancias que pueden llegar a competir por los sitios receptores o evitar la secreción de ésta última.

Por eso a la histamina se le ha considerado como una hormona local que es capaz de desencadenar reacciones en el organismo cuando se expone a ciertos factores. Dicho mecanismo de defensa se le considera reacciones de alergia o de hipersensibilidad. Aquí el sistema inmunitario reacciona de forma alterada ante la exposición constante de un antígeno o toxina determinado. Las reacciones alérgicas se clasifican en dos:

- 1) La inmediata que es la que en suero sanguíneo se encuentran anticuerpos

del tipo IgE , y que a su vez se clasifican en tres tipos:

- anafilácticas.
- citotóxicas.
- las mediadas por complejos inmunes.

2) La retardada en donde en el suero se generan una gran cantidad de linfocitos o células T. (3) Fig. No. 5.

Ante la aparición de reacciones secundarias, los laboratorios farmacéuticos han creado un tipo de medicamentos a los que se les denomina antihistamínicos, cuya función es la de bloquear la acción de la histamina como respuesta a la presencia de un alérgeno en el organismo.

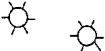

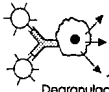
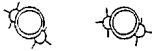

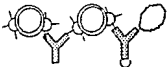


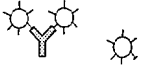



Se ha establecido una clasificación para éstos fármacos que son los bloqueadores histamínicos H1 y los H2 o también llamados antagonistas competitivos y por otra parte los antagonistas no competitivos los cuales son sustancias que ejercen más bien una acción totalmente inversa a la histamina anulando así los efectos de la histamina. Dentro de dicha clasificación podemos considerar a las sustancias simpaticomiméticas como en el caso de la adrenalina que es usada en casos de ataques asmáticos, urticaria y broncodilatación.

Los antihistamínicos del tipo H1 tienen la capacidad de actuar sobre el tejido cutáneo eliminando así las molestias de rubor, ronchas, y areolas y en el sistema respiratorio elimina la broncoconstricción promoviendo la espiración casi inmediata del paciente.

Las sustancias que pertenecen a éste grupo son:

- Derivados de los etilenodaminas y derivados.
- Etanolaminas.
- Propilaminas. (como la clorfeniramina).

A

Tipo de reacción	Antígeno	Anticuerpo	Combinación antígeno-anticuerpo
Tipo I Reacciones anafilácticas y alergia atópica	 Antígeno libre	 Reaglina IgE fijada al mastocito o basófilo	 Degranulación Liberación de mediadores
Tipo II Reacciones citotóxicas	 Antígeno en la membrana celular	 Anticuerpo libre (IgG, IgM o IgA)	 Aglutinación, fijación complemento y lisis
Tipo III Reacción mediada por complejos	 Antígeno libre en exceso del anticuerpo	 Anticuerpo libre	 Complemento de precipitina depositado en el endotelio vascular
Tipo IV Reacciones mediadas por células	 Antígeno componente membrana celular	 Célula T activada infocito "asesino"	 Muerte de la célula fagocitosis y liberación de factores linfocitarios

Los del tipo H2 tienen su efecto sobre el estómago, evitando que se produzca una mayor secreción gástrica. Las sustancias que tienen dichas características son:

- Derivados del imidazol
- Derivados del furano (como la ranitidina)

Por último, nombraremos a otro grupo de sustancias que son capaces de inhibir la secreción de histamina. Estos no son considerados como antihistamínicos ya que su efecto es evitar la degranulación de los mastocitos y la liberación de las sustancias de acción lenta SRS-A que se secreta en casos de anafilaxia. Su función no es la de competir por los sitios receptores como lo hacen los antagonistas H1 y H2.

Dichas sustancias son:

- Cromonas
- Benzocicloheptilofenos

MALEATO DE CLORFENIRAMINA.

Así bien, tenemos que la clorfeniramina pertenece al grupo de antagonistas H1 (propilaminas) de la histamina de origen sintético. Se caracteriza por ser un polvo cristalino de color blanco que se solubiliza fácilmente tanto en agua como en alcohol. Esta sustancia tiene un isómero (dexclorfeniramina) que es catalogado como dos veces más poderosa que la primera pero su uso se encuentra limitado por las serie de reacciones adversas que provoca su uso.

La principal vía de absorción de la clorfeniramina es el tracto gastrointestinal. Se une a proteínas plasmáticas en un 70 % y su distribución se hace a través de todo el organismo incluyendo el sistema nervioso central.

La mayor acción terapéutica se obtiene después de 1 o 2 horas teniendo una vida media aproximada de 4 horas promedio.

Posteriormente su metabolismo se efectúa en el hígado formándose una sustancia hidroxilada conjugada con gluconato, para ser excretado éste complejo en orina.

Terapéuticamente, se encuentra indicado para dermatitis por contacto, eczema alérgico, cualquier clase de prurito, asma, migraña alérgica, etc.

Por lo general la administración de la clorfeniramina va acompañada de otros fármacos para sinergizar sus efectos, como en el caso de corticoides como la dexametasona o el acetato de parametasona; otros como antitusivos, expectorantes, analgésicos, etc.

Más sin embargo, el médico debe tener cuidado en el manejo de éstos tratamientos como es en el caso de la clorfeniramina con fenilefrina la cual es contraindicada para pacientes con problemas de tipo cardiovasculares.

Por tener un efecto también en el sistema nervioso central, la clorfeniramina produce somnolencia, inquietud, resequedad en la boca, visión borrosa, náusea, dolor de cabeza, anorexia, etc.

En algunas ocasiones, se presentan éste tipo de reacciones, las cuales desaparecen casi de inmediato a excepción de las que afectan el sistema nervioso central que duran varias horas.

Las dosis que se manejan son las siguientes:

- 2 a 4 mg adultos 2 o 4 veces al día
- 0.35 a 0.50 mg en niños menores de 12 años dividido en 4 tomas, en el caso de administrarse de manera oral

La dosis de adulto es de 10 mg intramuscular y 40 mg si es subcutánea. (33)
Fig. No. 6.

Estructura química del maleato de clorfeniramina

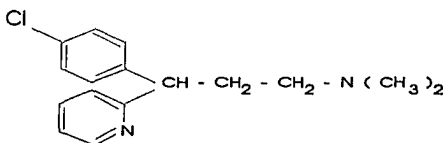


Figura 6

CLOROHIDRATO DE RANITIDINA.

La ranitidina es un compuesto derivado del furano de tipo sintético y administrado en forma de clorhidrato; capaz de tener una acción bloqueante sobre los receptores H₂ de la histamina.

Su efecto en organismos vivos —animales y el hombre—, es una disminución de las secreciones ácidas basales provocadas por la misma histamina, pentagastrina y la acetilcolina.

Experimentalmente, se ha comprobado que es una droga 8 veces más potente que la cimetidina que es otro tipo de antagonista H₂. Sin embargo ésta capacidad de reducir la secreción gástrica no significa que las dosis o que su toxicidad son mayores.

Este fármaco tiene pocos efectos colaterales a nivel de: sistema nervioso central, líquido encefaloraquídeo, riñón e hígado; y si su uso es prolongado tiene cierta acción antiandrogénica.

Su nivel de distribución es muy amplio aún a nivel digestivo, sobre todo en intestino delgado, para posteriormente obtener una concentración sanguínea máxima de 0.20 g/ml y en un tiempo de 60 a 120 min después de su

administración vía oral. Su distribución se efectúa principalmente a nivel de riñón, huesos, hígado y pulmón.

La ranitidina se metaboliza posteriormente en todo el organismo en forma de óxido, y sólo se genera un metabolito de secreción vía urinaria en forma de sulfóxido y un 50 % de la molécula también se elimina por la misma vía.

Su uso terapéutico es principalmente para casos de úlcera péptica, úlcera duodenal, hemorragia digestiva alta, insuficiencia hepática y otros trastornos de aparato digestivo. Su uso se ha expandido ampliamente debido a los resultados tan rápidos que tiene sobre dichas afecciones, ya que sólo en un mes o mes y medio el paciente no tiene molestia alguna.

Las vías de administración de la ranitidina son principalmente: la oral en forma de tabletas de 150 mg y en casos graves se puede administrar vía intravenosa (3,33). Fig. No. 7.

Estructura química del clorhidrato de ranitidina

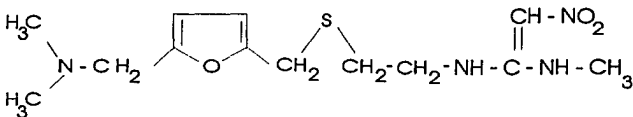


Figura 7

CORTICOESTEROIDES.

Una gran parte de los problemas óseos —fracturas, enfermedad de Paget— etc, presentan inflamación en las áreas que se encuentran afectadas. Por eso, para los procesos antes citados, los médicos recomiendan la administración de derivados de la cortisona o corticoesteroides los cuales junto con los antihistamínicos del tipo H1, producen un efecto de sinergia que se aprovecha para disminuir dichas molestias.

Así, los corticoesteroides, son considerados hormonas producidas de manera natural por el mismo organismo —corteza suprarrenal— o bien sintéticas usadas principalmente en el tratamiento de diversas enfermedades de dicha glándula.

Este tipo de sustancias se clasifican según su acción en:

Glucocorticoides: Cuya función primordial es la regulación en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas, al igual que ejercer una acción antiinflamatoria sobre algunos tejidos del organismo. Su modo de acción se considera que es a nivel orgánico. Ejemplos de éstas sustancias son: la betametasona, la parametasona, prednisolona, dexametasona, hidrocortisona y cortisona.

Mineralocorticoides: Son sustancias que producen un balance general en el metabolismo de los electrolitos y la distribución del agua en el organismo. Por eso, se considera que su acción es netamente sobre sales inorgánicas y de ahí su nombre. La desoxicorticosterona y flurocortisona se encuentran dentro de ésta clasificación.

Andrógenos y estrógenos de tipo suprarrenales. Su mecanismo de acción es la regular o bien sustituir en algunas ocasiones las funciones que producen algunas hormonas sexuales. Sustancias como el estradiol, quines-trol, dietilestilbestrol, clortrianiseno y otras corresponden al mismo grupo. (1,33)

ACETATO DE PARAMETASONA.

Como se mencionó, el acetato de parametasona corresponde al grupo de los glucocorticoides cuya principal acción es la evitar el desarrollo del proceso inflamatorio en un tejido específico por medio de la interferencia en la síntesis de histamina, inhibiendo la formación de histoblastos, depósitos de colágena y la proliferación de capilares; aumentando también la dilatación de la red microvascular del tejido muscular y la permeabilidad de capilares. También

influye en los procesos inmunológicos evitando la migración de leucocitos polimorfonucleares, la liberación de enzimas proteolíticas y la fagocitosis; todo con el fin de mantener el equilibrio adecuado en los tejidos dañados por la inflamación.

Se han hecho una serie de estudios en los cuales se revela que tanto el acetato de parametasona y otros glucocorticoides tienen propiedades antilinfocíticas, por lo que también se recomienda su administración durante procesos neoplásicos.

De igual manera éste medicamento interviene en el metabolismo de proteínas grasas y carbohidratos.

En su gran mayoría los glucocorticoides se absorben en el aparato gastrointestinal, aunque también varios de ellos suelen administrarse por vía parenteral, siendo ésta última la menos adecuada en la obtención de una rápida respuesta.

Su distribución por lo general se hace a través de todos los tejidos corporales, para posteriormente metabolizarse a nivel del hígado y sus correspondientes productos se excretan en orina.

Se recomienda su uso en casos de un procesos inflamatorios de diversa intensidad —regular a severo—, enfermedades reumáticas, de colágena, dermatológicas, oftálmicas, respiratorias, neoplásicas, hematológicas, y gastrointestinales.

No es aconsejable que se dosifique la parametasona con cierto tipo de antibióticos —rifampicina— o barbitúricos, ya que estos disminuyen la potencia del fármaco.

Sin embargo combinado con algunos antihistamínicos del tipo H1 —acetato de clorfeniramina—, sinergiza su acción.

Este medicamento no se recomienda administrar durante periodos de embarazo, lactancia y en personas de edad avanzada, debido a que éste se encuentra relacionado con una serie de defectos congénitos y retraso en el crecimiento del niño. En el último se restringe su uso en ancianos debido a que puede provocar una disminución de calcio óseo, generándose así padecimien-

tos como la osteoporosis senil o postmenopausica.

Más sin embargo, si su administración se hace a dosis mínimas en periodos medianos o largos de tiempo, el paciente no tendrá ésta serie de trastornos.

Otros efectos colaterales que puede llegar a tener un paciente con la parametasona son: insomnio, euforia, hipertensión, irritación estomacal, retardo en la curación de heridas etc. Todas ellas se han reportado en raras ocasiones, por lo que se puede decir que es un fármaco seguro.

Dentro de la familia de los glucocorticoides se ha comprobado que la parametasona es 2.5 veces más potente que la prednisona —parámetro de referencia para potencias o poder antiinflamatorio— pero menor que otras como: la cortisona, metilprednisolona, etc. Sin embargo su acción se prolonga por periodos hasta de 36 hrs, lo cual es menor en las anteriores.

En la actualidad, las vías de administración de la parametasona son la oral e intramuscular, siendo la primera la más comercial.

Las dosis ideales para alcanzar su máxima acción terapéutica en adultos es de 0.5 a 6 mg vía bucal 3 o 4 veces al día, por lo que son mucho menores a las que se tiene que administrar si se emplearan otros fármacos del mismo tipo. (1,33) Fig. No. 8.

Estructura química del acetato de parametasona.

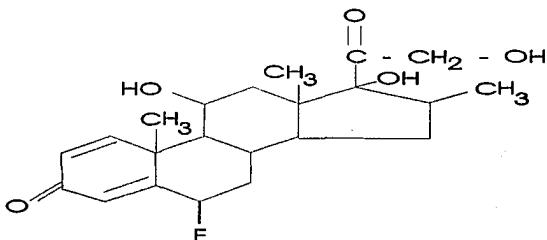


Figura 8

SOLUCIONES PARA EL MANTENIMIENTO HIDROELECTROLITICO

Se les da éste nombre, a la serie de sustancias que permiten mantener un balance entre los aniones y cationes que se encuentran dentro del organismo. Su absorción distribución y metabolismo son casi inmediatos. La vía de administración más común es la parenteral —intravenosa— o por vía oral.

Las soluciones de calcio son bien absorbidas por el yeyuno y duodeno a pH entre 5.0 y 7.0 siempre y cuando la hormona paratiroidea y la vitamina D se encuentren dentro de los valores normales.

La excreción de las sustancias electrolíticas son por lo general por vía renal, a excepción de las soluciones de calcio que se excretan en heces fecales y poco en orina.

Existen actualmente en el mercado una serie de preparados de sales combinadas con los que el paciente obtiene casi de inmediato el equilibrio electrolítico deseado.

Un ejemplo de ello, son las tabletas efervescentes de lactato-gluconato de calcio y carbonato de calcio, con las cuales se prepara una solución oral, que proveen de 500 mg del ion calcio necesario para mantener un balance de éste elemento en hueso debido a ciertos desequilibrios como lo son: la osteoporosis senil, pre y postmenopausica y otros trastornos óseos relacionados o también se puede modificar el terreno alérgico provocado diversos factores.

La dosis óptima para dichos compuestos es de 500 a 2000 mg diarios, aunque se puede ir disminuyendo dependiendo de la evolución del paciente.

Este último parámetro hay que tenerlo en cuenta para no provocar una hipercalcemia, pequeños trastornos intestinales, insuficiencia renal grave o arritmias en pacientes con trastornos cardiacos. (1,3,5)

CAPITULO II

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1. MATERIAL

2.1.1. EQUIPO

- Baumanómetro mercurial.
- Estetoscopio.
- Equipo de rayos X.
- Equipo para estudios de densitometría ósea de doble fotón.
- Equipo para estudio de rastreo óseo gammagráfico.
- Jeringas esteriles desechables de plástico de 5 ml. con aguja integrada.
- Torundas de algodón esteril.

2.1.2. REACTIVOS.

- Alcohol de 96 grados.
- Ampolletas con solución de calcitonina sintética de salmón (CTS) 1 ml. equivalentes a 100 U.I. o MCR.
- Comprimidos de maleato de clorfeniramina, equivalentes a 4 mg.
- Comprimidos efervescentes de lactato gluconato de calcio 2.94 g y carbonato de calcio 0.30 g equivalentes a 500 mg de calcio ionizable.
- Comprimidos de clorhidrato de ranitidina. Clorhidrato de N-[2[5-dimetilaminometil]-2-furanilmetil]tio]etilN-1-metil-2nitro-1,1-etendiamina equivalentes a 150 mg.
- Comprimidos de acetato de parametasona. Acetato de 6-fluoro-11,,17,21-trihidroxi-16-metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona equivalentes a 2 mg cada uno.

2.2. METODO EXPERIMENTAL.

El siguiente estudio se le considera de tipo prospectivo, longitudinal experimental y comparativo, debido a que se practicó un seguimiento terapéutico a una población de individuos correspondientes tanto al sexo femenino — 82.22%— y masculino —17.78%—; cuyas edades fluctuaron entre los 40 y 107 años, siendo la media de 72 años y la edad más frecuente en la que se encuentran estos son 70 y 79 años.

La gran mayoría de ésta población, correspondió a la raza mestiza — 82.22%— con 37 individuos de origen mexicano, mediterráneos —11.11%— de origen ibérico, y por último alpinidos —4.44%— de origen germano.

Todos ellos tenían como característica el padecer alguna enfermedad de tipo óseo como: Osteoporosis senil —representando el mayor número de casos—, osteoporosis post-menopausica, osteoporosis por falta de uso, enfermedad de Paget y metástasis cancerígenas.

Dichos padecimientos fueron diagnosticos por medio de densitometría de doble fotón, rastreo óseo gammagráfico con pirofosfatos marcados con tecnecio-99m, rayos X, y valoraciones de calcio y urinario.

Así bien, la densitometría es un método el cual se basa en la transmisión de ondas sonoras a través del tejido óseo compacto, y que dependiendo de la cantidad de transmisión, dispersión o absorción de las ondas emitidas se puede obtener el contenido total de Ca y la densidad medular. Para realizar el cálculo del último parámetro mencionado se usa el índice de Singh y tomando como patrón la cantidad de trabéculas que se encuentran en la base del cuello del fémur, tal como se muestra en la fig. No.9. Para éste estudio se usó el radio-farmaco I125.

Cálculo del índice cortical del hueso metacarpiano

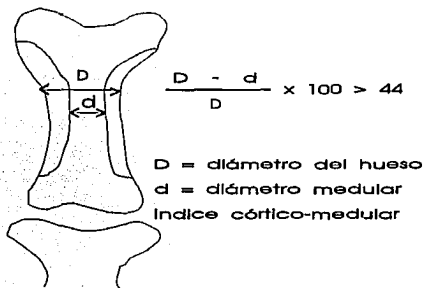


Figura 9

El paciente que fue sometido a éste estudio presentó los siguientes resultados: -1.26 ± 0.6 g/cm² de masa ósea -valores normales de 1.0 ± 0.6 g/cm². También se pudo comprobar por los altos niveles de descalcificación que presentaba el paciente, tiene un grado de osteoporosis 3, que es considerada como grave, ya que sus trabéculas superiores de la cabeza del fémur se encontraron desgastadas, produciéndose el peligro de una fractura.

Durante el estudio gammagráfico con Tc-99 m en una dosis de 20 mci a 2 pacientes, se puede observar lo siguiente: Una alta concentración del radiofármaco en varias partes del esqueleto con distribución irregular tal como lo muestra la fig. No.10.

**Toma gammagráfica hecha con tecnecio Tc-99m
en paciente con metástasis óseas**



Figura 10

En ambos casos se detectó una actividad osteoblástica importante sobre todo a nivel de cadera, extremidades y columna, por lo que hace suponer que se trata de un proceso de tipo metastásico por la captación focal del radiofármaco. Fue necesario practicarles también un estudio radiológico, por el tipo de enfermedad que presentaban y hacer un diagnóstico cualitativo más preciso.

De igual manera los estudios radiológicos (rayos X) que fueron practicados a la gran mayoría de los pacientes arrojaron los siguientes resultados:

Como se mencionó, los procesos metastásicos producen un incremento en la densidad de los huesos hasta llegarlos a deformar. Las partes líticas son típicas en estos procesos sin que se observe una diseminación importante de la lesión focal.

En la enfermedad de paget los huesos que conforman el cráneo principalmente, son los que se encuentran más afectados. En esa zona se observa un proceso osteoblastico y osteoclastico aumentados y de manera difusa y heterogenea. En la fig. No.11 se puede observar como las estructuras se tornan exageradas y desproporcionadas en cuanto a su tamaño y volumen al grado de llegar a deformarlo. En algunas ocasiones, se ha llegado a confundir el diagnóstico de la enfermedad de Paget con un proceso cancerígeno, pero se distinguen por que el primero es difuso y las estructuras no se encuentran tan incrementadas en su tamaño como en la segunda.

Para hacer el diagnóstico correcto de la osteoporosis se tomaron en cuenta los siguientes factores:

Edad del paciente, ya que si se encuentra dentro de un rango de los 40 a 59 años (del sexo femenino) se le considera que su padecimiento es de tipo postmenopausico.



Figura 11

Sin embargo en individuos de ambos sexos con antecedentes de caídas y de dificultad para restablecerse de antiguas lesiones óseas, se puede considerar que padece de osteoporosis por falta de uso de alguno de los miembros de su cuerpo.

Por último, si el paciente rebasa los 60 años de edad se le considera un individuo senil el cual por deficiencias en su sistema metabólico, lleva consigo un desequilibrio mineral importante.

También cabe mencionar, que en los tres casos, las placas radiológicas reflejaban lo siguiente:

Una radio transparencia aumentada, debido a la disminución en el volumen y en el número de las trabéculas óseas, realce de los bordes superiores, inferiores de las vértebras, visualización de los platillos intervertebrales, incremento en la concavidad de estas, y por último una emienete destrucción del seno de las estructuras óseas. Esto se puede observar más claramente en las figuras 12-14.



Figura 12

Cómo se ha venido mencionando a lo largo de éste estudio, el calcio es una fuente mineral de suma importancia para la conservación del esqueleto al igual que para los procesos de coagulación, contracción muscular, transmisión de impulsos nerviosos, etc.

Como las células sanguíneas carecen de éste mineral, en algunos casos es posible hacer la detección de calcio en suero o en plasma. En el organismo se encuentra por ejemplo unido a la albúmina, formando citratos, libre o bien ionizada.



Figura 13

Cuando sus valores normales se encuentran aumentados, es señal que existe pérdida de éste mineral por parte del hueso, tal como ocurre en los casos de osteoporosis, enfermedad de Paget, metástasis cancerosas, hiperparatiroidismo, hipervitaminosis, mieloma múltiple, etc.

Cómo éste diagnóstico no es cualitativo, sólo sirve para apoyar un estudio radiológico diferencial.

Los valores normales en adultos son por lo general de 9 a 11 mg % en sangre y en orina de 100 a 240 mg/24

hrs. Para la técnica se uso alizarín sulfonato el cual forma un quelato iónico colorido al cual se le hace una lectura de su absorbancia a 660 nm y así poder hacer su cuantificación. (en orina)

En dos pacientes, las valoraciones que presentaron, fueron de 310 y 245 mg/24 hrs. respectivamente, por lo que se considera que sus valores de Ca sérico y urinario se encuentran elevados y afirma la existencia de un proceso osteolítico importante.

No todas las personas que participaron en este estudio se sometieron al mismo método de diagnóstico debido a los altos costos de varios de estos como la gammagrafía y la densitometría.

En el siguiente cuadro se muestran las



Figura 14

estadísticas en cuanto a los tipos de diagnósticos realizados, fig No. 15.

Sin embargo se seleccionó la radiológica debido a que es una técnica cualitativa y selectiva en comparación de los estudios para la cuantificación de calcio en suero y orina.

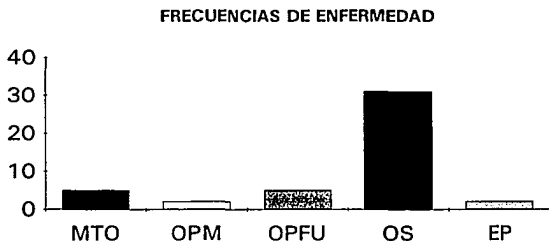


Figura 15

Como no todos los pacientes —45 individuos— se comportaron de la misma manera, fue necesario clasificarlos en distintos grupos para su estudio.

El primero de ellos constó de 5 personas que no iniciaron el tratamiento debido a causas diversas como: el fallecimiento de dos de los pacientes, uno que cambio de residencia a otro estado de la República Mexicana, y los dos últimos no desearon continuar con la terapia por temor a la aplicación de inyecciones.

El segundo grupo correspondió a los restantes 40 pacientes a quienes se les administró 500 mg de calcio ionizable en forma de tabletas efervescentes de lactato gluconato de calcio con carbonato de calcio por vía oral.

Después de 30 minutos se aplicó 100 U.I. de una solución de calcitonina sintética de salmón vía intramuscular diariamente durante un lapso de 15 días.

Según la forma en la cual reaccionaron los pacientes a ésta primera etapa del tratamiento, los hemos dividido en tres distintos grupos que son:

1.- Aquellos que respondieron de manera favorable —28 pacientes— al tratamiento sin que hayan presentado reacciones adversas en la primera administración de la calcitonina con el calcio ionizable.

Posteriormente a éstos pacientes se les dejó descansar sin la administración de los fármacos durante 6 meses. Terminado éste período se hizo un estudio radiológico para poder evaluar cual había sido la respuesta de los huesos al tratamiento.

Como la regeneración ósea es lenta, se observaron en las placas radiológicas que las estructuras de los huesos estaban recuperando de nuevo su opacidad, aún con zonas translucidas típicas de las lesiones osteolíticas. Esto se demuestra en las figuras No. 16 y 17.

Figura 16

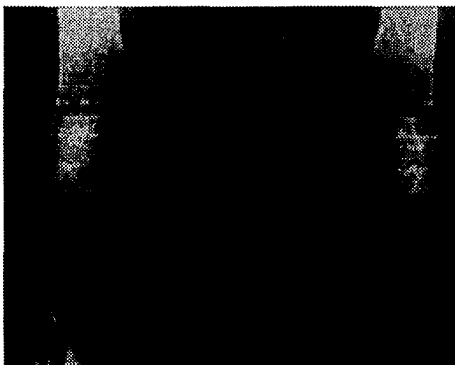


Figura 17



También los dolores óseos que impedían la motilidad normal de todos los individuos, se eliminaron por completo

El paciente que se sometió a una densitometría obtuvo los siguientes resultados: los valores basales de calcio y volumen óseo se incrementaron a $+ 1.48 \text{ g/cm}^2$.

Así durante una nueva valoración de calcio de dos personas se obtuvieron los siguientes resultados: el primero con 260 mg/24 hrs. y el segundo con 180 mg/24 hrs. al igual que estos valores se apoyaron en posteriores estudios radiológicos para confirmar su evolución.

Los pacientes a quienes en un principio se les diagnosticó por medio de la gammagrafía, siguieron usando técnicas radiológicas —rayos X— para observar su evolución, debido a que el costo de los estudios se incrementaron considerablemente.

Como en las 28 personas estudiadas se demostró que su estructura ósea no recuperaba aún completa su integridad, fue necesario volver a aplicar el tratamiento a base de calcitonina sintética de salmón y el Ca ionizable en las

dosis ya mencionadas, pero administrando éstos dos fármacos cada tercer día durante un periodo de un mes —30 días—.

Ya terminada la segunda administración de la terapia, se dejó descansar al paciente otro periodo de 6 meses y efectuando de nuevo estudios radiológicos al 100 % de ésta población, debido de que es un método por medio del cual se pudo observar más claramente la evolución del paciente; por lo tanto se descartaron las otras técnicas de valoración.

Afortunadamente los resultados de los estudios se mostraron muy alentadores ya que tanto las trabéculas como el seno del hueso se observaron más opacas casi formando una sóla masa y ésto como consecuencia de la remineralización ósea que produce la calcitonina. También la gran mayoría de los pacientes se mostraron estar muy satisfechos con el tratamiento ya que habían vuelto a realizar varias de sus actividades cotidianas.

Como no todos los pacientes tuvieron el mismo ritmos de recuperación se analizó que un 64.28 % de los ya atendidos —18 personas— se les tuvo que administrar una tercera dosis de los fármacos mencionados y dejarlos descansar otro periodo de 6 meses, valorizándose su recuperación.

En las Fig 18 y 19 se muestran dos ejemplos de como se produjo la recuperación paulatina del calcio en hueso.

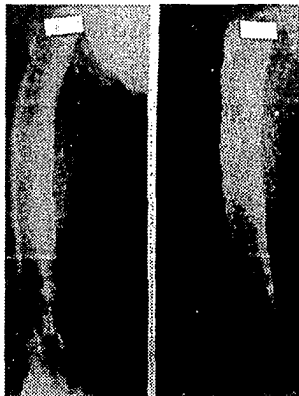


Figura 18



Figura 19 a

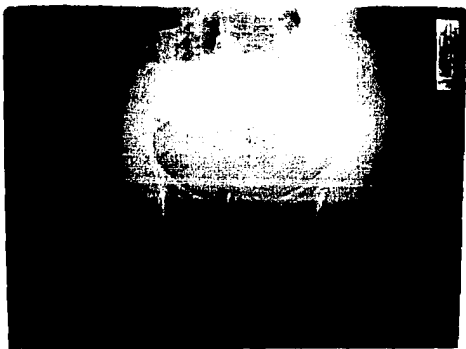


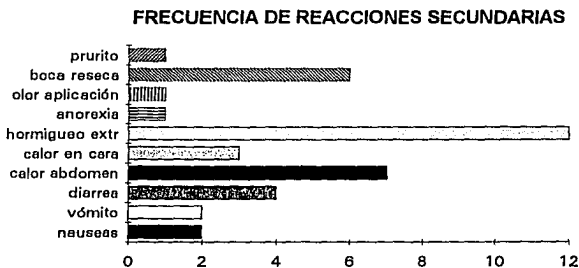
Figura 19 b

2.- Por otro lado, como consecuencia de la administración de calcitonina, se produjo la secreción de histamina, la cual es una sustancia capaz de producir ciertas molestias fisiológicas durante la exposición continua a diversos agentes o sustancias, y que afecta a varias especies animales incluyendo al hombre. Sin embargo siempre se ha tratado de buscar una serie de "sustancias sintéticas antagonistas" con el fin de poder aliviar dichas reacciones.

Así los individuos que presentaron reacciones alérgicas a la calcitonina, se les manejó de manera independiente u tomando en cuenta los siguientes puntos:

- Que no interrumpieran su tratamiento para la regeneración ósea.
- La aplicación de una "terapia alterna" a base de antihistamínicos y glucocorticoesteroides para constrastrar dichos malestares.

De los 8 pacientes que forman éste nuevo grupo se presentaron reacciones alérgicas a la calcitonina del tipo H1 (boca reseca y con sabor metálico, prurito) y H2 (vómito, diarrea, nauseas, calor abdominal, anorexia) En la Fig. No. 20 se muestra cual fue la incidencia de éste tipo de reacciones. En varios casos, los pacientes presentaron dos o más de dichos síntomas.



Dependiendo de la sintomatología que se presentó en el grupo de personas, se les atendió de la siguiente manera:

a) Si sus reacciones eran características de una reacción alérgica del tipo H1, se les administró 1 comprimido de 4 mg de maleato de clorfeniramina vía oral y los 500 mg de calcio ionizable, y después de 30 minutos, se hizo la aplicación de la solución de calcitonina sintética de salmón.

Se seleccionó éste fármaco debido a que la porción correspondiente a la etilamina sustituida de la clorfeniramina, permite que se produzca un antagonismo competitivo por el receptor H1, con respecto a la molécula de la histamina Fig. No. 21. La sustitución de un átomo de hidrógeno en el anillo bencénico del núcleo principal en posición para con un halógeno-cloro-, permite que éste sea uno de los antihistaminicos más potentes de su clase.

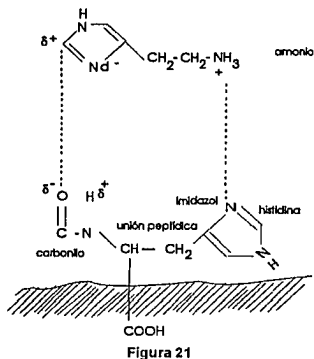
Su administración es útil en el tratamiento de rinitis alérgica, fiebre de heno, dermatitis o eczema atópica, asma bronquial, procesos cutáneos no alérgicos, resfriado común, prurito, etc. En la gran mayoría estos procesos se deben a un incremento importante en la permeabilidad capilar o una acción reflexa axonal.

(3)

La clorfeniramina es un producto muy conocido toxicológicamente hablando, ya que produce pocos efectos secundarios, los cuales se presentan entre un 20 o 25 % de los casos. Algunas de éstas reacciones pueden ser de tipo gastrointestinal, nervioso, cardiovasculares, respiratorias, genitourinarias, cutáneas y heméticas; siendo las más comunes aquellas que afectan el sistema nervioso central, produciendo sedación, somnolencia, visión borrosa, depresión, o bien euforia e insomnio.

Aunque otros antihistaminicos promueven la idea de producir menos reacciones colaterales y de efecto más prolongado; la clorfeniramina es un fármaco ampliamente estudiado, de precio accesible, fácil administración y que se ha mantenido en el mercado durante varias décadas en comparación de otras nuevas drogas. Por tal motivo dicho fármaco se seleccionó como primera opción del tratamiento para las reacciones alérgicas del tipo H1 provocadas por la administración de la CTS.

MODELO DEL RECEPTOR HISTAMINICO DEL TIPO H1



b) Ahora si las reacciones fueron del tipo H2, a las personas estudiadas se les administró: 1 tableta de 150 mg de clorhidrato de ranitidina vía oral, los 500 mg de calcio ionizable y al igual que en el punto anterior 30 minutos después se aplicó la solución de CTS vía intramuscular.

Se seleccionó la ranitidina por ser un fármaco que tiene la propiedad de competir por los sitios receptores H2, inhibiendo la secreción gástrica o acción vagal, producida por estimulantes como la pentagastrina y la histamina; siendo ésta última considerada como una sustancia mediadora para la liberación de la acetilcolina Fig. No. 22.

Por su conformación química, los antagonistas competitivos H2 de la histamina comparten el mismo núcleo imidazol, o bien grupos isómeros o similares como el furano que se encuentra presente en la molécula de la ranitidina.

Cabe mencionar que por el grupo etanodiamina que se encuentra ocupando la cadena lateral de la molécula, no existe la posibilidad de que se produzca una reacción por parte de los receptores del tipo H1.

Diversos estudios han comprobado que la actividad de la ranitidina es superior al de las drogas anticolinérgicas, sin tener dicha característica.

MODELO DEL RECEPTOR HISTAMINICO DEL TIPO H2

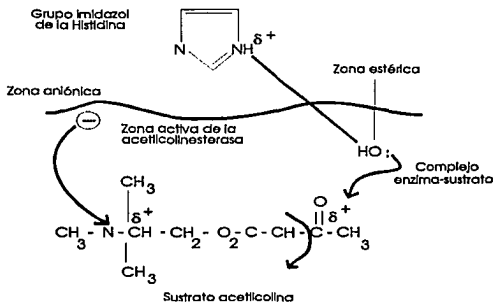


Figura 22

Uno de los mayores problemas en las grandes ciudades es la úlcera gástrica y duodenal producidas por un aumento en la actividad colinérgica. Así la esofagitis peptídica, hemorragia digestiva, insuficiencia hepática, y síndrome de Zollinger-Ellison, son en la actualidad tratadas de manera eficaz por medio de la ranitidina. Los efectos son controlados durante la primera y segunda semana de tratamiento.

Aunque varias estadísticas demuestran que la cimetidina es más eficaz que la ranitidina para dicho tipo de enfermedades, ésta última genera menos efectos colaterales sobre todo a nivel gástrico, cutáneo, endócrino y nervioso.

Las dosis de la ranitidina se vigilaron cuidadosamente, ya que produce trastornos de confusión mental en personas ancianas. (3)

Este grupo de 5 personas se restablecieron satisfactoriamente con la administración de ambos antihistamínicos dependiendo del tipo de reacciones que se presentaron.

Posteriormente hubo 3 pacientes que aún después de la administración de los dos tipos de antihistamínicos, seguían presentando reacciones alérgicas y además desarrollaron procesos inflamatorios como las sensaciones de ardor, hormigueo de extremidades, y la hinchazón de miembros.

Así para contrarrestar dichos trastornos, se prosiguió a administrar 2 tabletas de 2 mg c/u de acetato de parametasona vía oral, junto con los antihistamínicos, y el calcio ionizable; para que 30 minutos después se hiciera la aplicación de la calcitonina.

La parametasona es un glucocorticoesteroide derivado de los productos que se producen en la corteza de las glándulas suprarrenales con una estructura esteroide de 21 átomos de carbono derivado del pregnano. Las principales características químicas del compuesto son:

- Doble enlace entre los carbonos de las posiciones 4 y 5.
- Presencia de grupos cetónicos en las posiciones 3 y 20.
- Un alcohol en la posición 21 que es sensible a la esterificación.
- Dos oxígenos, uno en la posición 11 y otro en la 17. El primero es el que da la característica de glucocorticoesteroide y el segundo promueve la actividad antiinflamatoria.
- En las posiciones 6 o 9 se introduce un fluor con el fin de incrementar su actividad antiinflamatoria y mineralocorticoide; por tal motivo se metilan las posiciones 6 y 16, deshidrogenan 1 y 2 o se adiciona un heterociclo como el pirazol en las posiciones 2 y 3.

Como se mencionó con anterioridad, éstas hormonas permiten el adecuado equilibrio del metabolismo orgánico y sobre todo de los carbohidratos.

La parametasona también es auxiliar en el tratamiento de lesiones cancerígenas y en la enfermedad de Paget, ya que ambas que tienden a causar inflamación de las zonas afectadas produciendo fuertes dolores óseos y de cabeza por la presión que se hace sobre la masa cerebral.

De igual manera, éste glucocorticoesteroide es capaz de producir reacciones antialérgicas. Su mecanismo de acción es tisular y consiste en la inhibición de la liberación de la histamina y la estabilización de la membrana de los mastocitos impidiendo su degranulación. También la parametasona es capaz de inhibir la función de los linfocitos T en casos donde se presente una hipersensibilidad retardada. Por tanto, no existe una reacción de antagonismo con respecto a la histamina. Sin embargo su principal acción es la de incrementar la permeabilidad capilar con el fin de producir una respuesta antiinflamatoria.

Estudios más profundos demuestran que durante la administración de la parametasona acompañada de un antihistaminico del tipo H1, se produce un mecanismo de sinérgismo. Este hecho se puede comprobar ya que en el mercado actual existen diversas presentaciones farmacéuticas conteniendo maleato de clorfeniramina.

Podemos concluir que la parametasona es un glucocorticoesteroide que por tener una potencia antiinflamatoria mediana, mínima retención de minerales, reacciones secundarias y por último la duración del efecto que va de 24 a 36 hrs, es considerado como idóneo para éste tratamiento. (3)

Como resultado de la administración de éste último en los 3 pacientes citados, se obtuvo un 100% de recuperación de las reacciones secundarias presentadas durante la terapia No. 2.

3.- A los pacientes que presentaron reacciones secundarias muy severas durante la primera administración de la CTS y el calcio —4 personas—; se decidió no proseguir más con el tratamiento inicial ni con la terapia alterna con los antihistaminicos y el glucocorticoesteroide; con el fin de no causarles una reacción de tipo anafiláctica, la cual hasta el momento no se han reportado casos en monografías.

Sin embargo para estos pacientes, se estudió la posibilidad de aplicar corticoesteroides, dietas ricas en calcio y otros fármacos como la mitramicina o difosfonatos que son también auxiliares en el tratamiento de la osteoporosis.

CAPITULO III

3. DISEÑO ESTADISTICO

3.1. ESTUDIO DE LIMITES DE CONFIANZA EN LA ESTIMACION DE PROPORCIONES.

Para éste tipo de estudio se aplicó el método de los límites de confianza con el fin de conocer, que a partir de una proporción poblacional se obtienen los límites de confianza en la aplicación de uno o varios métodos terapéuticos.

Se eligió éste análisis estadístico para demostrar que las terapias alternativas a base de antihistamínicos y glucocorticoesteroides son seguras estadísticamente hablando.

Para ello, se utilizó como variable o característica al número de pacientes con respuesta desfavorable de la población total expuesta a tres terapias distintas.

Así, los individuos que conforman el total de la población fueron muestreados varias veces, dependiendo del tipo de respuesta que se haya presentado. De cada una de dichas muestras se calculó la proporción con que se presentó la característica a analizar, basándose sobre las leyes de regularidad estadística.

Si los valores calculados se encontraban cercanos a la proporción general de la población estudiada, se consideraron más frecuentes que los que se alejan de éste primer parámetro. Ahora si las muestras contenían más de 30 elementos y la proporción observada no se encontraba entre valores 0.1 o 0.9 eran consideradas como pequeñas.

Como primer paso del análisis se hizo el cálculo de la proporción poblacional de los pacientes que por presentar reacciones alérgicas a la calcitonina sintética de salmón, necesitaron de una terapia alternativa. Para ello se aplicó la fórmula siguiente:

$$P = \frac{r}{n}$$

Donde: "P" es la proporción poblacional de los pacientes que necesitaron terapias alternativas, "r" es el número de pacientes que tuvieron respuesta desfavorable a la terapia No. 1, y "n" es el número total de los individuos que participaron en el estudio.

Nota: Se excluyeron para la realización de dicho cálculo, a los pacientes que por tener reacciones adversas tan severas, ya no se les trató con las terapias alternativas para no arriesgar su salud.

	<i>Terapia No. 1</i>	<i>Terapia No. 2</i>	<i>Terapia No. 3</i>
favorables	28	5	3
desfavorables	8	3	0
abandonaron terapias por diversas causas		9	

Sustituyendo los valores experimentales en la fórmula anterior, tenemos:

$$P = \frac{8}{40}$$

$$P = 0.2$$

Lo cual representa que un 20 % del total de pacientes tratados con CTS y Ca (terapia No.1) y que por presentar respuesta desfavorable al tratamiento se les aplicó las terapias No.2 y No.3 .

Posteriormente se hizo el cálculo de la desviación estándar de la población para un rango del 95 % de confianza:

$$Sp = \sqrt{P(1-P)}$$

Sustituyendo los valores obtenidos en la fórmula tenemos:

$$Sp \sqrt{\frac{0.2(1-0.2)}{40}} \quad Sp = \sqrt{0.004} \quad Sp = 0.06324$$

Por tanto, si a la proporción encontrada se le suma 1.96 veces la desviación estandar "S", hace posible que se establezcan cuales son los valores de confianza en un rango del 95 % para la aplicación de una terapia u otra en base a la respuesta de los pacientes.

Para obtener los límites de confianza para la proporción poblacional de las personas que requirieron de terapias alternas, se hizo el siguiente cálculo:

$$P = 0.20 + 1.96 (0.06324) \quad P = 0.32395$$

$$P = 0.20 - 1.96 (0.06324) \quad P = 0.07604$$

Así en base a éstos resultados, podemos concluir que entre un 7 y 32 % del total de personas tratadas con la terapia No. 1, necesitaron de las terapias alternas.

Para la eficacia de los tratamientos a un 95 % se hace por medio de una búsqueda en tablas de límites de confianza para proporciones (n 30), para los valores de n = 8 (población tratada con terapia No. 2) y r = 5 (número de pacientes recuperados con el tratamiento)

Los valores obtenidos son: 0.289 y 0.889, lo cual permite deducir que la terapia No. 2 a base de clorfeniramina y ranitidina es eficaz desde un 28 a 88 % como un tratamiento seguro y reproducible.

La misma operación se hace para los pacientes que recibieron la terapia No. 3. Su valor de n = 3 y r 3, para obtener en tablas 0.368 y 1.0, lo cual quiere decir que éste último tratamiento es más confiable que el segundo debido a que el 100 % obtenido es más grande que el citado de la terapia No. 2. Observar los valores subrayados en el Apéndice I.

CONCLUSIONES

Del anterior trabajo de investigación se pueden hacer las siguientes conclusiones:

- 1.- La administración de la calcitonina sintética de salmón ha demostrado ser uno de los agentes terapéuticos más eficientes en el tratamiento de enfermedades osteoclásticas.
- 2.- Durante su aplicación, la CTS provoca una serie de reacciones adversas como lo son: reacciones alérgicas del tipo H1, H2 y procesos inflamatorios.
- 3.- Con este estudio se demostró que si se aplican antihistamínicos del tipo H1 (clorfeniramina) y H2 (ranitidina), se eliminan por completo las molestias producidas por la CTS.
- 4.- Con respecto a los pacientes que desarrollaron procesos de tipo inflamatorio, se les administró la parametasona, por ser un glucocorticoesteroide con pocas contraindicaciones terapéuticas.
- 5.- Se seleccionó un tratamiento a base de antihistamínicos como primera alternativa y no la aplicación directa del glucocorticoesteroide, debido a que los primeros tienen menos contraindicaciones terapéuticas para personas de edad avanzada como las tiene el esteroide.
- 6.- Estadísticamente, los dos tipos de terapias que se manejaron se encuentran dentro de los límites de confianza al 95 %.
- 7.- Por último, podemos afirmar que el objetivo propuesto en el inicio de ésta investigación fue cumplido plenamente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Manual de especialidades médicas. Edición 1972.
- 2.- Schoeder, Steven A. Krupp Marcus A.y Lawrence M.Tierney Jr. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. Editorial: Manual Moderno. Edición: 24a. País: México D.F. Año: 1989
- 3.- Litter Manuel. Farmacología experimental y clínica. Editorial: el Ateneo. Edición: 7a. año: 1986 .País: Argentina. pags: 1786,1099.
- 4.- Dipalma Joseph R. Farmacología clínica drill. Editorial: La prensa médica. Edición: 2da. País: México. pag: 1457.
- 5.- Goodman Gilman Alfred, Louis S. Goodman, Theodore Rall, Ferid Murad. Diccionario de especialidades farmacológicas de la terapeutica. Editorial: Panamericana. Edición: 7a. País: México. año: 1989. pag: 1447.
- 6.- Azria Moise. The calcitonins. Physiology and Pharmacology. Editorial: Karger. Edición: 1ra. año: 1989. País: Suiza. pag: 2-5
- 7.- Monografías Sandoz Azul y café para información y propaganda general del producto.
- 8.- Rosentein, Emilio. Editorial: Ediciones P.L.M. S.A. de C.V., Diccionario de especialidades farmaceuticas. Edición: 31
- 9.- Fisiologia médica contemporanea. Editorial: Mc. Graw Hill. Edición: 1ra. año: 1987. País: México.
- 10.- De groot. Endocrinologia tomo 2. Editorial: Editorial médica panamericana. año: 1980. País: Buenos Aires, Argentina. pag: 856,869, 1037,1064,1120,1207.
- 11.- Greenspan Francis S. y Peter H. Forsman. Endorinologia basica. Editorial: Manual moderno. Edición: 1ra. País: México. pag: 256, 265.
- 12.- Entrevistas a medicos.

- 13.- Fellg Phillip, John D. Baxter, Arthur E. Broadus, y Lawrence S. Frohman. Endocrinología y metabolismo. Editorial: Mc. Graw Hill. Edición: 1ra. País: México. año: 1983.
- 14.- O'Riordan J.L.H, R.P Gould y P.G Malan. Fundamentos de endocrinología. Editorial: Limusa. Edición: 1ra. año: 1988. País: México.
- 15.- Krupp Marcos, Norman J. Sweet y otros, Diagnóstico clínico integral. Editorial: Manual moderno, Edición: 6ta. País: México D.F. año: 1980
- 16.- Kennedy John B. y Adam M. Neville. Estadística para ciencias e ingeniería. Editorial: Harla. 2da. Edición: año: 1982. País: México. pag: 5-32.
- 17.- Scheffler William C. Bioestadística. Editorial: fondo educativo interamericano. Edición: 2da. año: 1981. País: México D.F. pag: 69-161.
- 18.- Daniel Wayne W. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. Editorial: Limusa. Noriega editores. Edición: 3ra. País: México D.F. año: 1993. pag: 221-332.
- 19.- White Abraham , Philip Hander, Emil L. Smith y otros. Principios de bioquímica. Editorial: Mc. Graw Hill. Edición: 6ta y 2da. en español. año: 1983. País: España, pags: 78,79,1125,1284,1287.
- 20.- Lehninger Albert L. Bioquímica. Editorial: Ediciones Omega S.A. País: Barcelona, España. año: 1985.
- 21.- Cañedo Dorantes Luis. Investigación clínica. Editorial: Interamericana. año: 1987. País: México. pag: 137-237.
- 22.- Cañedo Luis , Horacio García-Romero y Ignacio Méndez. Principios de investigación médica. Texto editado para D.I.F. año: 1977. País: México.
- 23.- Méndez Ramírez Ignacio , Dalia Namihira G., Laura Moreno y Cristina Sosa. Protocolo de investigación. lineamientos para su elaboración y análisis. Editorial: Trillas. Edición: 2da. año: 1991. País: México.
- 24.- Guerrero Dr. Cimar Ssánchez. Manual de gerontogeriatría. Diagnóstico clínico y tratamiento. editorial: Domes. Edición: 1ra. País: México D.F. año: 1981. pag: 7.
- 25.- Hazell Kenneth. Social and medical problems of the ederly. (problemas

- médicos y sociales de la vejez). Editorial: Hutchinson of London. Edición: 4ta. año: 1976. País: Gran Bretaña.
- 26.- Walshe Thomas M., Manual de problemas clínicos en medicina ginecología con bibliografía comentada. Editorial: Interamericana. Edición: 1ra. año: 1986. País: Madrid, España.
- 27.- Enciclopedia de la salud. Tomo : 8. medicina del anciano. Tomo: 21. ortopedia y traumatología. Editorial: Uthea. Edición: completa. año: 1984. País: México D.F.
- 28.- Jabal Juan. Editorial: Cultural S.A. de Ediciones. Zoología general (vertebrados e invertebrados). Enciclopedia científica cultural. año: 1980. País: España.
- 29.- Fort J.A.. Anatomía Descriptiva. Editorial: Ediciones G. Gili, S.A. Edición: 11a año: 1980. País: México D.F. pag: 57-121.
- 30.- Tatarinov Vasili g., Anatomía y fisiología humanas. Editorial: Fernando Aldepe Barrera. Edición: 1ra. año: 1976. País: México. D.F., pag: 39-75.
- 31.- Blakinston. Diccionario breve de medicina. Editorial: Prensa médica mexicana S.A. Edición: 1ra. en español. año: 1983. País: México, D.F.
- 32.- Enciclopedia familiar de la salud. Editorial: Promexa. tomo no. 2 País: México, d.f.
- 33.- Guía profesional de medicamentos, Editorial: Manual moderno. Edición: 2da. año: 1987. País: México.
- 34.- Matthews Martin S. Excel 3.0 para windows. versión para I.B.M. Editorial: Mc.Graw Hill. Edición: 1ra. año: 1992.
- 35.- Weiskamp Keith y Agiar Saul. Windows ver 3.0. guía de autoenseñanza. Editorial: Grupo Noriega editores (megabyte). Edición: 1ra. año: 1992.
- 36.- Fabberi A., Fraioli F., Pert C.B., and Pert A.: Calcitonin Receptors in the Rat Mesencephalon Mediate its analgesic Actions: Autoradiographic and Behavioral Analyses. Brain Research, 343, (1985),205-215.
- 37.- García Puig J., Mateos Antón F., Oria Rodríguez C. y cols.: Influencia de la calcitonina de salmón sobre las fases tubulares que regulan la

- excreción de ácido úrico. *Med Clin (Barc)* 1987, 88, 318-320
- 38.- Overgaard K., B.J. Riis., Christiansen C., Podenphant J y Johansen J.S.: Calcitonina nasal en el tratamiento de la osteoporosis establecida. *Clinical Endocrinology* (1989), 30, 435-442.
- 39.- Cary W., Cooper +., Borosky, Patrick E., Farrell and Odd S. Steinsland.: Effects of the calcium channel Activator BAY-K-8644 on in vitro secretion of calcitonin and Parathyroid hormone. *Endocrinology Soc.* 1986, 118:2, 545-549.
- 40.- Hedlund T., Hulth A., Johnell O.: Early effects of parathormone and calcitonin on the number of osteoclast and on serum-calcium in rats. *Acta orthop scand*, 1983, 54, 802-804.
- 41.- Perry H.M., Kahn A.J., Chappel C. and cols.: Calcitonin response in circulatin Human Lymphocytes. *Endocrinology* 1983, 113: 5, 1568-1573. Identifican una nueva droga capaz de combatir con eficacia la osteoporosis. Artículo publicado en el periódico Excelsior jun-1990. extraído del semanario america Newsweek.
- 42.- Calcitonin. American Society of Hospital Pharmacists. pag 1987, 68:20, 1756-1559.
- 43.- Langer B., Peytremann A., Rufener C., and Jenny M.: Effets comparés de l'administration d'une dose unique de calcitonine synthétique de (type humanin et de type saumon), chez l'homme normal et les sujetes atteints de maladie de Paget ou d'hypercalcémie. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1971, 101, 69-80.
- 44.- Nuevas prespectivas en el tratamiento de la enfermedad ósea de Paget. Praxis médica S.A. Alcalá, Madrid.. 1980, 7, 3-5.
- 45.- Stevenson John.C.: Side-Effects of calcitonins. *The Lancet*. 1983, april 23, 926-927.
- 46.- Grunstein H.S., Clifton P., Posen S.: Paget's disease of bone. Experiences with 100 patients treated with salmon calcitonin. *The medical Journal of Australia*. 1981, sept. 19, 278-280.

- 47.- Hadjipavliou A.G., Tsoukas G.M., Siller T.N. y cols.: Combination Drug Therapy in treatment of Paget's disease of bone. Clineical and metabolic response. Journal of bone and joint. 1977,8, 1045-1051.
- 48.- Gruber E.H., Ivey J.L., Baylink D.J., Mattews M., y cols.:Long-term Calcitonin Therapy in postmenopausal osteoporosis. Metabolism, 1984, 33:4, 295-303.
- 49.- Hamilton Carlos R. :Effects of Synthetic salmon calcitonin in patienes with Paget's disease of bone. American Journal of medicin. 1974,56, 315-322.
- 50.- Gennari C., Passeri M., Piolini M., Chierichetti S.M.:Side -effects of synthetic salmon and human calcitonin. The lancet. 1983, march 12, 594-595.
- 51.- Sasaki F; Uchino J; Hata Y; Sato Y; Konno T; Okuno T; Ohira S; Taguchi K; [Clinical study of eel calcitonin for relief of pain from metastatic bone lesions] Fuzisawa J; Oku T Gan To Kagaku Ryoho Mar 1991 18 (3) p437-42 ISSN: 0385-0684
- 52.- Motta A; Temussi PA; Wunsch E; Bovermann G A 1H NMR study of human calcitonin in solution. Biochemistry Mar 5 1991 30 (9) p2364-71 ISSN: 0006-2960
- 53.- Mbalaviele G; Jullienne A; de Vernejoul MC Human umbilical cord blood monocytes express calcitonin receptors in culture in the presence of 1,25 dihydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab Feb 1991 72 (2) p356-61 ISSN: 0021-972X
- 54.- Overgaard K; Agnusdei D; Hansen MA; Maioli E; Christiansen C; Gennari C. Dose-response bioactivity and bioavallability of salmon calcitonin in premenopausal and postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab Feb 1991 72 (2) p344-9 ISSN: 0021-972X
- 55.- Devlin RD; Gutteridge DH; Prince RL; Retallack RW; Worth GK. Alterations in vitamin D metabolites during treatment of Paget's disease of bone with calcitonin or etidronate. J Bone Miner Res Nov 1990 5 (11)

- p1121-6 ISSN: 0884-0431
- 56.- Pedrazzoni M; Ciotti G; Davoli L; Pioli G; Girasole G; Santini T; Michelini M; Vescovi PP; Passeri M. Calcitonin secretion rate in elderly normal subjects. *J Endocrinol Invest* Jun 1990 13 (6) p501-5 ISSN: 0391-4097
- 57.- [Osteoporosis of the elderly: therapeutic possibilities] Minne HW. Altersosteoporosen: therapeutische Möglichkeiten. *Wien Med Wochenschr* Oct 15 1990 140 (18-19) p479-82 ISSN: 0043-534158.- Kurihara N; Gluck S; Roodman GD Sequential expression of phenotype markers for osteoclasts during differentiation of precursors for multinucleated cells formed in long-term human marrow cultures. *Endocrinology* Dec 1990 127 (6) p3215-21 ISSN: 0013-7227
- 59.- Braga PC; Allegra L; Rampoldi C; Beghi G; Ornaghi A; Caminiti G; Zheng YR; Bartucci F. Topical tolerability of salmon calcitonin assessed by mucociliary transport velocity investigation. *Arzneimittelforschung* Aug 1990 40 (8) p938-41 ISSN: 0004-4172
- 60.- Rittinghaus EF; Hesch RD; Harms HM; Busch U; Prokop M; Delling G. The concept and treatment of osteoporosis. *Exp Gerontol* 1990 25 (3-4) p357-65 ISSN: 0531-5565
- 61.- Reginster JY; Deroisy R; Lecart MP; Sarlet N; Fontaine MA; Albert A; Franchimont P. Calcitonin and postmenopausal bone loss. *Exp Gerontol* 1990 25 (3-4) p349-56 ISSN: 0531-5565
- 62.- Gennari C; Gonnelli S; Agnusdei D; Civitelli R. Biological activity of different calcitonins in men. *Exp Gerontol* 1990 25 (3-4) p339-47 ISSN: 0531-556563.- Isaia GC; Salamano G; Mussetta M; Molinatti GM. Vertebral bone loss in menopause. *Exp Gerontol* 1990 25 (3-4) p303-7 ISSN: 0531-5565
- 63.- Isaia GC; Salamano G; Mussetta M; Molinatti GM Vertebral bone loss in menopause. *Exp Gerontol* 1990 25 (3-4) p303-7 issn:0531-5565.
- 64.- Thiebaud D; Jacquet AF; Burckhardt P. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia. Combination of suppositories of calcitonin and

- a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1- bisphosphonate. Arch Intern Med Oct 1990 150 (10) p2125-8 ISSN: 0003-9926
65. European CGRP in Subarachnoid Haemorrhage Study Group. Lancet (ENGLAND) Apr 4 1992 339 (8797) p831-4 ISSN: 0023-7507
Effect of calcitonin-gene-related peptide in patients with delayed postoperative cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage.
- 66.- Rico H; Merono E; Del Olmo J; Revilla M. The value of bone scintigraphy in the follow-up of vertebral osteoporosis. Clin Rheumatol (BELGIUM) Sep 1991 10 (3) p298-301 ISSN: 0770-3198
- 67.- Villareal DT; Rupich RC; Pacifici R; Griffin MG; Maggio D; Avioli LV; Civitelli R. Effect of estrogen and calcitonin on vertebral bone density and vertebral height in osteoporotic women. Osteoporos Int (ENGLAND) Mar 1992 2 (2) p70-3 ISSN: 0937-941X
- 68.- Szucs J; Horvath C; Kollin E; Szathmari M; Hollo I Three-year calcitonin combination therapy for postmenopausal osteoporosis with crush fractures of the spine. Calcif Tissue Int (UNITED STATES) Jan 1992 50 (1) p7-10 ISSN: 0171-967X
- 69.- Welch SP; Olson KG Salmon calcitonin-induced modulation of free intracellular calcium. Pharmacol Biochem Behav (UNITED STATES) Jul 1991 39 (3) p641-8 ISSN: 0091-3057
- 70.- Pagani G; Pagani MD; Gianola D; Pedroncelli A; Cortesi L; Gherardi F; Gualteroni L; Tengattini F; Montini M. Hypocalcemic effects of rectal and intramuscular administration of synthetic salmon calcitonin. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol (GERMANY) Aug 1991 29 (8) p329-32 ISSN: 0174-4879
- 71.- Inoue A; Shikano M; Komatsu Y; Obata J; Ochiai J; Nishide H; Ito N; Nagao H; Kondo K; Tunemoto D; et al Structure/activity relationship of eel calcitonin. A study using a newly devised method for designing analogs. Eur J Biochem (GERMANY) Nov 1 1991 201 (3) p607-14 ISSN:

0014-2956

72. Caniggia M. [Evaluation of physiological and pathological activity of osteoclasts and osteoblasts with special reference to calciotropic hormones: parathyroid hormone, calcitonin and calcitriol] Valutazione delle attività fisiologiche e patologiche degli osteoclasti e degli osteoblasti con particolare riferimento agli ormoni calciotropi: paratormone, calcitonina e calcitriolo. Clin Ter (ITALY) Aug 15-31 1991 138 (3-4) p123-57 ISSN: 0009-9047
73. Gennari C; Agnusdei D; Camporeale A. Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis. Calcif Tissue Int (UNITED STATES) 1991 49 Suppl 2 pS9-13 ISSN: 0171-967X
- 74.- Singer FR. Clinical efficacy of salmon calcitonin in Paget's disease of bone. Calcif Tissue Int (UNITED STATES) 1991 49 Suppl 2 pS7-8 ISSN: 0171-967X
- 75.- Avioli LV Heterogeneity of osteoporotic syndromes and the response to calcitonin therapy. Calcif Tissue Int (UNITED STATES) 1991 49 Suppl 2 pS16-9 ISSN: 0171-967X
- 76.- Evans RA; Somers NM; Dunstan CR; Hills E; Evans M. Treatment of Paget's disease of bone with a combination of intranasal salmon calcitonin and oral calcium and thiazide. Calcif Tissue Int (UNITED STATES) Sep 1991 49 (3) p164-7 ISSN: 0171-967X
- 77.- R. Strumia, L. Mantovani. May nasal calcitonin spray cause nasal deformation? Dermatology, 1992,185:72 (FERRARA, ITALY).
- 78.- I. MacIntyre, A. Kehely, y otros. Biological activity of calcitonin and assement. Exp Gerontol 1990 25 (3-4) p331-38 ISSN: 0531-5565
- 79.- Katzung G. Bertram. Farmacología Básica y clínica. Editorial: Manual Modemo. edición: 1ra. Año:1984, País: México, Pag: 178-189.
- 80.- Slites P. Daniel. y Terr I. Abba. Inmunología básica y clínica. Editorial: Manual modemo. edición: 7a., año: 1993, País: México, Pag:169-176.

APENDICE

Tabla de límites de confianza al 95 % para proporciones (para n).
La proporción en una muestra al azar.

r	95%	r	95%	r	95%	r	95%
n = 1		n = 2		n = 11		n = 12	
0	0 .950	0	0 .776	0	0 .250	0	0.236
1	0.50 .1	1	0.25+ .975-	1	.005- .369	1	.004 .346
n = 3		n = 4		n = 11		n = 12	
0	0 .632	0	0 .527	2	.033 .2	2	.300 .450
1	.017 .865-	1	.013 .751	3	.079 .631	3	.072 .550
2	.135+ .983	2	.098 .902	4	.135+ .667	4	.123 .654
3	.368 1	3	.249 .987	5	.200 .750	5	.181 .706
n = 5		n = 6		n = 11		n = 12	
0	0 .500	0	0 .402	6	.250 .800	6	.236 .764
1	.010 .657	1	.009 .598	7	.333 .865-	7	.294 .819
2	.076 .811	2	.063 .729	8	.369 .921	8	.346 .877
3	.189 .924	3	.153 .847	9	.500 .967	9	.450 .928
4	.343 .990	4	.271 .937	10	.631 .995+	10	.550 .970
5	.500 1	5	.402 .991	11	.750 1	11	.654 .996
n = 7		n = 8		n = 13		n = 14	
0	0 .377	0	0 3.15+	0	0 .225+	0	0 .207
1	.007 .554	1	.006 .500	1	.004 .327	1	.004 .312
2	.053 .659	2	.046 .685-	2	.028 .434	2	.026 .389
3	.129 .775-	3	.111 .711	3	.066 .520	3	.061 .500
4	.225+ .871	4	.193 .807	4	.113 .587	4	.104 .611
5	.341 .947	5	.289 .889	5	.166 .673	5	.153 .629
6	.446 .993	6	.315+ .954	6	.244 .740	6	.206 .688
7	.623 1	7	.500 .994	7	.260 .776	7	.207 .793
n = 9		n = 10		n = 13		n = 14	
0	0 .289	0	0 .267	8	.327 .384	8	.312 .794
1	.006 .443	1	.005+ .397	9	.413 .887	9	.371 .847
2	.041 .558	2	.037 .603	10	.480 .934	10	.389 .896
3	.098 .711	3	.087 .619	11	.566 .972	11	.500 .939
4	.169 .749	4	.150 .733	12	.673 .996	12	.611 .974
5	.251 .831	5	.222 .778	13	.775- 1	13	.688 .996
6	.289 .902	6	.267 .850	n = 15		n = 16	
7	.442 .959	7	.381 .913	0	0 .191	0	0 .179
8	.557 .994	8	.397 .963	1	.003 .302	1	.003 .273
9	.711 1	9	.603 .995-	2	.024 .369	2	.023 .352
n = 9		n = 10		n = 15		n = 16	
0	0 .289	0	0 .267	3	.057 .448	3	.053 .429
1	.006 .443	1	.005+ .397	4	.097 .552	4	.090 .500
2	.041 .558	2	.037 .603	5	.142 .631	5	.132 .571
3	.098 .711	3	.087 .619	6	.191 .668	6	.178 .648
4	.169 .749	4	.150 .733	7	.192 .706	7	.179 .772
5	.251 .831	5	.222 .778	8	.294 .808	8	.272 .728
6	.289 .902	6	.267 .850	9	.332 .809	9	.273 .821
7	.442 .959	7	.381 .913	10	.369 .858	10	.352 .822
8	.557 .994	8	.397 .963	11	.448 .903	11	.429 .868
9	.711 1	9	.603 .995-	12	.552 .943	12	.500 .910
n = 9		n = 10		n = 15		n = 16	
0	0 .289	0	0 .267	0	0 .191	0	0 .179
1	.006 .443	1	.005+ .397	1	.003 .302	1	.003 .273
2	.041 .558	2	.037 .603	2	.024 .369	2	.023 .352
3	.098 .711	3	.087 .619	3	.057 .448	3	.053 .429
4	.169 .749	4	.150 .733	4	.097 .552	4	.090 .500
5	.251 .831	5	.222 .778	5	.142 .631	5	.132 .571
6	.289 .902	6	.267 .850	6	.191 .668	6	.178 .648
7	.442 .959	7	.381 .913	7	.192 .706	7	.179 .772
8	.557 .994	8	.397 .963	8	.294 .808	8	.272 .728
9	.711 1	9	.603 .995-	9	.332 .809	9	.273 .821
n = 9		n = 10		n = 15		n = 16	
0	0 .289	0	0 .267	10	.369 .858	10	.352 .822
1	.006 .443	1	.005+ .397	11	.448 .903	11	.429 .868
2	.041 .558	2	.037 .603	12	.552 .943	12	.500 .910
3	.098 .711	3	.087 .619	n = 15		n = 16	
4	.169 .749	4	.150 .733	0	0 .191	0	0 .179
5	.251 .831	5	.222 .778	1	.003 .302	1	.003 .273
6	.289 .902	6	.267 .850	2	.024 .369	2	.023 .352
7	.442 .959	7	.381 .913	3	.057 .448	3	.053 .429
8	.557 .994	8	.397 .963	4	.097 .552	4	.090 .500
9	.711 1	9	.603 .995-	5	.142 .631	5	.132 .571
n = 9		n = 10		n = 15		n = 16	
0	0 .289	0	0 .267	6	.191 .668	6	.178 .648
1	.006 .443	1	.005+ .397	7	.192 .706	7	.179 .772
2	.041 .558	2	.037 .603	8	.294 .808	8	.272 .728
3	.098 .711	3	.087 .619	9	.332 .809	9	.273 .821
4	.169 .749	4	.150 .733	10	.369 .858	10	.352 .822
5	.251 .831	5	.222 .778	11	.448 .903	11	.429 .868
6	.289 .902	6	.267 .850	12	.552 .943	12	.500 .910
7	.442 .959	7	.381 .913	n = 15		n = 16	
8	.557 .994	8	.397 .963	0	0 .191	0	0 .179
9	.711 1	9	.603 .995-	1	.003 .302	1	.003 .273