

Calcitonina intranasal para la prevención de la osteoporosis post - menopáusica

P.J Meunier

*Departamento de Reumatología
Hospital Edonard Herriot., Lyon*

En casos donde existen contraindicaciones o dudas respecto al uso de un tratamiento sustitutivo con estrógenos en la menopausia, hace falta buscar alternativas para prevenir la pérdida rápida de hueso que caracteriza los primeros años de post-menopausia. La calcitonina, una hormona implicada en el metabolismo del calcio, en la inhibición de reabsorción del hueso mediante un efecto directo en los osteoclastos, ha sido empleada en el tratamiento de enfermedades óseas de cualquier etiología, caracterizada por un aumento en el remodelamiento del hueso, pero ha quedado como una alternativa teórica para la prevención de osteoporosis y está limitada a la administración por vía subcutánea o intramuscular. No obstante, un estudio randomizado preliminar, en 70 mujeres, de dos años de evolución, mostró que la inyección subcutánea de 0,1 mg de Calcitonina humana sintética tres veces cada semana, fue efectiva para disminuir la pérdida de masa ósea vertebral en post-menopáusicas. Dos estudios en mujeres normales postmenopáusicas, han mostrado que la calcitonina de salmón intranasal, podría detener la pérdida ósea axial (2,3). Ambos estudios compararon los efectos de la calcitonina a los del calcio, en dosis de 500 mg al día. El estudio de Reginster empleó 50 UI al día, 5 días cada semana durante un año en 79 mujeres y el de Overgaard empleó 100 UI diarias en 52 mujeres. El objetivo de este estudio control doble-ciego fue comparar los efectos a largo plazo en la densidad de los huesos lumbar y radial y el metabolismo de calcio, del placebo y 100 UI al día de calcitonina en la primera fase de la post-menopausia.

Material y métodos

El diseño del estudio

El Comité de Ética de los Hospices Civils de Lyon y Claude Bernard University aprobó el estudio de 109 mujeres sanas Caucásicas (edad media 52,3; rango de 43-60) durante un periodo de un año. El tiempo medio de menopausia fue de 24.4 meses (rango 4-55). Desde que empezó la menopausia, ninguna recibió tratamiento hormonal ni otros medicamentos que podrían influir en el metabolismo óseo. Se tomaron radiografías laterales de tórax y de la región lumbar, no evidenciándose fractura en ninguna vértebra al principio del estudio.

Las mujeres fueron distribuidas al azar para recibir calcitonina de salmón intranasal (n= 53) o un placebo (n= 56). El tratamiento activo consistió en dos aspiraciones de 50 UI al día antes de acostarse. Todas las mujeres tuvieron una revisión normal de la nariz mediante rinoscopia antes de empezar el tratamiento. De las 109, 102 terminaron los 12 meses del estudio, pero solamente 98 (90%) fueron aceptables para la valoración de eficacia. De las cuatro mujeres no consideradas para dicha valoración, dos fueron excluidas por padecer enfermedades durante el tiempo de estudio, necesitando ingresar en un Centro Médico y reposo prolongado en cama; otra por tener osteopenia importante antes de recibir el tratamiento y otra por falta de analítica hormonal para confirmar el estado de menopausia. Siete mujeres dejaron el estudio, dos por intolerancia nasal, 3 por razones ajenas al tratamiento y 2 por tener síntomas en

relación con el climaterio requiriendo tratamiento con estrógenos. Para controlar el seguimiento de la pauta, les rogaron traer los frascos usados en cada revisión. El estudio sigue todavía en su segundo año de tratamiento con una dosis diaria de 200 UI.

La tabla I muestra los datos clínicos de población al principio del estudio, indicando que las mujeres que recibieron el tratamiento activo fueron comparadas con las mujeres que recibieron el placebo.

Medidas de masa ósea

Se realizó la densitometría ósea antes de empezar el estudio y 6 y 12 meses después del tratamiento mediante NOVO BMC Lab 22a y un programa manual. Se tomaron la densitometría espinal desde L2 hasta L4 y los resultados expresados en g/cm². La precisión del método en vivo fue 2,1%, tomado en seis voluntarias sanas que se sometieron a 25 medidas realizadas en varios días. Los resultados fueron revisados por errores debidos a la renovación de la fuente. El contenido mineral óseo del antebrazo fue medido mediante "single photo absorptiometry" con una fuente de Iodo-125. (Molsgaard Medical Arm Scanner 1100 Nuclear Data)

Este método mide el contenido mineral óseo en la porción próxima, media y distal del antebrazo. La precisión en vivo, medida en 5 voluntarias sanas que se sometieron a 16 medidas en varios días, fue 1,6% en la porción media y 1,3% en la parte distal las que tienen un contenido óseo trabecular estimado de 50%. La tabla II muestra la densimetría lumbar basal y el contenido mineral óseo del antebrazo en el grupo placebo y el grupo de tratamiento. Los valores medios de todas las variables fueron muy parecidos en ambos grupos.

Tabla 1

	Cs Nasal n=53	Placebo n=56
Edad (años)*	51,9 (3,5)	52,7 (2,7)
Meses de post-menopausia	26,0 (15,2)	22,9 (14,6)
Talla (cm)	159,5 (6,7)	158,2 (7,1)
Peso (kg)	60,4 (8,2)	59,6 (9,0)
*Media		

Características clínicas al principio del estudio.

Tabla 2

	Nasal SCT	Placebo
Lumbar	0,87 (0,12)	0,89 (0,13)
Porción distal del radio	0,98 (0,15)	0,97 (0,14)
Porción medial del radio	1,34 (0,13)	1,35 (0,14)
* Media (SD)		

La densitometría ósea inicial de los sujetos.

Estimación bioquímica del metabolismo óseo.

Se realizó analítica de sangre y orina de 24 horas antes de empezar el estudio y a los 6 y 12 meses después del tratamiento, la concentración sérica total de calcio fue medida mediante Corning Calcium Analyzer 940; la fosfatasa alcalina sérica con el método de Klein, Babson y Read y convertido a unidades Bodansky; y el fósforo sérico mediante calorimetría. La hormona paratiroidea (PTH) fue medida con un antisuero específico para el grupo carbolixico teamenal. La concentración de osteocalcina plásmica fue determinada mediante RIA y el estradiol sérico con el método radioinmuno-lógico (Bio Mériex Coatria).

La hidroxiprolina y el calcio en la orina de 24 horas, fueron medidas por espectrofotometría, corregidas por la concentración de creatinina.

La tabla III muestra los niveles basales de los parámetros bioquímicos de metabolismo óseo que fueron parecidos en ambos grupos.

La evaluación estadística

Los cambios en la densitometría ósea y en los parámetros bioquímicos fueron expresados y analizados como valores absolutos y como porcentajes de los valores basales mediante análisis de varianza de los niveles en el mes 0,6 y 12. Con este método, fue posible analizar por separado los efectos del tratamiento y del tiempo. Los cambios significativos entre grupos fueron sometidos al T-Student test para pares de datos. La homogeneidad de ambos grupos en cada visita fue corregido por datos demográficos, valores de las medidas de masa ósea y parámetros bioquímicos mediante el T-Student Test.

La figura 1 muestra los cambios en las medias de la densitometría ósea lumbar durante el estudio, expresado en tantos por ciento de los valores basales. En las mujeres que recibieron 100 UI al día de calcitonina de

Tabla 3

	Nasal SCT	Placebo
Sérica:		
Fosfatasa alcalina (UB/ 100ml)	3,12 (1,00)	3,25 (0,98)
Calcio (ng/dl)	9,47 (0,29)	9,60 (0,29)
Fósforo (mg/dl)	3,36 (0,19)	3,43 (0,20)
PTH (pg/ml)	41,3 (14,9)	41,0 (15,1)
Osteocalcina (ng/ml)	20,8 (14,1)	21,4 (13,9)
Estradiol (ng/ml)	20,8 (14,1)	21,4 (13,9)
Orina:		
Hidroxirolina/ Creatinina (mg/g)	50,4 (25,3)	50,6 (16,7)
Calcio/creatinina (mg/g)	175,2 (89,4)	176,5 (79,5)

Niveles basales de los indicadores bioquímicos de metabolismo óseo en los dos grupos.

salmón intranasal, la densitometría ósea bajó solamente 1,2% en un año, mientras que en las mujeres que recibieron el placebo, fue más significativo, 3,10% (comparación entre grupos $p=0,02$). La diferencia no era significativa en el sexto mes ($p=0,11$). Sin embargo, el análisis de varianza para las medidas repetidas mostró un efecto significativo con respecto al tiempo ($p=0,0001$) y al tratamiento ($p=0,02$) sin una interacción entre el factor de tiempo y tratamiento.

La figura 2 muestra la media de los cambios en el contenido mineral óseo en el antebrazo (porción dis-

tal y media). Después de un año, no se evidencian diferencias significativas con respecto al contenido mineral óseo entre los dos grupos a este nivel. El análisis de varianza no mostró efectos ni del tiempo, ni del tratamiento. En la porción distal donde hay más hueso trabecular que en la porción proximal, hubo una tendencia no significativa de una diferencia entre los dos grupos parecido a la tendencia observada en la vértebra lumbar.

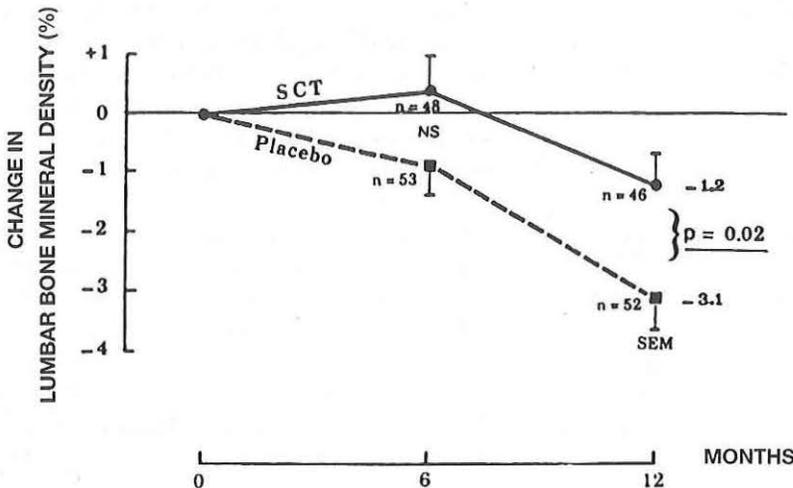
La tabla 4 muestra la media de los cambios en un año en los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo y el estradiol sérico, expresado en tantos por ciento de los valores basales.

Entre las mujeres con tratamiento intranasal con la calcitonina de salmón y las que reciben placebo, no hubo diferencias en los cambios en cualquiera de las 8 variables. Se les hizo la determinación de osteocalcina sérica antes y después del tratamiento a la vez que por razones técnicas. Unas cuantas muestras de suero recogido antes del tratamiento, fueron desgraciadamente descongeladas durante el año de almacenaje. Este artefacto podrá explicar el aumento inesperado en la osteocalcina en los diez grupos. Durante el tratamiento, no hubo cambios en las variables de seguridad como tensión arterial y concentración de creatina sérica.

Discusión

Nuestros resultados, obtenidos en una población amplia y representativa de mujeres sanas en los primeros años de post-menopausia, muestran

Figura 1



Cambios en las medias de la desintometría ósea de la columna lumbar (I SEM) en el grupo de calcitonina nasal y en el grupo placebo.

Tabla 4

Suero:	Nasal SCT	Placebo
F. alcalina	+13,1	+4,6
Calcio	+0,9	+0,3
Fósforo	+1,9	+0,3
PTH	-12,9	-3,2
Osteocalcina	+75,6	+61,6
Estradiol	+4,4	+2,4
Orina:		
Hidroxiprolina/ creatinina	+1,2	+0,6
Calcio/creatinina	+24,2	+20,1

Las dos mujeres que dejaron el estudio por intolerancia nasal eran del grupo placebo.

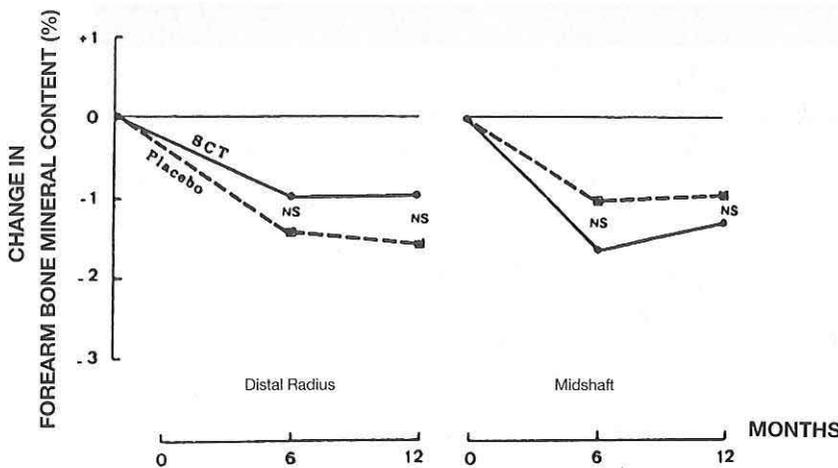
Cambios en los indicadores bioquímicos de metabolismo óseo después de un año de tratamiento.

que una dosis diaria de 100 UI de calcitonina de salmón administrada por vía intranasal en un año, es capaz de disminuir de forma significativa la pérdida de hueso en la columna, pero no en el antebrazo. Estos resultados confirman los de Overgaard (3) recientemente publicados y los de Reginster (2) que, sin embargo, no determinó los efectos del tratamiento en los huesos en la periferia, la respuesta según dosis de este tipo de prevención es aún muy poco estudiada. Overgaard (3) empleó la misma dosis que nosotros hemos usado, y después de un año de tratamiento, observó cambios muy parecidos en la

densitometría ósea lumbar y en el contenido mineral óseo radial. Reginster (2) usó una dosis más de dos veces más baja que la nuestra (50 UI al día durante 5 días cada semana) y también obtuvo resultados comparables. No obstante, en ambos estudios previos, hubo una tendencia leve hacia una mejor estabilización de la densitometría ósea lumbar en el grupo con tratamiento activo, en los estudios Overgaard y Reginster, podría ser debido al suplemento con calcio añadido al tratamiento con calcitonina intranasal. Es posible que el efecto selectivo de la calcitonina intranasal en los huesos de la columna sin mayor efecto en los huesos del antebrazo así como la ausencia de cambios bioquímicos en el metabolismo óseo, sea debido a una dosis muy baja. Por eso, estamos haciendo el estudio en su segundo año con una dosis diaria de 200 UI y esperamos obtener información sobre la respuesta a la calcitonina intranasal según dosis administradas.

Otro estudio con calcitonina intranasal como tratamiento para la osteoporosis establecida en mujeres de 55 a 75 años de edad con fractura de la muñeca usa una alta dosis diaria de 200 UI en combinación con un suplemento de calcio de 500 mg. El grupo con calcitonina (n=17) no perdió minerales óseos en la columna y el antebrazo en comparación con el grupo de calcio-placebo (n=20) y el grupo de control (n=19) no recibiendo calcio. Los parámetros bioquímicos de la resorción y formación de hueso disminuyeron significativamente en el grupo de cal-

Figura 2



Cambios en las medidas del contenido mineral óseo en el antebrazo en el grupo de calcitonina nasal y en el grupo placebo.

citonina, y no hubo cambios en el grupo control, mientras que el grupo calcio-placebo mostró valores intermedios. Esto sugiere que el suplemento diario de 500 mg de calcio podrá influir el metabolismo óseo y en parte contribuir al retraso de la pérdida ósea. Debería tenerse este dato en cuenta para la interpretación de los estudios de prevención de Reginster (2) y Overgaard (3).

Podemos concluir con este estudio, que la calcitonina de salmón administrada por vía intranasal con

una dosis diaria de 100 UI sin calcio durante un año, es capaz de disminuir significativamente la magnitud de la pérdida ósea en la columna durante los primeros años de post-menopausia, pero a estas dosis, no produce efectos en el esqueleto periférico. El pulverizador nasal de calcitonina no tiene efectos tóxicos en la mucosa nasal y esta falta de efectos secundarios observado en este estudio y los estudios anteriores, podría indicar su uso en tratamientos prolongados.

BIBLIOGRAFIA

1. MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy HJR, Lancet 1988; i: 900.

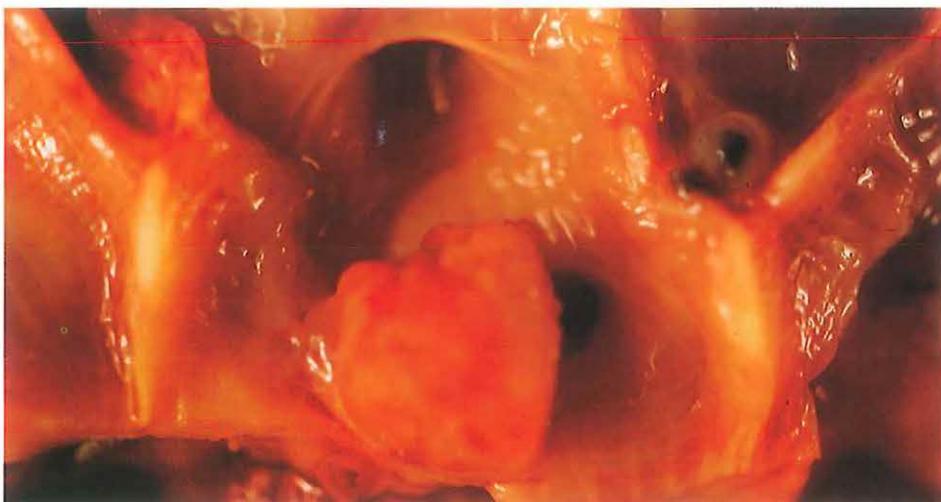
Lecart MP, Fontaine MA, Lamberlin P, Franchimont P. Lancet 1987; ii: 1481.

4. Delmas PD, Stenner DD, Wahner H, Mann Kg, Riggs BL. J. Clin Invest 1983; 71: 1316.

3. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Br Med J 1989; 209: 477.

5. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS. Clin Endocrinol 1989; 30: 435.

PATOLOGIA MACROSCOPICA



HISTORIA CLINICA:

Paciente varón de 49 años que acudió a consulta por padecer neumonías de repetición desde hace un año. En la TAC torácica se observaron numerosas áreas de consolidación de aspecto pseudo nodular, mal definidas, con bordes irregulares. En la broncoscopia se observó una masa en el bronquio lobar inferior derecho. A la vista de estos hallazgos se realizó una lobectomía.

FOTOGRAFIA MACROSCOPICA:

Pieza de lobectomía que muestra una tumoración exofítica en la pared bronquial, de 1X0,7X0,6 cm. La tumoración protruye hacia la luz bronquial y la ocluye. Los bronquios distales al tumor se hallan dilatados y llenos de moco.

DIAGNOSTICO:

Papiloma bronquial.