

Experiencia con calcitonina en la osteoporosis posmenopáusica

Eduardo Kanterewicz Binstock

Unidad de Reumatología. Hospital General de Vic. Barcelona.

Desde hace más de 15 años la calcitonina (CT) se ha utilizado de forma amplia para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica¹. Se trata de una hormona polipeptídica de producción fisiológica por las células parafoliculares «C» de la glándula tiroides cuyos efectos antirresortivos en el tejido óseo se basan en la actividad antiosteoclástica^{2,3}. Algunos trabajos experimentales sugieren que la CT también puede tener una acción anabólica que favorece la síntesis de la matriz proteica y la mineralización, mejorando así la «calidad ósea»⁴. Sin relación aparente con el efecto sobre los osteoblastos, la CT muestra capacidad analgésica que procedería de diferentes interacciones con receptores y neurotransmisores del dolor de acción preferente en el sistema nervioso central⁵.

Con este doble potencial de actuación, la CT parecía predestinada a ocupar un lugar importante dentro de los tratamientos para la osteoporosis y a pesar de los escasos resultados positivos publicados y de la incomodidad de la vías de administración intramuscular y subcutánea, el importante volumen mundial de ventas confirmó las expectativas⁶. El uso masivo de CT⁷ podría también verse explicado por la ausencia hasta 1990 de otras opciones terapéuticas para la osteoporosis frente al patrón oro de aquel momento, el controvertido tratamiento hormonal sustitutivo^{8,9}.

A la luz de lo que más tarde se difundiría ampliamente como medicina basada en la evidencia, y teniendo en cuenta las directivas consensuadas para la realización de ensayos clínicos y registro de nuevos fármacos para la osteoporosis^{10,11}, comenzaron a publicarse trabajos que cuestionaban los fundamentos sobre los que se basaba el uso de la CT^{12,13}. Las principales dudas, todas ellas relacionadas entre sí, podrían resumirse en: a) dosis mínima efectiva y pautas o ciclos de tratamiento con respecto a la evolución de la masa ósea y a las variaciones de los marcadores del recambio óseo en la posmenopausia temprana y tardía; b) tasa de reducción de fracturas vertebrales y periféricas, y c) magnitud

del efecto analgésico en el síndrome de fractura vertebral aguda.

Efectos sobre la masa ósea

Sin entrar en excesivos detalles, la vía parenteral (hoy casi abandonada) no llegó nunca a utilizarse con dosis o ciclos uniformes ni tampoco con criterios de inclusión comunes que permitan la comparación entre trabajos o extraer conclusiones definitivas acerca de su validez¹⁴. Con la llegada de la vía intranasal y disminuidos los efectos secundarios, las primeras discrepancias surgieron en la evaluación de la dosis mínima eficaz (50, 100 o 200 U/día)¹⁵. Los resultados de un estudio con un total de 80 pacientes controlado con placebo mostraron que la dosis de 50 U/5 días/semana mantenía la masa ósea lumbar, mientras que el uso de 200 U incrementaba dicha masa en un 2%¹⁶. Otros trabajos similares no encontraron resultados positivos^{17,18}, sin embargo la dosis de 200 U/día parecía confirmarse como la más útil¹⁹, y con dicha dosis se efectuarían los ensayos clínicos para demostrar eficacia anti-fractura.

Por otro lado, en 1995²⁰, y más recientemente²¹, se han publicado trabajos que comparan CT con alendronato. Reconociendo como lo hacen los autores, ciertas deficiencias inherentes al diseño, y con la obligada precaución de considerar el patrocinio, los resultados pusieron de manifiesto que mientras el alendronato produjo un aumento significativo y duradero de la masa ósea en todas las localizaciones estudiadas y una modificación importante de los marcadores de formación y reabsorción ósea, la CT produjo un leve incremento de la masa ósea (en ocasiones no diferente al placebo al cabo de 12 meses) y los marcadores bioquímicos no se alteraron de forma significativa. En otros trabajos, algunos sin comparadores activos, se evidencian resultados positivos sobre la modificación de dichos marcadores aunque con tendencia a la normalización con el uso prolongado¹.

Efecto sobre las fracturas vertebrales y periféricas

La disminución en el número de nuevas fracturas vertebrales había sido comunicada en pequeños

Correspondencia: Dr. E. Kanterewicz Binstock.
Unidad de Reumatología. Hospital General de Vic.
Francesc Plà «El Vigatà», 1. 08500 Vic. Barcelona.

Rev Esp Reumatol 2001; 28: 110-112

estudios anteriores como el realizado en España por Rico et al¹⁴ y en alguno más amplio como el del grupo de Christiansen²². Este último, en un análisis global de cuatro subgrupos de 50 pacientes frente a placebo y con seguimiento a 2 años demostró una reducción de aproximadamente el 60% en el número de nuevas fracturas. Las críticas a este trabajo, al margen del tamaño muestral, se basan en el análisis combinado de la respuesta a tres dosis diferentes de CT, habiéndose detectado en paralelo una respuesta dosis-efecto. Como elemento positivo cabe mencionar que las mujeres estudiadas presentaban osteoporosis densitométrica y no fracturas basales, siendo así posiblemente más representativas de la población.

Un metaanálisis comparativo entre CT y etidronato²³ resume los datos hasta aquí comentados sobre la eficacia anti-fractura de ambos fármacos, sin encontrar diferencias entre ellos, y señala como principal carencia la falta de datos acerca de la fractura femoral. A este respecto, un estudio observacional retrospectivo de ámbito europeo que incluyó a pacientes mediante cuestionarios postales indica que el uso de CT se asociaba a un menor riesgo de fractura femoral²⁴. Otros trabajos de revisión conjunta de diferentes estudios publicados con CT encuentran una tendencia hacia la disminución de las fracturas no vertebrales, pero están basados en un escaso número de acontecimientos²⁵.

La reciente y esperada publicación de los resultados del estudio PROOF²⁶ ha reflatado el interés y reabierto el debate sobre el papel de la CT en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, al centrarse este amplio trabajo con más de 1.000 pacientes en la tasa de reducción de fracturas como objetivo principal. Dicho trabajo, de 5 años de duración, comparó a tres activos (CT: 100, 200 o 400 U/día) frente a placebo con aproximadamente 300 personas por grupo y contaba con otros objetivos secundarios como los cambios en la masa ósea, en los marcadores del metabolismo óseo y en la incidencia de fracturas periféricas. El principal resultado fue la disminución en un 33% del riesgo de presentar nuevas fracturas vertebrales en el grupo que utilizó 200 U. No se observaron resultados destacables ni en los grupos de 100 o 400 U ni en la reducción del riesgo de fractura femoral u otras fracturas periféricas. El aumento de la masa ósea y las variaciones de los marcadores del recambio mineral fue escasa, aunque significativamente diferente al placebo.

Las críticas al estudio PROOF referidas tanto al diseño como a la expresión de los resultados no se han hecho esperar^{27,28} y están también recogidas en la discusión del artículo: a) la importante tasa final de abandonos (un 59% de las pacientes inicialmente reclutadas) invalidando así un análisis por «intención de tratar»; b) la ausencia de un efecto dosis-respuesta, y c) la no inclusión de una categoría de

fracturas clínicas (dolor, capacidad funcional), que hubiese servido para responder, al menos parcialmente, a la pregunta de si la CT puede mejorar la calidad de vida más allá de la disminución de las fracturas vertebrales. Esperamos encontrar parte de las respuestas a estas preguntas en las publicaciones del estudio QUEST, que busca en un diseño a 2 años averiguar si la disminución en el número de fracturas vertebrales puede relacionarse con otros aspectos beneficiosos de la CT más allá del aumento en la densidad mineral ósea.

Efecto analgésico en las fracturas vertebrales

Algunos trabajos aleatorizados de tamaño muestral pequeño, ponen de manifiesto que la CT tiene un efecto analgésico sobre el dolor de la fractura vertebral^{29,30}. Es posible que partiendo de dicho efecto analgésico el uso de CT se haya extendido para otras condiciones dolorosas del aparato locomotor de difícil tratamiento pero que han llevado a una utilización no justificada y muy costosa de este medicamento³¹. No se conocen trabajos amplios que comparen la CT con otros tratamientos más usuales para el dolor provocado por las fracturas vertebrales. De este modo, mientras que algunas revisiones recomiendan el uso de CT en la fase aguda de la fractura vertebral³², otras son más cautelosas³³.

Conclusiones

La CT ha demostrado tener un efecto moderado en la preservación y aumento de la masa ósea lumbar y en la modificación de los marcadores del recambio mineral óseo. La reducción de las fracturas vertebrales es algo más modesta y de evidencia menor si la comparamos con otros tratamientos como los bifosfonatos de última generación o el raloxifeno. En lo que respecta a las fracturas no vertebrales (femoral u otras) no ha demostrado ser efectiva al menos en estudios prospectivos. Por último, el frecuente uso de la CT como «analgésico-antiosteoporótico» en la fase aguda de la fractura vertebral no está suficientemente estudiado, aunque no por ello se debe descartar.

A modo de resumen, la experiencia con CT para la prevención de fracturas en la osteoporosis posmenopáusica indica que este medicamento puede ser reservado para aquellas personas que no puedan tomar o no se hayan beneficiado de otros tratamientos antirresortivos más eficaces.

Bibliografía

1. Silverman SL. Calcitonin. *Am J Med Sci* 1997; 313: 13-6.
2. Kallio DM, Garant PR, Minkin C. Ultrastructural effects of calcitonin on osteocalcins in tissue culture. *J Ultrastruct Res* 1972; 39: 205-16.

3. Chambers TJ, Moore A. The sensitivity of isolated osteoclasts to morphological transformation by calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 819-24.
4. Wallach S, Farley JR, Baylink DJ, Brenner-Gate L. Effects of calcitonin on bone quality and osteoblastic function. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 335-9.
5. Fischer JA, Tobler PH, Henke H, Tschopp FA. Salmon and human calcitonin-like peptides coexist in the human thyroid and brain. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1314-6.
6. Copp DH. Calcitonin: discovery, development and clinical applications. *Clin Invest Med* 1994; 17: 268-77.
7. Magrini M, Vaccheri A, Montanaro N. The Italian way of osteoporosis. *Lancet* 1992; 339: 459-500.
8. Riggs BL, Melton LJ III. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-7.
9. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341: 801-4.
10. Kanis JA, Geusens P, Christiansen C, on behalf of the Working Party of the Foundation. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1991; 1: 182-8.
11. Reginster JY, Compston JE, Jones EA, Kaufman JM, Daudran M, Boukenot G et al. Recommendations for the registration of new chemical entities used in the prevention and treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 247-50.
12. Bannwarth B, Schaeferbecke T, Dehais J. Calcitonines et ostéoporose: mythes et réalités. *Rev Rhum* 1995; 62: 3-6.
13. Burckhardt P, Burnand B. The effect of treatment with calcitonin on vertebral fracture rate in osteoporosis. *Osteoporos Int* 1993; 3: 24-30.
14. Rico H, Hernández ER, Revilla M, Gómez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992; 16: 131-8.
15. McIntyre I, Whitehead MI, Stevenson JC, Winslewaso SO, Banks LM, Healy M. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988; 1: 900-1.
16. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Juspin I et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995; 98: 452-8.
17. Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996; 18: 629-32.
18. Thamsborg G, Jensen JEB, Kollerup G, Houge EM, Melsen F, Soresnsen OH. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996; 18: 207-12.
19. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SIJ, Marsh MS, Lees B, Benks LM et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 6-11.
20. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogginini M, Carratelli C, Caruso I et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995; 17: 383-90.
21. Downs RW, Bell NH, Ettinger MP, Walsh BW, Favus JM, Mako B et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1783-8.
22. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992; 305: 556-61.
23. Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int* 1997; 7: 165-74.
24. Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Dilsen G, Gan-nari C et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fractures. *Br Med J* 1992; 305: 1124-8.
25. Compston JE. Pharmacological interventions for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: does site-specificity exists. *Bone* 2000; 27: 765-8.
26. Chestnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimena A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the PROOF study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
27. Hochberg M. Preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A review of recent controlled trials of antiresorptive agents. *Drug Aging* 2000; 17: 317-30.
28. Cummings SR, Chapurlat RD. What PROOF proves about calcitonin and clinical trials. *Am J Med* 2000; 109: 330-1.
29. Pun KK, Chan LWL. Analgesic effect of salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11: 205-9.
30. Lyritis GP, Tsakalacos N, Magiasis B, Karachulios T, Yiatzidos A, Tsekoura M. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 369-72.
31. Kanterewicz E, Iruela T, Pladevall M, Serrarols M, Pañella D, Brugués J et al. Estudio de las prescripciones de calcitonina: estimación del gasto por prescripción inadecuada. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 411-5.
32. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736-46.
33. Francis RM, Anderson FH, Torgerson DJ. A comparison of the effectiveness and cost of treatment for vertebral fractures in women. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1167-71.